



SUOMI-FINLAND
(FI)

Patentti- ja rekisterihallitus
Patent- och registerstyrelsen

(B) (11) KUULUTUSJULKAISU
UTLAGGNINGSSKRIFT

83085

C (11) 1 111 111 111
1 111 1 111 111 111 111 111
(51) Kv.1k.5 - Int.cl.5

C 07F 9/6561, C 07D 487/04

(21) Patenttihakemus - Patentansökning	862805
(22) Hakemispäivä - Ansökningsdag	01.07.86
(24) Alkupaivä - Löpdag	01.07.86
(41) Tullut julkiseksi - Blivit offentlig	02.01.87
(44) Nähtäväksipanon ja kuul.julkaisun pym. - Ansökan utlagd och utl.skriften publicerad	15.02.91
(32) (33) (31) Etuoikeus - Prioritet	
01.07.85 GB 8516604 P	18.04.86 GB 8609591 P

(71) Hakija - Sökande

1. F. Hoffmann-La Roche AG, Basel, Switzerland, (CH)

(72) Keksijä - Uppfinnare

1. Lawton, Geoffrey, 109 Whitehill Road, Hitchin, Hertfordshire, United Kingdom, (GB)
2. Redshaw, Sally, 29 Hertford Road, Stevenage, Hertfordshire, United Kingdom, (GB)

(74) Asiamies - Ombud: Oy Kolster Ab

(54) Keksinnön nimitys - Uppfinningens benämning

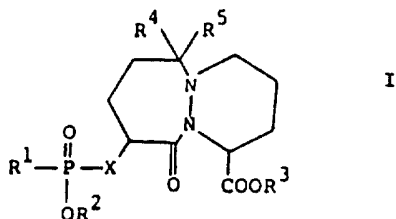
Menetelmä terapeuttisesti käyttökelpoisten pyridatso/1,2-a//1,2/diatsepiinijohdannaisten valmistamiseksi
Förfarande för framställning av terapeutiskt användbara pyridazo/1,2-a//1,2/diazepinderivat

(56) Viitejulkaisut - Anförda publikationer

EP A 94095 (C 07D 487/04),
Chemical Abstracts, vol. 97 (1982), 19663t: Proc. Natl. Acad. Sci. USA,
vol. 79 (1982) nro 7, p. 2176-80

(57) Tiivistelmä - Sammandrag

Keksinnön kohteena on yhdisteitä, joilla on kaava



jossa R¹ on hydroksi, alkyyl, aralkyyli, aralkoksi-alkyyli, hydroksi-alkyyli, amino-alkyyli, asyylamino-alkyyli, monoalkyyliamino-alkyyli, dialkyyliamino-alkyyli, alkoksikarbonyyliamino-alkyyli, halogeeni-alkyyli, karboksi-alkyyli, alkoksikarbonyyli-alkyyli, alkoksi tai aralkoksi; R² ja R³ ovat kumpikin vety, alkyyl tai aralkyyli; R⁴ ja R⁵ ovat kumpikin vety tai R⁴ ja R⁵ yhdessä ovat okso; ja X on happiatomi tai ryhmä -NR⁶-, jossa R⁶ on vety, alkyyl tai aralkyyli; tai -(CH₂)_n-, jossa n on 0, 1 tai 2,

ja niiden farmaseuttisesti hyväksyttäviä suoloja, joilla on liikkajännitystä vastustavaa aktiivisuutta, ja joita voidaan käyttää lääkkeinä farmaseuttisten valmisteiden muodossa. Niitä voidaan valmistaa tunnettujen menetelmien mukaisesti.

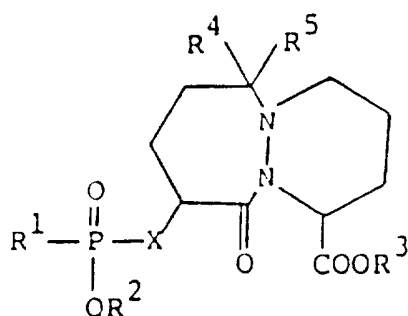
83035

Uppfinningen avser föreningar som har formeln

där R^1 är hydroxi, alkyl, aralkyl, aralkoxi-alkyl, hydroxi-alkyl, amino-alkyl, acylamino-alkyl, monoalkylamino, dialkylamino-alkyl, alkoxikarbonylamino-alkyl, halogen-alkyl, karboxi-alkyl, alkoxi-karbonyl-alkyl, alkoxi eller aralkoxi; R^2 och R^3 är båda väte, alkyl eller aralkyl; R^4 och R^5 är båda väte eller R^4 och R^5 är tillsammans oxo; och X är en syreatom eller gruppen $-NR^6-$, där R^6 är väte, alkyl eller aralkyl; eller $-(CH_2)_n-$, där n står för 0, 1 eller 2, och deras farmaceutiskt godtagbara salter, som har aktivitet mot överspändhet och kan användas i läkemedel som farmaceutiska preparat. De kan framställas enligt kända metoder.

Menetelmä terapeuttisesti käyttökelpoisten pyridatso-
[1,2-a][1,2]diatsepiinijohdannaisten valmistamiseksi

Tämän keksinnön kohteena on menetelmä kaavan (I)
mukaisten pyridatso[1,2-a][1,2]diatsepiinijohdannaisten
ja niiden farmaseuttisesti hyväksyttävien suolojen val-
mistamiseksi,



(I)

jossa R¹ on hydroksi, alkyyl, aralkyyli, aralkoksi-al-
kyyl, hydroksi-alkyyli, amino-alkyyli, asyyliamino-al-
kyyl, monoalkyyliamino-alkyyli, dialkyyliamino-alkyyli,
alkoksikarbonyyliamino-alkyyli, halogeeni-alkyyli, kar-
boksi-alkyyli, alkoksikarbonyyli-alkyyli, alkoksi tai
aralkoksi; R² ja R³ ovat kumpikin vety, alkyyl tai aral-
kyyl; R⁴ ja R⁵ ovat kumpikin vety tai R⁴ ja R⁵ yhdessä
muodostavat oksoryhmän; ja X on happiatomi tai ryhmä
-NR⁶-, jossa R⁶ on vety, alkyyl tai aralkyyli tai
-(CH₂)ₙ-, jossa n on 0, 1 tai 2, jolloin alkyyl- ja al-
koksiryhmät sisältävät 1-8 hiiliatomia, asyyli tarkoittaa
asetyyliä, propionyyliä, butyryyliä, valeryyliä, syklo-
propanikarbonyyliä, syklopentaanikarbonyyliä, bentsoyy-
liä, p-klooribentsoyyliä, fenyyliasetyyliä tai nikoti-
noyyliä, ja aralkyyli ja aralkoksi tarkoittavat alkyyl-
ja alkoksiryhmiä, joissa yksi vetyatomi on korvattu fe-
nyylillä, joka on mahdollisesti substituoitu yhdellä tai
useammalla halogeenilla, alkyyllillä, alkoksilla, trifluo-
rimetyyllillä, nitrolla, aminolla tai iminoalkyyliaminol-
la.

Kaavan I mukaiset yhdisteet sisältävät kaksi asym-
metristä hiiliatomia ja, kun R¹:llä ja OR²:llä on eri

merkitys, kiraalisen fosforiatomin. Keksinnön piiriin eivät kuulu ainoastaan näiden yhdisteiden optisesti yhdenmukaiset muodot, vaan myös diastereoisomeeriset rasemaatit ja eri diastereoisomeeristen rasemaattien seokset.

5 Kuten tässä patenttijulkaisussa on käytetty, termi "alkyyli", erikseen tai yhdistelmässä, tarkoittaa suoraa tai haarautunutta alkyyli-ryhmäketjua, joka sisältää 1-8, edullisesti 1-4 hiiliatomia (esimerkiksi metyyliä, etyyliä, propyyliä, isopropyyliä, butyyliä, tert.-butyyliä, pentyyliä, heksyyliä jne). Termi "aralkyyli" 10 tarkoittaa alkyyli-ryhmää, kuten edellä on määritetty, jossa vetyatomi on korvattu fenyyli-ryhmällä tai fenyyli-ryhmällä, joka sisältää yhden tai useamman substituentin, valittuna halogeenista, alkyylistä, alkoksista, trifluorimetyylistä, tpeestä, aminosta, iminoalkyyliaminosta 15 jne, esimerkkejä aralkyyli-ryhmistä ovat bentsyyli, fenetyyli, 3-fenyylipropyyli, 4-klooribentsyyli, 4-metoksibentsyyli, 3-(4-kloorifenyyli)propyyli, 3-(4-metoksifenyyli)propyyli, 4-nitrofenetyyli, 4-aminofenetyyli, 4-(1-iminoetyyliamino)fenetyyli jne. Tässä käytetty termi "halogeeni" tarkoittaa fluoria, klooria, bromia tai jodia. Esimerkkejä hydroksi-alkyyli-ryhmistä ovat hydroksimetyyli, 2-hydroksietyyli jne. Aminoalkyyli-ryhmä voi olla 20 esimerkiksi aminoetyyli, 2-aminoetyyli jne. Metyyliaminometyyli, 2-metyyliaminoetyyli ja 2-etyyliaminoetyyli 25 ovat esimerkkejä monoalkyyliamino-alkyyli-ryhmistä ja 2-dimetyyliaminoetyyli, 2-dietyyliaminoetyyli ja 3-dimetyyliaminopropyyli ovat esimerkkejä dialkyyliamino-alkyyli-ryhmistä. Asyyliamino-alkyyli-ryhmissä läsnäoleva asyyli-ryhmä voi olla peräisin esimerkiksi tyydytetystä tai 30 tyydyttämättömästä alifaattisesta karboksyylihaposta, sykloalifaattisesta karboksyylihaposta, aromaattisesta karboksyylihaposta, aralifaattisesta karboksyylihaposta tai heterosyklisestä karboksyylihaposta, esimerkkejä tällaisista hapoista ovat etikkahappo, propionihappo, voi-

happo, valeriaanahappo, syklopropanikarboksyylihappo, syklopentaanikarboksyylihappo, bentsoehappo, p-kloori-bentsoehappo, fenyyliasetaatihappo, nikotiinihappo jne. Termi "halo-alkyyli" tarkoittaa alkyyli-ryhmää, joka sisältää halogeenisubstituentin, esimerkkejä halogeenialkyyli-ryhmistä ovat kloorimetyyli, 2-kloorietyyli, 3-bromipropyli jne. Esimerkkejä karboksi-alkyyli-ryhmistä ovat karboksimeetyli, 2-karboksietyyli jne. Termi "alkoksi", erikseen tai yhdistelmässä, kuten alkoksikarbonyylissä, tarkoittaa alkyyli-ryhmää, kuten edellä on määritetty, joka on yhdistetty happiatomilla. Täten esimerkkejä alkoksiryhmistä ovat metoksi, etoksi, propoksi, isopropoksi, butoksi, tert.butoksi, pentyylioksi, heksyylioksi jne. Esimerkkejä alkoksikarbonyyliamino-alkyyli-ryhmistä ovat metoksikarbonyyliaminometyyli, 2-etoksikarbonyyliaminoetyyli, 3-etoksikarbonyyliaminopropyli jne. Alkoksikarbonyyli-alkyyli-ryhmä voi olla esimerkiksi metoksikarbonyylimetyyli, 2-metoksikarbonylietyyli, 3-etoksikarbonylipropyli jne. Termi "aralkoksi" tarkoittaa aralkyyli-ryhmää, kuten edellä on määritetty, joka on yhdistetty happiatomilla, esimerkkejä aralkoksi-ryhmistä ovat bentsyylioksi, 4-klooribentsyylioksi, 2-fenyylietoksi, 3-fenyylipropoksi jne.

Kaavan I mukaiset yhdisteet, jotka ovat happamia, muodostavat farmaseuttisesti hyväksyttäviä suoloja emästen kanssa. Esimerkkejä tällaisista suoloista ovat alkalimetallisuolat (esim. natrium- tai kaliumsuolat), emäk-siset maametallisuolat (esim. kalsium- ja magnesiumsuolat), ammoniumsuolat ja suolat orgaanisilla amiineilla (esim. disykloheksyyliamiinisulat). Kaavan I mukaiset yhdisteet, jotka ovat emäksiä, muodostavat farmaseuttisesti hyväksyttäviä suoloja happojen kanssa. Esimerkkejä tällaisista suoloista ovat mineraalihapposuolat, kuten hydrohalidit (esimerkiksi hydrobromidit, hydrokloridit jne), sulfaatit, fosfaatit, nitraatit jne ja orgaaniset

happosuolat, kuten asetaatit, maleaatit, fumaraatit, tartraatit, sitraatit, salisylaatit, metaanisulfonaatit, p-tolueenisulfonaatit ja vastaavat.

5 R^1 kaavassa I on edullisesti hydroksi, alkyyli, aralkyyli tai alkoksi. R^2 on edullisesti vety. Edullisesti R^3 on vety. X on edullisesti happiatomi tai ryhmä -NH- tai $-(CH_2)_n$, jossa n on 0 tai 1.

10 Edellä kuvatun perusteella on selvää, että edellä esitetyn kaavan I mukaisia erityisen edullisia yhdisteitä ovat ne, joissa R^1 on hydroksi, alkyyli, aralkyyli tai alkoksi, R^2 on vety, R^3 on vety ja X on happiatomi tai ryhmä -NH- tai $-(CH_2)_n$, jossa n on 0 tai 1.

Erityisen edullisia edellä esitetyn kaavan I mukaisia yhdisteitä ovat:

15 oktahydro-9(S)-fosfonometyyli-10-okso-6H-pyridatso-[1,2-a][1,2]diatsepiini-1(S)-karboksyylihappo,
oktahydro-9(S)-[[hydroksi)metyylifosfinyyli]metyyli]-6,10-diokso-6H-pyridatso[1,2-a][1,2]diatsepiini-1(S)-karboksyylihappo,
20 oktahydro-9(S)-fosfono-6,10-diokso-6H-pyridatso[1,2-a]-[1,2]diatsepiini-1(S)-karboksyylihappo,
9(S)-dietoksisfosfinyyli-oktahydro-6,10-diokso-6H-pyridatso[1,2-a][1,2]diatsepiini-1(S)-karboksyylihappo,
oktahydro-9(S)-[[hydroksi(metoksi)fosfinyyli]metyyli]-
25 6,10-diokso-6H-pyridatso[1,2-a][1,2]diatsepiini-1(S)-karboksyylihappo,
oktahydro-9(S)-fosfonometyyli-6,10-diokso-6H-pyridatso-[1,2-a][1,2]diatsepiini-1(S)-karboksyylihappo,
9-(S)-[[hydroksi(3-fenyylipropyli)fosfinyyli]metyyli]-
30 oktahydro-6,10-diokso-6H-pyridatso[1,2-a][1,2]diatsepiini-1(S)-karboksyylihappo,
9(S)-[[hydroksi(fenetyyli)fosfinyyli]amino]-oktahydro-10-okso-6H-pyridatso[1,2-a][1,2]diatsepiini-1(S)-karboksyylihappo,
35 9(S)-[[hydroksi(2-fenetyyli)fosfinyyli]metyyli]-oktahydro-10-okso-6H-pyridatso[1,2-a][1,2]diatsepiini-1(S)-kar-

boksyylihappo ja

9(S)-[hydroksi(4-fenyylibutyyli)fosfinyyli]-oktahydro-10-okso-6H-pyridatso[1,2-a][1,2]diatsepiini-1(S)-karboksyylihappo.

5 Esimerkkejä muista kaavan I mukaisista kiinnostavista yhdisteistä ovat:

metyyli 9(S)-dimetoksifosfinyylimetyyli-oktahydro-6,10-diokso-6H-pyridatso[1,2-a][1,2]diatsepiini-1(S)-karboksylaatti,

10 metyyli 9(S)-dimetoksifosfinyylimetyyli-oktahydro-10-okso-6H-pyridatso[1,2-a][1,2]diatsepiini-1(S)-karboksylaatti,

metyylioktahydro-9(S)-fosfonometyyli-10-okso-6H-pyridatso[1,2-a][1,2]diatsepiini-1(S)-karboksylaatti,

15 metyyli-9(S)-[[(etoksi)metyylifosfinyyli]metyyli]-oktahydro-6,10-diokso-6H-pyridatso[1,2-a][1,2]diatsepiini-1(S)karboksylaatti,

metyyli 9(S)-dietoksifosfinyyli-oktahydro-6,10-diokso-6H-pyridatso[1,2-a][1,2]diatsepiini-1(S)-karboksylaatti,

20 metyyli 9(S)-dietoksifosfinyylimetyyli-oktahydro-6,10-diokso-6H-pyridatso[1,2-a][1,2]diatsepiini-1(S)-karboksylaatti,

metyyli 9(S)-[[etoksi(3-fenyylipropyyli)fosfinyyli]metyyli]-oktahydro-6,10-diokso-6H-pyridatso[1,2-a][1,2]diatsepiini-1(S)-karboksylaatti,

25 bentsyyli 9(S)-[[bentsyylioksi(fenetyyli)fosfinyyli]amino]-oktahydro-10-okso-6H-pyridatso[1,2-a][1,2]diatsepiini-1(S)-karboksylaatti,

tert.butyyli 9 (S)-(dibentsyylifosfonoksi)-oktahydro-6,10-diokso-6H-pyridatso[1,2-a][1,2]diatsepiini-1(S)-karboksylaatti,

30 tert.butyyli 9(S)-[bentsyylioksi(fenetyyli)fosfinyylioksi]oktahydro-6,10-diokso-6H-pyridatso[1,2-a][1,2]diatsepiini-1(S)-karboksylaatti,

35 bentsyyli 9(S)-[(dibentsyylioksifosfinyyli)amino]-okta-

hydro-10-okso-6H-pyridatso[1,2-a][1,2]diatsepiini-1(S)-
karboksylaatti ja

9(S)-[dibentsyylioksisfosfinyyli)amino]-oktahydro-10-okso-
6H-pyridatso[1,2-a][1,2]diatsepiini-1(S)-karboksyylihappo.
5

Lisäesimerkkejä muista kaavan I kiinnostavista yh-
disteistä ovat:

tert.butyyli 9(S)-[bentsyylioksi(4-fenyylibutyyli)fosfi-
nyylioksi]-oktahydro-6,10-diokso-6H-pyridatso[1,2-a]-
10 [1,2]diatsepiini-1(S)-karboksylaatti,

9(S)-[hydroksi(4-fenyylibutyyli)fosfinyylioksi]-oktahyd-
ro-6,10-diokso-6H-pyridatso[1,2-a][1,2]diatsepiini-1(S)-
karboksyylihappo,

bentsyyli 9(S)-[[bentsyylioksi(bentsyyli)fosfinyyli]ami-
15 no]-oktahydro-10-okso-6H-pyridatso[1,2-a][1,2]diatsepii-
ni-1(S)karboksylaatti,

bentsyyli 9(S)-[[bentsyylioksi(3-fenyylipropyyli)fosfi-
nyyli]amino]-oktahydro-10-okso-6H-pyridatso[1,2-a][1,2]-
diatsepiini-1(S)-karboksylaatti,

20 bentsyyli 9(S)-[[bentsyylioksi(4-fenyylibutyyli)fosfinyy-
li]amino]-oktahydro-10-okso-6H-pyridatso[1,2-a][1,2]diat-
sepiini-1(S)-karboksylaatti,

9(S)-[[hydroksi(bentsyyli)fosfinyyli]amino]-oktahydro-
10-okso-6H-pyridatso[1,2-a][1,2]diatsepiini-1(S)-karbok-
25 syylihappo,

9(S)-[[hydroksi(3-fenyylipropyyli)fosfinyyli]amino]-ok-
tahydro-10-okso-6H-pyridatso[1,2-a][1,2]diatsepiini-1(S)-
karboksyylihappo,

9(S)-[[hydroksi(4-fenyylibutyyli)fosfinyyli]amino]-okta-
30 hydro-10-okso-6H-pyridatso[1,2-a][1,2]diatsepiini-1(S)-
karboksylaatti,

metyyli 9(S)-[(etoksi)(5-fenyylipentyyli)fosfinyyli]-ok-
tahydro-6,10-diokso-6H-pyridatso[1,2-a][1,2]diatsepiini-
1(S)-karboksylaatti,

35 metyyli 9(S)-[(etoksi)(4-fenyylibutyyli)fosfinyyli]-ok-

- tahydro-6,10-diokso-6H-pyridatso[1,2-a][1,2]diatsepiini-
1(S)-karboksylaatti,
metyyli 9(S)-[(etoksi)(3-fenyylipropyli)fosfinyyli]-ok-
tahydro-6,10-diokso-6H-pyridatso[1,2-a][1,2]diatsepiini-
5 1(S)-karboksylaatti,
metyyli 9(S)-[(etoksi)(fenetyyli)fosfinyyli]-oktahydro-
6,10-diokso-6H-pyridatso[1,2-a][1,2]diatsepiini-1(S)kar-
boksylaatti,
9(S)-[hydroksi(5-fenyylipentyyli)fosfinyyli]-oktahydro-
10 6,10-diokso-6H-pyridatso[1,2-a][1,2]diatsepiini-1(S)kar-
boksyylihappo,
9(S)-[hydroksi(4-fenyylibutyli)fosfinyyli]-oktahydro-
6,10-diokso-6H-pyridatso[1,2-a][1,2]diatsepiini-1(S)-kar-
boksyylihappo,
15 9(S)-[hydroksi(3-fenyylipropyli)fosfinyyli]-oktahydro-
6,10-diokso-6H-pyridatso[1,2-a][1,2]diatsepiini-1(S)-kar-
boksyylihappo,
9(S)-[hydroksi(fenetyyli)fosfinyyli]-oktahydro-6,10-diok-
so-6H-pyridatso[1,2-a][1,2]diatsepiini-1(S)-karboksyyli-
20 happo,
metyyli 9(S)-[[etoksi(fenetyyli)fosfinyyli]metyyli]-okta-
hydro-6,10-diokso-6H-pyridatso[1,2-a][1,2]diatsepiini-
1(S)-karboksylaatti,
9(S)-[[hydroksi(fenetyyli)fosfinyyli]metyyli]-oktahydro-
25 6,10-diokso-6H-pyridatso[1,2-a][1,2]diatsepiini-1(S)kar-
boksyylihappo,
metyyli 9(S)-[[etoksi(fenetyyli)fosfinyyli]metyyli]-okta-
hydro-10-okso-6H-pyridatso[1,2-a][1,2]diatsepiini-1(S)-
karboksylaatti,
30 metyyli 9(S)-[(etoksi)(4-fenyylibutyli)fosfinyyli]-okta-
hydro-10-okso-6H-pyridatso[1,2-a][1,2]diatsepiini-1(S)-
karboksylaatti,
etyyli 9(S)-[[[(4-bentsyylioksibutyli) (etoksi)fosfinyy-
li]metyyli]-oktahydro-6,10-diokso-6H-pyridatso[1,2-a]-
35 [1,2]diatsepiini-1(S)-karboksylaatti,

9(S)-[[[(4-bentsyylioksibutyyli)(hydroksi)fosfinyyli]metyyli]-oktahydro-6,10-diokso-6H-pyridatso[1,2-a][1,2]diatsepiini-1(S)-karboksyylihappo,

5 9(S)-[[[(4-hydroksibutyyli)(hydroksi)fosfinyyli]metyyli]-oktahydro-6,10-diokso-6H-pyridatso[1,2-a][1,2]diatsepiini-1(S)-karboksyylihappo,

9(S)-[[[(4-aminobutyyli)(etoksi)fosfinyyli]metyyli]-oktahydro-6,10-diokso-6H-pyridatso[1,2-a][1,2]diatsepiini-1(S)-karboksylaatti,

10 9(S)-[[[(4-aminobutyyli)(hydroksi)fosfinyyli]metyyli]-oktahydro-6,10-diokso-6H-pyridatso[1,2-a][1,2]diatsepiini-1(S)-karboksyylihappo,

tert.butyyli oktahydro-9(S)-[[metoksi(4-nitrofenetyyli)-fosfinyyli]metyyli]-6,10-diokso-6H-pyridatso[1,2-a][1,2]-diatsepiini-1(S)-karboksylaatti,

15 oktahydro-9(S)-[[metoksi(4-nitrofenetyyli)fosfinyyli]metyyli]-6,10-diokso-6H-pyridatso[1,2-a][1,2]diatsepiini-1(S)-karboksyylihappo,

20 oktahydro-9(S)-[[hydroksi(4-nitrofenetyyli)fosfinyyli]metyyli]-6,10-diokso-6H-pyridatso[1,2-a][1,2]diatsepiini-1(S)-karboksyylihappo,

9(S)-[[[(4-aminofenetyyli)hydroksifosfinyyli]metyyli]-oktahydro-6,10-diokso-6H-pyridatso[1,2-a][1,2]diatsepiini-1(S)-karboksyylihappo,

25 9(S)-[[[(4-aminofenetyyli)metoksifosfinyyli]metyyli]-oktahydro-6,10-diokso-6H-pyridatso[1,2-a][1,2]diatsepiini-1(S)-karboksyylihappo ja

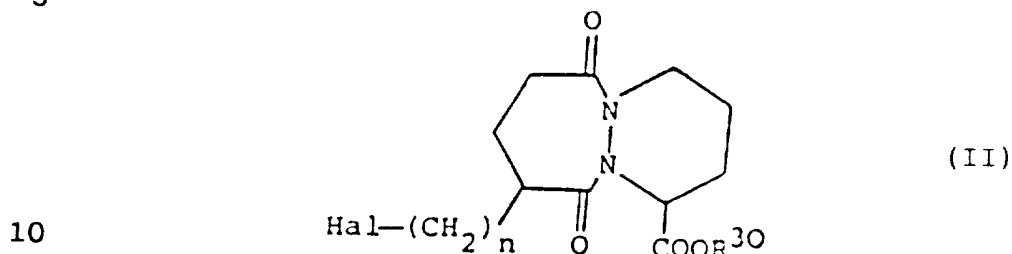
30 oktahydro 9(S)-[[[(hydroksi)[4-(1-iminoetyyliamino)fenetyyli]fosfinyyli]metyyli]-6,10-diokso-6H-pyridatso[1,2-a][1,2]diatsepiini-1(S)-karboksylaatti.

Kaavan (I) mukaisia yhdisteitä valmistetaan keksinnön mukaisesti siten, että

a) kaavan (I) mukaisen yhdisteen valmistamiseksi, jossa R¹ on alkyylili, aralkyyli, aralkoksi-alkyyli, asyyliamino-alkyyli, dialkyyliamino-alkyyli, alkoksikarbonyyliamino-alkyyli, alkoksikarbonyyli-alkyyli, alkoksi tai

aralkoksi, R^2 ja R^3 ovat kumpikin alkyylili tai aralkyyli, R^4 ja R^5 yhdessä muodostavat oksoryhmän ja X on $-(CH_2)_n$, jossa n merkitsee samaa kuin edellä, saatetaan yhdiste, jolla on yleinen kaava

5



10

jossa n merkitsee samaa kuin edellä, R^{30} on alkyylili tai aralkyyli ja Hal on halogeeniatomi, reagoimaan yhdisteen kanssa, jolla on yleinen kaava

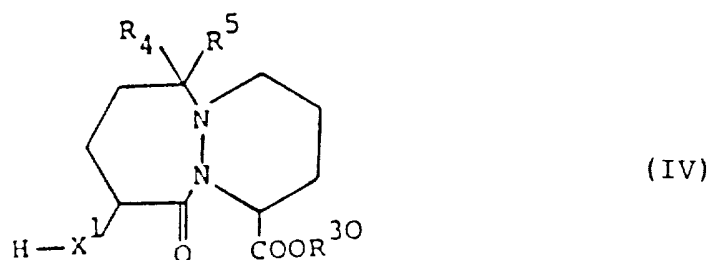
15



jossa R^{10} on alkyylili, aralkyyli, aralkoksi-alkyyli, asyyliamino-alkyyli, dialkyyliamino-alkyyli, alkoksikarbonyyliamino-alkyyli, alkoksikarbonyyli-alkyyli, alkoksi tai aralkoksi ja R^{20} on alkyylili tai aralkyyli, tai

b) kaavan (I) mukaisen yhdisteen valmistamiseksi, jossa R^1 on alkyylili, aralkyyli, aralkoksi-alkyyli, asyyliamino-alkyyli, dialkyyliamino-alkyyli, alkoksikarbonyyliamino-alkyyli, alkoksikarbonyyli-alkyyli, alkoksi tai aralkoksi, R^2 ja R^3 ovat kumpikin alkyylili tai aralkyyli; ja X on happiatomi tai ryhmä $-NR^6$, jossa R^6 on vety, alkyylili tai aralkyyli, saatetaan yhdiste, jolla on yleinen kaava

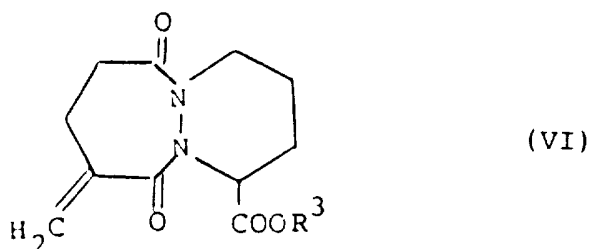
35



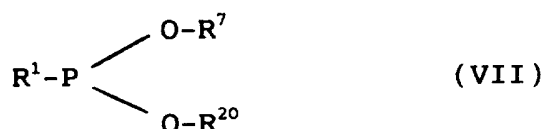
jossa R^4 , R^5 ja R^{30} merkitsevät samaa kuin edellä ja X^1 on happiatomi tai ryhmä $-NR^6-$, jossa R^6 merkitsee samaa kuin edellä, reagoimaan yhdisteen kanssa, jolla on yleinen kaava



jossa R^{10} , R^{20} ja Hal merkitsevät samaa kuin edellä, tai
c) kaavan (I) mukaisen yhdisteen valmistamiseksi, jossa R^2 on alkyylili tai aralkyyli, R^4 ja R^5 yhdessä muodostavat oksoryhmän ja X on $-\text{CH}_2-$, saatetaan yhdiste, jolla on yleinen kaava



jossa R^3 merkitsee samaa kuin edellä, reagoimaan yhdisteen kanssa, jolla on yleinen kaava



jossa R^1 ja R^{20} merkitsevät samaa kuin edellä ja R^7 on alkyylili, aralkyyli tai trialkyyliisilyyli, tai

d) kaavan (I) mukaisen yhdisteen valmistamiseksi, jossa R^1 on alkyylili, aralkyyli, aralkoksi-alkyyli, amino-alkyyli, asyyliamino-alkyyli, monoalkyyliamino-alkyyli, dialkyyliaminoalkyyli, alkoksikarbonyyliamino-alkyyli, alkoksikarbonyyli-alkyyli, alkoksi tai aralkoksi, R^2 ja R^3 kumpikin ovat alkyylili tai aralkyyli, ja R^4 ja R^5 ovat

kumpikin vetyatomeja, pelkistetään kaavan (I) mukainen yhdiste, jossa R^1 on alkyyli, aralkyyli, aralkoksi-alkyyli, amino-alkyyli, asyyliamino-alkyyli, monoalkyyliamino-alkyyli, dialkyyliamino-alkyyli, alkoksikarbonyyliamino-alkyyli, alkoksikarbonyyli-alkyyli, alkoksi tai aralkoksi, R^2 ja R^3 ovat kumpikin alkyyli tai aralkyyli, ja R^4 ja R^5 yhdessä muodostavat oksoryhmän, tai

e) kaavan I mukaisen yhdisteen valmistamiseksi, jossa R^1 on hydroksi, alkyyli, aralkyyli, aralkoksi-alkyyli, hydroksi-alkyyli, amino-alkyyli, asyyliamino-alkyyli, monoalkyyliamino-alkyyli, dialkyyliamino-alkyyli, alkoksikarbonyyliamino-alkyyli, halogeeni-alkyyli, karboksi-alkyyli, alkoksikarbonyyli-alkyyli, alkoksi tai aralkoksi, R^2 on vety, alkyyli tai aralkyyli ja/tai R^3 on vety, alkyyli tai aralkyyli, sillä ehdolla, että joko R^1 on vety ja/tai ainakin toinen R^2 :sta ja R^3 :sta on vety, tarkoituksenmukaisesti de-esteröidään kaavan (I) mukainen yhdiste, jossa R^1 on hydroksi, alkyyli, aralkyyli, aralkoksi-alkyyli, hydroksi-alkyyli, amino-alkyyli, asyyliamino-alkyyli, monoalkyyliamino-alkyyli, dialkyyliamino-alkyyli, alkoksikarbonyyliamino-alkyyli, halogeeni-alkyyli, karboksi-alkyyli, alkoksikarbonyyli-alkyyli, alkoksi tai aralkoksi, R^2 on vety, alkyyli tai aralkyyli ja/tai R^3 on vety, alkyyli tai aralkyyli, sillä ehdolla, että joko R^1 on muu kuin hydroksi ja/tai ainakin toinen R^2 :sta ja R^3 :sta on muu kuin vety, tai

f) kaavan (I) mukaisen yhdisteen valmistamiseksi, jossa R^1 on alkyyli, aralkyyli, aralkoksi-alkyyli, hydroksi-alkyyli, amino-alkyyli, asyyliamino-alkyyli, monoalkyyliamino-alkyyli, dialkyyliamino-alkyyli, alkoksikarbonyyliamino-alkyyli, halogeeni-alkyyli, karboksi-alkyyli, alkoksikarbonyyli-alkyyli, alkoksi tai aralkoksi, R^2 on alkyyli tai aralkyyli ja R^3 on alkyyli tai aralkyyli, esteröidään tarkoituksenmukaisesti kaavan (I) mukainen yhdiste, jossa R^1 on alkyyli, aralkyyli, aralkoksi-alkyyli,

kyyli, hydroksi-alkyyli, amino-alkyyli, asyyliamino-alkyyli, mono-alkyyliamino-alkyyli, dialkyyliamino-alkyyli, alkoksikarbonyyliamino-alkyyli, halogeeni-alkyyli, karboksi-alkyyli, alkoksikarbonyyli-alkyyli, alkoksi tai
5 aralkoksi, R^2 on alkyyli tai aralkyyli ja R^3 on vety, tai

g) kaavan (I) mukaisen yhdisteen valmistamiseksi, jossa R^1 on hydroksi-alkyyli ja R^2 ja R^3 ovat kumpikin vety tai alkyyli, katalyyttisesti hydrataan kaavan (I) mukainen yhdiste, jossa R^1 on aralkoksi-alkyyli ja R^2 ja R^3
10 ovat kumpikin vety tai alkyyli, tai

h) kaavan (I) mukaisen yhdisteen valmistamiseksi, jossa R^1 on aminoalkyyli tai monoalkyyliamino-alkyyli ja R^2 ja R^3 ovat kumpikin alkyyli tai aralkyyli, muutetaan hydroksi-alkyyli-ryhmä kaavan (I) mukaisessa yhdisteessä,
15 jossa R^1 on hydroksi-alkyyli ja R^2 ja R^3 ovat kumpikin alkyyli tai aralkyyli, amino-alkyyliksi tai monoalkyyliamino-alkyyli-ryhmäksi, ja

i) haluttaessa, pelkistetään R^1 :ssa oleva nitro-substituoitu fenyyli-ryhmä kaavan (I) mukaisessa yhdisteessä amino-substituoiduksi fenyyli-ryhmäksi, ja/tai
20

j) haluttaessa, muutetaan R^1 :ssa oleva amino-substituoitu fenyyli-ryhmä kaavan (I) mukaisessa yhdisteessä iminoalkyyliamino-ryhmäksi, saattamalla kaavan (I) mukainen yhdiste reagoimaan alkyyli-yanidin kanssa trialkyyli-silyylihalogenidin läsnäollessa, ja/tai
25

k) haluttaessa, erotetaan saatu diastereoisomeeristen rasemaattien seos, diastereoisomeeriseksi rasemaateiksi tai optisesti puhtaiksi diastereoisomeereiksi, ja/tai

30 l) haluttaessa, jaetaan saatu rasemaatti optisiksi antipodeiksi, ja

m) haluttaessa muutetaan saatu kaavan (I) mukainen yhdiste farmaseuttisesti hyväksyttäväksi suolaksi.

Kaavan II mukaisen yhdisteen reaktio kaavan III
35 mukaisen yhdisteen kanssa voidaan suorittaa yhtäpitävästi

suoritusmuodon a) kanssa, inertin orgaanisen liuottimen läsnä- tai poissaollessa. Kun inerttiä orgaanista liuotinta käytetään, se voi sopivasti olla esimerkiksi hiilivety, kuten bentseeni, tolueeni jne, halogenoitu hiilivety, kuten dikloorimetaani, klooribentseeni jne, amidi, kuten dimetyyliformamidi tai vastaavat. Tarkoituksenmukaisesti reaktio suoritetaan korkeassa lämpötilassa, edullisesti reaktioseoksen palautusjäähdytyslämpötilassa. Tietyissä olosuhteissa voi olla hyödyllistä saattaa reaktio tapahtumaan inertissä kaasuatmosfäärissä (esim. typ-
pi, argon jne). Hal kaavan II mukaisessa yhdisteessä on edullisesti bromiatomi.

Kaavan IV mukaisen yhdisteen reaktio kaavan V mukaisen yhdisteen kanssa voidaan suorittaa tunnetulla tavalla yhtäpitävästi suoritusmuodon b) kanssa emäksen ja inertin orgaanisen liuottimen läsnäollessa n. huoneen lämpötilassa. Esimerkiksi, kun käytetään kaavan IV mukaista yhdistettä, jossa X^1 on happiatomi, reaktio voidaan sopivasti suorittaa käsittelemällä aluksi tätä yhdistettä alkalimetallihydridillä, kuten natriumhydridillä, inertissä orgaanisessa liuottimessa, kuten syklisessä eetterissä (esim. tetrahydrofuraanissa) ja sitten lisäämällä kaavan V mukaista yhdistettä, tarkoituksenmukaisesti liuotettuna samaan orgaaniseen liuottimeen. Jos taas esimerkiksi käytetään kaavan IV mukaista yhdistettä, jossa X^1 on ryhmä $-NR^6-$, voidaan reaktio sopivasti saattaa tapahtumaan tertiaarisen amiinin, kuten tri(alempi alkyyli)amiinin (esim. trietyyliamiinin, di-isopropylietyyliamiinin jne) läsnäollessa inertissä orgaanisessa liuottimessa, kuten halogenoidussa hiilivedyissä (esim. dikloorimetaanissa, kloroformissa, hiilitetrakloridissa jne).

Kaavan VI mukaisen yhdisteen reaktio kaavan VII mukaisen yhdisteen kanssa voidaan suorittaa yhtäpitävästi suoritusmuodon c) kanssa, inertin orgaanisen liuottimen läsnä- tai poissaollessa. Kun käytetään liuotinta,

tämä voi tarkoituksenmukaisesti olla halogenoitu hiilivety (esim. dikloorimetaani, kloroformi, klooribentseeni jne) tai aromaattinen hiilivety (esim. bentseeni, tolueni, ksyleeni jne). Reaktio suoritetaan tarkoituksenmukaisesti lämpötilassa väliltä n. 20°C - n. 150°C. Sopivasti reaktio voidaan saattaa tapahtumaan inertissä kaasun kuten typen, argonin jne atmosfäärissä. Kun käytetään kaavan VII mukaista yhdistettä, jossa R⁷ on trialkyylisilyyli (esim. trimetyylisilyyli), tämä yhdiste voidaan sopivasti valmistaa in situ. Tietyissä olosuhteissa, riippuen vallitsevista reaktio-olosuhteista, kun kaavan VI mukainen yhdiste, jossa R³ on vety, saatetaan reagoimaan kaavan VII mukaisen yhdisteen, jossa R⁷ on alkyylili tai aralkyyli, kanssa, saadaan kaavan I mukainen yhdiste, jossa R³ on alkyylili tai aralkyyli.

Kaavan I mukaisen yhdisteen pelkistäminen, jossa R¹ on alkyylili, aralkyyli, aralkoksi-alkyyli, amino-alkyyli, asyyliamino-alkyyli, monoalkyyliamino-alkyyli, dialkyyliamino-alkyyli, alkoksikarbonyyliamino-alkyyli, alkoksikarbonyyli-alkyyli, alkoksi tai aralkoksi, R² on alkyylili tai aralkyyli, R³ on alkyylili tai aralkyyli ja R⁴ ja R⁵ yhdessä ovat okso, suoritetaan sopivasti yhtäpitävästi suoritustyylin d) kanssa käyttäen boraanin kompleksia, kuten boraani/tetrahydrofuraania, boraani/dimetyylisulfidia, boraani/N,N-dietyylianiiliinia tai vastaavia komplekseja. Tämä pelkistys suoritetaan tarkoituksenmukaisesti inertissä orgaanisessa liuotuksessa ja huoneen lämpötilassa tai lämpötilassa alle huoneen lämpötilan; esimerkiksi käyttäen boraani/tetrahydrofuraani-kompleksia tetrahydrofuraanissa välillä n. 0°C - n. 20°C.

Kaavan I mukaisen yhdisteen de-esteröinti, jossa R¹ on alkoksi tai aralkoksi, R² on alkyylili tai aralkyyli ja/tai R³ on alkyylili tai aralkyyli, voidaan suorittaa yhtäpitävästi suoritustyylin e) kanssa sinänsä tunnettujen menetelmien mukaisesti. Esimerkiksi kaavan I mukainen yh-

diste, jossa R^1 on alkoksi tai aralkoksi ja R^2 on alkyyli tai aralkyyli, voidaan muuttaa kaavan I mukaiseksi vastaavaksi yhdisteeksi, jossa R^1 on hydroksi ja R^2 on trimetyylisilyyllibromidilla käsitelty vety, tarkoituksenmukaisesti n. huoneen lämpötilassa. Jos taas kaavan I mukainen yhdiste, jossa R^1 on alkoksi tai aralkoksi ja R^2 on alkyyli tai aralkyyli, voidaan muuttaa kaavan I mukaiseksi vastaavaksi yhdisteeksi, jossa R^1 on alkoksi tai aralkoksi ja R^2 on litiumtiosyanaatilla käsitelty vety, tarkoituksenmukaisesti inertissä orgaanisessa liuottime-
sa, kuten alifaattisessa ketonissa (esim. asetonissa, 2-butanonissa jne) ja korkeassa lämpötilassa, esimerkiksi reaktioseoksen palautusjäähdytyslämpötilassa. Kaavan I mukaisen yhdisteen muuttaminen, jossa R^3 on alkyyli tai aralkyyli, vastaavaksi kaavan I mukaiseksi yhdisteeksi, jossa R^3 on vety, voidaan suorittaa esimerkiksi käsittelemällä emäksellä tai, mikäli asyyli-ryhmä on tert.butyyli, käsittelemällä hapolla. Sopivia emäksiä, joita voidaan käyttää, ovat alkalimetallihydroksidit (esim. natriumhydroksidi, kaliumhydroksidi jne) ja ammoniumhydroksidi, ja käsittely voidaan suorittaa huoneen lämpötilan ja reaktioseoksen kiehumapisteen välisessä lämpötilassa, edullisesti n. huoneen lämpötilassa. Vedetön trifluorietikkahappo on erityisen sopiva happo kaavan I mukaisen yhdisteen de-esteröintiä varten, jossa R^3 on tert.butyyli, käsittelyllä, joka tässä tapauksessa suoritetaan tarkoituksenmukaisesti huoneen lämpötilassa. Kaavan I mukainen yhdiste, jossa R^3 on aralkyyli, voidaan myös muuttaa vastaavaksi kaavan I mukaiseksi yhdisteeksi, jossa R^3 on hydrogenolysoitu vety, sinänsä tunnetulla tavalla.

Esteröinti yhtäpitvästi suoritussuodon f) menetelmän kanssa voidaan suorittaa sinsäntä tunnettujen menetelmien mukaisesti. Esteröinti voidaan suorittaa esimerkiksi sopivan alkoholin (esim. metanolin, etanolin, bentsyylialkoholin jne) reaktiolla mineraalihapon (esim.

kloorivetyhapon jne) tai sopivan diatsoalkaanin (esim. diatsometaanin, fenyyliatsoometaanin jne) läsnäollessa. Toinen menetelmä tert.butyyliesterin valmistamiseksi käsittelee esteröinnin käyttämällä isobuteenia rikkihapon läsnäollessa.

Katalyyttinen hydraus yhtäpitävästi suoritusmuodon g) menetelmän kanssa voidaan suorittaa tunnetulla tavalla; esimerkiksi jalometallikatalyytin kuten palladiumkatalyytin läsnäollessa inertissä orgaanisessa liuottimessa (esim. alkanolissa, kuten etanolissa jne), tarkoituksenmukaisesti n. huoneen lämpötilassa ja ilman paineessa.

Kaavan I mukaisen yhdisteen vetyryhmän muuttaminen, jossa kaavassa R^1 on hydroksi-alkyyli ja R^2 ja R^3 ovat kumpikin alkyyli tai aralkyyli, aminoalkyyli- tai monoalkyyliamino-alkyyli-ryhmäksi yhtäpitävästi suoritusmuodon h) kanssa, voidaan suorittaa sinänsä tunnettujen menetelmien mukaisesti. Tällainen yhdiste voidaan esimerkiksi aluksi muuttaa vastaavaksi alkyylisulfonaatiksi (esim. mesylaatiksi) tai aryylisulfonaatiksi (esim. tosylaatiksi), joka sitten saatetaan reagoimaan ammoniakin tai tarkoituksenmukaisen monoalkyyliamiinin (esim. metyyliamiinin, etyyliamiinin jne) kanssa. Valinnaaisesti alkyylisulfonaatti tai aryylisulfonaatti voidaan saattaa reagoimaan alkalimetalliatsidin (esim. natriumatsidin) kanssa tunnetulla tavalla, esimerkiksi inertissä orgaanisessa liuottimessa kuten 2-butanonissa ja korotetussa lämpötilassa (esim. reaktioseoksen palautusjäähdytyslämpötilassa) antamaan vastaava atsidon-alkyyliyhdiste, joka sitten voidaan muuttaa halutuksi amino-alkyyliyhdisteeksi katalyyttisellä hydrauksella sinänsä tunnetulla tavalla.

Typpi-substituoidun fenyyli-ryhmän pelkistäminen amino-substituoiduksi fenyyli-ryhmäksi yhtäpitävästi suoritusmuodon i) kanssa voidaan suorittaa sinänsä tun-

netulla menetelmällä; esimerkiksi katalyyttisellä hydrauksella jalometallikatalyytin kuten esim. palladiumkatalyytin (esim. palladiumhiilellä) läsnäollessa, inertissä orgaanisessa liuottimessa (esim. alkanolissa, kuten metanolissa, etanolissa jne).

Amino-substituoidun fenyyli-ryhmän muuttaminen iminoalkyyliamino-ryhmäksi yhtäpitävästi suoritussuorituksen

j) menetelmän kanssa, suoritetaan helposti käyttäen alkyyliisyanidi- (esim. asetonitriili-, propionitriili- jne)

ylimäärää, missä tämä toimii myös liuottimena. Edullinen trialkyyliisilyylihalidi on trimetyyliisilyyli- bromidi, vaikka myös muita trialkyyliisilyylihalideja, kuten trimetyyli- silyylikloridia jne. voidaan käyttää. Reaktio suoritetaan sopivasti n. huoneen lämpötilassa.

Diastereoisomeeristen seosten erottaminen diastereoisomeeriksi rasemaateiksi tai optisesti puhtaiksi diastereoisomeereiksi yhtäpitävästi suoritussuorituksen k) menetelmän kanssa voidaan suorittaa sinänsä tunnettujen menetelmien mukaisesti; esimerkiksi kromatografoimalla (esim. piihappogeelillä) käyttäen sopivaa liuotinseosta (esim. etyyli- asetaatti/n-heksaania).

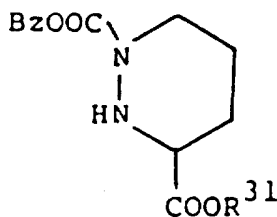
Rasemaatin resoluutio optiseksi antipodiksi yhtäpitävästi suoritussuorituksen l) menetelmän kanssa, voidaan suorittaa sinänsä tunnettujen menetelmien mukaisesti; esimerkiksi käsittelemällä tarkoituksenmukaisella optisesti aktiivisella hapolla tai tarkoituksenmukaisella optisesti aktiivisella emäksellä, kuten menetelmä voi vaatia, erottamalla saadut optisesti aktiiviset suolat (esim. jakokiteytyksellä) ja, tarvittaessa vapauttamalla optisesti yhtäläiset yhdisteet näistä suoloista tavallisilla menetelmillä.

Kaavan I mukaisen yhdisteen muuttaminen farmaseutisesti hyväksyttäväksi suolaksi yhtäpitävästi suoritussuorituksen m) menetelmän kanssa, voidaan suorittaa sinänsä tunnetulla tavalla. Esimerkiksi kaavan I mukainen yhdis-

te, joka on hapan, voidaan muuttaa farmaseuttisesti hyväksyttäväksi suolaksi käsittelemällä tarkoituksenmukaisella emäksellä, kuten alkalimetallihydroksidilla (esim. natriumhydroksidilla, kalkumhydroksidilla jne) emäksisellä maametallihydroksidilla (esim. kalsiumhydroksidilla, magnesiumhydroksidilla jne), ammoniumhydroksidilla tai orgaanisella amiinilla (esim. disykloheksyyliamiinilla jne) sekä esimerkiksi kaavan I mukainen yhdiste, joka on emäksinen, voidaan muuttaa farmaseuttisesti hyväksyttäväksi suolaksi, käsittelemällä hapolla kuten mineraalilhapolla (esimerkiksi hydrohalidilhapolla, kuten bromivetyhapolla, kloorivetyhapolla jne, rikkihapolla, fosforihapolla, typpihapolla jne) tai orgaanisella hapolla, kuten etikkahapolla, omenahapolla, fumaarilhapolla, viinihapolla, sitruunahapolla, salisyylilhapolla, metaanisulfonilhapolla, p-tolueenisulfonilhapolla jne.

Kaavan II mukaiset yhdisteet, joissa n on 0, joita käytetään lähtöaineina menetelmän suoritusmuodossa a), ovat tunnettuja yhdisteitä.

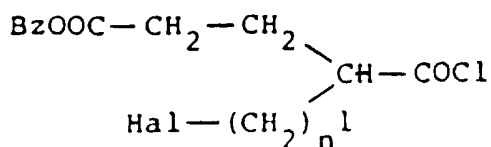
Kaavan II mukaiset yhdisteet, joissa n on 1 tai 2, joita myös käytetään lähtöaineina menetelmän suoritusmuodossa a), ovat uusia yhdisteitä. Niitä voidaan valmistaa esimerkiksi saattamalla yhdiste, jolla on yleinen kaava



VIII

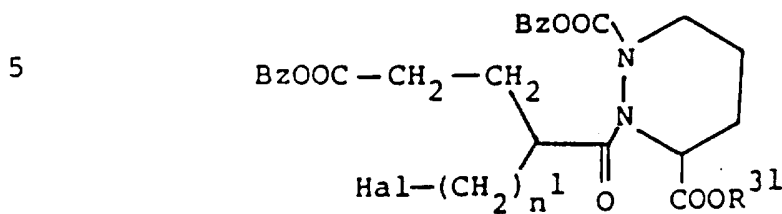
jossa R^{31} on alkyyli ja Bz on bentsyyli,

reagoimaan yhdisteen kanssa, jolla on yleinen kaava



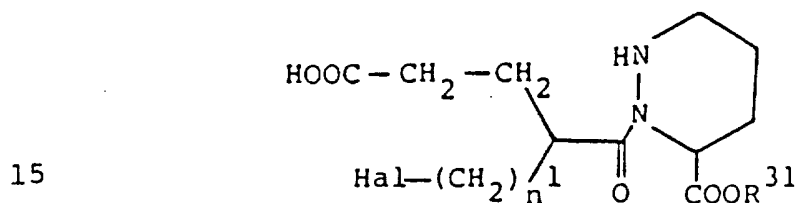
IX

jossa Bz ja Hal on määritetty kuten edellä ja n^1 on 1 tai 2, poistamalla bentsyyli ja bentsyylioksikarbonyyli-ryhmät jäljellejäävästä yhdisteestä, jolla on yleinen kaava



X

10 jossa R^{31} , Bz, Hal ja n^1 on määritetty kuten edellä, ja syklisoimalla saatu happo, jolla on yleinen kaava



XI

jossa R^{31} , Hal ja n^1 on määritetty kuten edellä, ja missä kaavan II mukainen yhdiste, jossa n on 1 tai 2 ja R^{30} on aralkyyli, vaaditaan, de-esteröimällä saatu kaavan II mukainen yhdiste, jossa n on 1 tai 2 ja R^{30} on alkyyli ja esteröimällä saatu happo antamaan vastaava aralkyyliesteri.

Kaavan VIII mukaisen yhdisteen reaktio kaavan IX mukaisen yhdisteen kanssa voidaan saattaa tapahtumaan tavalliseen tapaan; esimerkiksi inertissä orgaanisessa liuottimessa (esim. halogenoidussa hiilivedyissä, kuten dikloorimetaanissa) ja emäksen (esim. alkalimetallikarbonaatin, kuten natriumkarbonaatin tai alkalimetallibikarbonaatin, kuten natriumbikarbonaatin) läsnäollessa, sopivasti n. huoneen lämpötilassa.

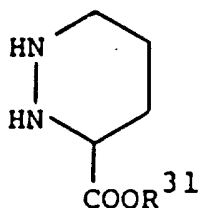
Bentsyyli- ja bentsyylioksikarbonyyli-ryhmien poistaminen kaavan X mukaisesta yhdisteestä voidaan suorittaa yleisesti tunnettujen menetelmien mukaisesti; esimerkiksi käyttämällä vetyä jalometallikatalyytin (esim. palladiumhiilellä) läsnäollessa tai, jos R^{30} on muu kuin tert.butyyli, käyttämällä bromivetyä jäätikkahapossa.

Kaavan XI mukaisen hapon syklistointi voidaan suorittaa sinänsä tunnetulla tavalla. Edullisessa menetelmässä syklistointi suoritetaan muuttamalla kaavan XI mukainen happo käsittelemällä tunnetulla tavalla tarkoituksenmukaisella halogenointiaineella, kuten fosforipentahalidilla (esim. fosforipentakloridilla jne) tai tionyylihalidilla (esim. tionyylikloridilla jne) vastaavaksi happohalidiksi (esim. happokloridiksi), joka syklistoituu spontaanisti kaavan II mukaiseksi yhdisteeksi, jossa n on 1 tai 2 ja R^{30} on alkyyli.

Kaavan II mukaisen yhdisteen, jossa n on 1 tai 2 ja R^{30} on alkyyli, de-esteröinti antamaan vastaava happo, kuten vastaava kaavan II mukainen yhdiste, mutta jossa R^{30} on vety, voidaan suorittaa esimerkiksi käsittelemällä emäksellä tai, mikäli alkyyli-ryhmä on tert.butyyli, käsittelemällä hapolla. Sopivia käytettäviä emäksiä ovat alkalimetallihydroksidit (esim. natriumhydroksidi, kaliumhydroksidi jne) ja ammoniumhydroksidi, ja käsittely voidaan suorittaa n. huoneen lämpötilan ja reaktioseoksen kiehumapisteen välisessä lämpötilassa, edullisesti n. huoneen lämpötilassa. Vedetön trifluorietikkahappo on erityisen sopiva happo kaavan II mukaisen yhdisteen de-esteröimiseksi, jossa R^{30} edustaa tert.butyyliä, jolloin käsittely suoritetaan tässä tapauksessa tarkoituksenmukaisesti n. huoneen lämpötilassa.

Näin saadun hapon esteröinti voidaan suorittaa sinänsä tunnettujen menetelmien mukaisesti; esimerkiksi saatamalla reagoimaan tarkoituksenmukaisen alkoholin (esim. bentsyylialkoholin jne) kanssa mineraalihapon (esim. kloorivetyhapon jne) läsnäollessa, tai sopivan diatsoalkanin (esim. fenyyliatsometaanin jne) kanssa.

Kaavan II mukaisia yhdisteitä, joissa n on 1, voidaan myös valmistaa esimerkiksi lohkaisemalla bentsyylioksikarbonyyliryhmä edellä esitetyn kaavan VIII mukaisesta yhdisteestä, saatamalla saatu yhdiste, jolla on kaava

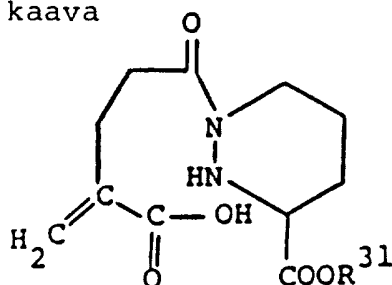


XII

5

jossa R^{31} on määritetty kuten edellä, reagoimaan α -metyleeni-glutaarianhydridin kanssa, syklisoimalla saatu yhdiste, jolla on kaava

10

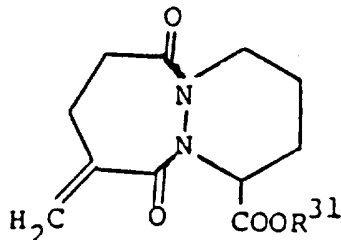


XIII

15

jossa R^{31} on määritetty kuten edellä, korvaamalla tert.butyyli-ryhmä R^{31} erilaisella alkyyli-ryhmällä saadussa yhdisteessä, jolla on yleinen kaava

20



VIa

25

jossa R^{31} on määritetty kuten edellä, käsittelemällä kaavan VIa yhdistettä, jossa R^{31} on muu alkyyli kuin tert.butyyli, vetyhalidilla, ja mikäli kaavan II yhdistettä, jossa R^{30} on tert.butyyli tai aralkyyli, tarvitaan, de-esteröimällä kaavan II mukainen saatu yhdiste, jossa n on 1 ja R^{30} on muu alkyyli kuin tert.butyyli, ja esteröimällä saatu happo antamaan vastaava tert.butyyli tai aralkyyli-esteri.

30

35

Kaavan VIII mukaisen yhdisteen bentsyylioksikarbonyyli-ryhmän lohkaus voidaan suorittaa tunnettujen menetelmien mukaisesti, esimerkiksi käyttämällä vetyä katalyytin, kuten jalometallikatalyytin (esim. palladium hiilellä) läsnäollessa ja inertin orgaanisen liuottimen (esim. alkanolin, kuten metanolin jne) läsnäollessa.

Näin saadun kaavan VIII mukaisen yhdisteen reaktio α -metyleeni-glutaarianhydridin kanssa antamaan kaavan VIII mukainen yhdiste, suoritetaan tarkoituksenmukaisesti inertissä orgaanisessa liuottimessa, kuten halogenoidussa hiilivedyissä (esim. dikloorimetaanissa jne) tai eetterissä (esim. dioksaanissa, tetrahydrofuraanissa jne), lämpötilassa väliltä n. huoneen lämpötilasta reaktioseoksen palautusjähdytyslämpötilaan, edullisesti n. huoneen lämpötilassa.

5 Kaavan VIII mukaisen yhdisteen syklistointi voidaan suorittaa sinänsä tunnetulla tavalla. Edullisessa menetelmässä syklistointi suoritetaan muuttamalla kaavan VIII mukainen yhdiste käsittelemällä tunnetulla tavalla tarkoituksenmukaisella halogenointiaineella, kuten fosforipentahalidilla (esim. fosforipentakloridilla jne) tai tionyylihalidilla (esim. tionyylikloridilla jne) vastaavaksi happo-
15 halidiksi (esim. happokloridiksi), joka syklistoituu spontaanisti antamaan kaavan VIa mukainen yhdiste.

Kun R^{31} kaavan VIa mukaisessa syklistointituotteessa edustaa tert.butyyliä, tämä korvataan erilaisella alkyyli-
20 liryhmällä ennen käsittelyä vetyhalidilla. Tämä korvaaminen suoritetaan käsittelemällä vedettömällä trifluorietikkahapolla antamaan vapaa happo, joka sitten esteröidään antamaan alkyyliesteri, muu kuin tert.butyyliesteri.

Näin saatua yhdistettä, ts. kaavan VIa mukaista
25 yhdistettä, jossa R^{31} ei ole tert.butyyli, käsitellään sitten vetyhalidilla antamaan kaavan II mukainen yhdiste, jossa n on 1 ja R^{30} on muu kuin tert.butyyli. Bromivety on edullinen vetyhalidi. Edullisesti käsittely suoritetaan inertissä orgaanisessa liuottimessa, kuten halogenoidussa hiilivedyissä (esim. dikloorimetaanissa jne)
30 n. huoneen lämpötilassa.

Kaavan II mukaisen yhdisteen, jossa n on 1 ja R^{30} on muu kuin tert.butyyli, de-esteröinti voidaan suorittaa tunnetulla tavalla käsittelemällä emäksellä. Sopivia emäksiä ovat alkalimetallihydroksidit (esim. nat-
35

5 Saadun hapon muuttaminen tert.butyyliesteriksi voidaan suorittaa sinänsä tunnetulla tavalla; esimerkiksi reaktiolla isobuteenin kanssa rikkihapon läsnäollessa. Saadun hapon esteröinti aralkyyliesteriksi voidaan suorittaa samaan tapaan kuin edellä on kuvattu.

15 Kaavan IV mukaiset yhdisteet, joissa X^1 on happi-
atomi, joita käytetään lähtöaineina suoritusmuodossa b),
ovat uusia ja muodostavat myös tämän keksinnön kohteen.
Kaavan IV mukaisia yhdisteitä, joissa X^1 on happiatomi
ja R^{30} on alkyyli, voidaan valmistaa esimerkiksi saatta-
malla kaavan VIII mukainen yhdiste reagoimaan yhdisteen
20 kanssa, jolla on yleinen kaava



30

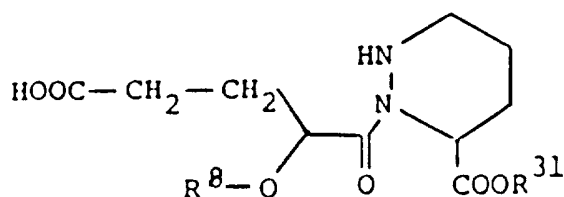
yleinen kaava

XVI

31

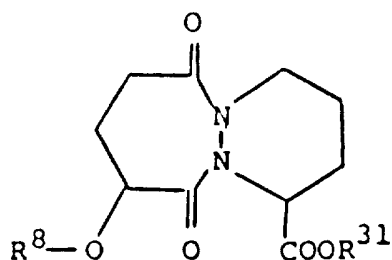
Chemical structure of a substituted piperidine (XVI). The piperidine ring has a benzoyloxycarbonyl (BzOOC) group at position 1 and a COOR group at position 4. At position 2, there is a substituent consisting of a carbonyl group (C=O) attached to an oxygen atom (O) which is further attached to an R⁸ group. The carbonyl carbon is also attached to a CH₂-CH₂-BzOOC chain.

jossa R^8 , R^{31} ja Bz on määritetty kuten edellä, syklisoimalla saatu happo, jolla on yleinen kaava



XVII

jossa R^8 ja R^{31} on määritetty kuten edellä,
ja lohkaisemalla alkanoyyli-ryhmä näin saadusta yhdistees-
tä, jolla on yleinen kaava



XVIII

jossa R^8 ja R^{31} on määritetty kuten edellä,
tai, mikäli kaavan IV mukainen yhdiste, jossa X^1 on hap-
piatomi ja R^4 ja R^5 ovat kumpikin vety, vaaditaan, pelkis-
tämällä kaavan XVIII mukainen saatu yhdiste ja sen jälkeen
lohkaisemalla alkanoyyli-ryhmä.

Kaavan VIII mukaisen yhdisteen reaktio kaavan XV
mukaisen yhdisteen kanssa voidaan suorittaa tavalliseen
tapaan; esimerkiksi inertissä orgaanisessa liuottimessa
(esim. hiilivedyissä, kuten tolueenissa) ja emäksen (esim.
alkalimetallikarbonaatin, kuten natriumkarbonaatin tai
alkalimetallibikarbonaatin, kuten natriumbikarbonaatin)
läsnäollessa, tarkoituksenmukaisesti n. huoneen lämpö-
tilassa.

Bentsyyli- ja bentsyylioksikarbonyyli-ryhmien pois-
taminen kaavan XVI mukaisesta yhdisteestä voidaan suorit-
taa sinänsä tunnetulla tavalla; esimerkiksi käyttäen vetyä
jalometallikatalyytin (esim. palladium hiilellä) läsnä-
ollessa.

Kaavan XVII mukaisen hapon syklisointi voidaan suo-
rittaa sinänsä tunnetulla tavalla. Edullisessa menetelmässä
syklisointi suoritetaan muuttamalla kaavan XVII mukainen

happo käsittelemällä tunnetulla tavalla tarkoituksenmukaisella halogenointiaineella, kuten fosforipentahalidilla (esim. fosforipentakloridilla jne) tai tionyylihalidilla (esim. tionyylikloridilla jne) vastaavaksi happohalidiksi (esim. happokloridiksi), joka syklisoituu spontaanisti kaavan XVIII mukaiseksi yhdisteeksi.

Alkanoyyli-ryhmän lohkaistu kaavan XVIII mukaisesta yhdisteestä voidaan suorittaa tavalliseen tapaan; esimerkiksi käsittelemällä tarkoituksenmukaisella emäksellä, kuten alkalimetallihydroksidilla (esim. natriumhydroksidilla jne) inertissä orgaanisessa liuottimessa (esim. alkanolissa, kuten metanolissa, etanolissa jne), sopivasti n. huoneen lämpötilassa.

Kun kaavan IV mukainen yhdiste, jossa X^1 on happiatomi ja R^4 ja R^5 ovat kumpikin vety, halutaan, pelkistään kaavan XVIII mukainen yhdiste ja alkanoyyli-ryhmä lohkaistaan saadusta tuotteesta. Pelkistys suoritetaan sopivasti käyttäen boraanikompleksia, kuten boraani/tetrahydrofuraania, boraani/dimetyylisulfidia, boraani/N,N-dietyylianiiliinia tai vastaavia komplekseja. Tämä pelkistys suoritetaan sopivasti inertissä orgaanisessa liuottimessa ja huoneen lämpötilassa tai lämpötilassa alle huoneen lämpötilan; esimerkiksi käyttämällä boraani/tetrahydrofuraani-kompleksia tetrahydrofuraanissa n. 0°C - n. 20°C :ssa. Alkanoyyli-ryhmän lohkaistu suoritetaan edellä kuvatulla tavalla.

Kaavan IV mukaiset yhdisteet, joissa X^1 on happiatomi ja R^{30} on aralkyyli, voidaan valmistaa esimerkiksi de-esteröimällä kaavan IV mukainen yhdiste, jossa X^1 on happiatomi ja R^{30} on alkyyli, ja esteröimällä saatu happo antamaan vastaava aralkyyliesteri.

Kaavan IV mukaisen yhdisteen, jossa X^1 on happiatomi ja R^{30} on alkyyli, de-esteröinti antamaan vastaava happo, ts. kaavan IV mukainen yhdiste, jossa R^{30} on vety, voidaan suorittaa esimerkiksi käsittelemällä emäk-

sellä tai, mikäli alkyyli-ryhmä on tert.butyyli, käsittelemällä hapolla. Sopivia emäksiä, joita voidaan käyttää, ovat alkalimetallihydroksidit (esim. natriumhydroksidi, kaliumhydroksidi jne) ja ammoniumhydroksidi, ja käsittely voidaan suorittaa lämpötilassa, joka on huoneen lämpötilan ja reaktioscoksen kiehumapisteen välillä, edullisesti n. huoneen lämpötilassa. Vedetön trifluorietikkahappo on erityisen sopiva happo kaavan IV mukaisen yhdisteen, jossa R^{30} on tert.-butyyli, de-esteröinnissä, jossa käsittely suoritetaan tässä tapauksessa tarkoituksenmukaisesti n. huoneen lämpötilassa.

Näin saadun hapon esteröinti voidaan suorittaa sinänsä tunnettujen menetelmien mukaisesti; esimerkiksi saatamalla reagoimaan tarkoituksenmukaisen alkoholin (esim. bentsyylialkoholin jne) kanssa mineraalihapon (esim. kloorivetyhapon jne) läsnäollessa tai sopivan diatsoalkanin kanssa (esim. fenyyliidiatsometaanin jne) kanssa.

Kaavan IV mukaiset yhdisteet, joissa X^1 on ryhmä -NH-, joita käytetään lähtöaineina suoritussuodossa b), ovat tunnettuja yhdisteitä.

Kaavan IV mukaiset yhdisteet, joissa X^1 on ryhmä -NR⁶¹-, jossa R^{61} on alkyyli tai aralkyyli, joita käytetään lähtöaineina suoritussuodossa b), ovat uusia ja myös muodostavat osan tästä keksinnöstä. Niitä voidaan valmistaa esimerkiksi tarkoituksenmukaisesti alkyloimalla tai aralkyloimalla kaavan IV mukainen vastaava yhdiste, jossa X^1 on ryhmä -NH-. Alkylointi tai aralkylointi voidaan suorittaa sinänsä tunnetulla tavalla. Esimerkiksi kaavan IV mukainen yhdiste, jossa X^1 on ryhmä -NH-, voidaan saat-
taa reagoimaan tarkoituksenmukaisen alkyylihalidin (esim. metyylikloridin, etyylibromidin jne) tai tarkoituksenmukaisen aralkyylihalidin (esim. bentsyylibromidin jne) kanssa, emäksen läsnäollessa.

Kaavan V mukaiset yhdisteet, joita käytetään lähtö-
aineina suoritusmuodossa b), ovat tunnettuja yhdistei-
tai tunnettujen yhdisteiden kanssa yhdenmukaisia yhdistei-
5 tä, joita voidaan valmistaa vastaavalla tavalla kuin tun-
nettuja yhdisteitä.

Kaavan IV mukaiset yhdisteet, joita käytetään läh-
töaineina suoritusmuodossa c), ovat tunnettuja yhdistei-
tä tai yhdenmukaisia tunnettujen yhdisteiden kanssa, joita
voidaan valmistaa vastaavaan tapaan kuin tunnettuja yhdis-
10 teitä. Ne, joissa R^3 on alkyyli, vastaavat edellä annetun
kaavan VIa mukaisia yhdisteitä. Kaavan VI mukaiset yhdis-
teet, joissa R^3 on vety, voidaan valmistaa kaavan VIa mu-
kaisista yhdisteistä sinänsä tunnetulla tavalla käsittele-
mällä emäksellä, tai mikäli R^{31} kaavassa VIa on tert.bu-
15 tyyli, käsittelemällä vedettömällä trifluorietikkahapolla.
Kaavan VI mukaiset yhdisteet, joissa R^3 on aralkyyli, voi-
daan valmistaa kaavan VI mukaisista yhdisteistä, joissa
 R^3 on vety, esteröimällä sinänsä tunnetulla tavalla; esi-
merkiksi käyttämällä tarkoituksenmukaista alkoholia
20 (esim. bentsyylialkoholia jne) mineraalihapon (esim. kloori-
rivetyhapon jne) läsnäollessa, tai käyttämällä tarkoituk-
senmukaista diatsoalkaania (esim. fenyyliidiatsometaa-
nia jne).

Kaavan VII mukaiset yhdisteet, joita myös käytetään
25 lähtöaineina suoritusmuodossa c), ovat tunnettuja yhdistei-
tä tai näiden kanssa yhdenmukaisia yhdisteitä, joita voi-
daan valmistaa vastaavaan tapaan kuin tunnettuja yhdis-
teitä.

Kaavan I mukaiset yhdisteet ja niiden edellä maini-
30 tut farmaseuttisesti hyväksyttävät suolat, ovat hyödylli-
siä jännitystä laukaisevina aineina. Ne sisältävät angio-
tensiiniä muuttavaa entsyymiä (ACE), joka saa aikaan an-
giotensiini I:n muuttumisen angiotensiini II:ksi, ja ne
ovat täten hyödyllisiä palautettaessa ennalleen tai vä-
35 hennettäessä angiotensiiniin liittyvää liikajännitystä.

Näiden yhdisteiden aktiivisuus angiotensiiniä muuttavan entsyymin vastustamisessa in vitro, voidaan määrittää seuraavalla testillä.

Käytetty menetelmä perustuu Cushman ja Cheung'in
5 menetelmään (Biochem. Pharmacol., 20. 1637-1648) yhdistet-
tynä muunnelmiin, jotka ovat esittäneet Hayakari et al
(Anal. Biochem., 84, 361-369). Substraattia (hippuryyli-
histidyyli-leusiinia, 2mM) inkuboidaan angiotensiiniä
muuttavalla entsyymillä erilaisten pitoisuuksien testiyh-
10 distettä läsnä- tai poissaollessa kaliumfosfaattipusku-
rissa (pH 8,3; 100 mM), joka sisältää natriumkloridia
(300 mM) 24 minuuttia 37°C:ssa (kokonaismäärä 500 µl).
(Mikäli testiaine on esteri, on tarkoituksenmukaista loh-
kaista se sianmaksaesteraasin avulla ennen testin suorit-
15 tamista). Reaktio päätetään lisäämällä 3 ml kaliumfosfaat-
tipuskuria (pH 8,3; 200 mM) 0°C:ssa. Lisätään 2,4,6-tri-
kloori-s-triatsiinia (3 %) 1,5 ml:ssa dioksaania ja seos-
ta sekoitetaan kunnes keltainen kromofori on täysin ke-
hittynyt. Näytteet sentrifugoidaan sitten muodostuneen
20 sakan poistamiseksi. Keltainen kromofori, joka on muodos-
tunut 2,4,6-trikloori-s-triatsiinin ja vapaan hippuriha-
pon välisestä reaktiosta, mitataan spektrofotometrises-
ti 382 nm:ssä. IC₅₀-arvot määritetään testiaineen pi-
toisuutena, joka vähentää 50 %:lla hippuryyli-histidyyli-
25 leusiini-lohkaisua angiotensiiniä muuttavassa entsyymissä
edellä mainituissa olosuhteissa.

Edellä olevasta kokeesta saadut tulokset käyttäen
keksinnön mukaisia edustavia yhdisteitä testiaineena, on
koottu seuraavaan taulukkoon:

30

35

Taulukko

	<u>Yhdiste</u>	<u>IC₅₀ (nM)</u>
5	A	9,6
	B	5,0
	C	2,4
	D	14,0
10	Yhdiste A = oktahydro-9(S)-fosfonometyyli-10-okso-6H-pyridatso[1,2-a][1,2]diatsepiini-1(S)-karboksyylihappo	
	Yhdiste B = 9(S)-[hydroksi(fenetyyli)fosfinyyli]amino]-oktahydro-10-okso-6H-pyridatso[1,2-a][1,2]diatsepiini-1(S)-karboksyylihappo dinatriumsuola.	
15	Yhdiste C = 9(S)-[hydroksi(4-fenyylibutyli)fosfinyyli]-oktahydro-10-okso-6H-pyridatso[1,2-a][1,2]diatsepiini-1(S)-karboksyylihappo dikaliumsuola.	
	Yhdiste D = 9(S)-[[(hydroksi)[4-(1-iminoetyyliamino)fenetyyli]fosfinyyli]metyyli]-6,10-diokso-6H-pyridatso[1,2-a]-[1,2]diatsepiini-1(S)-karboksyylihappo.	
20	Kaavan I mukaisia yhdisteitä ja niiden edellä mainittuja farmaseuttisesti hyväksyttäviä suoloja voidaan käyttää	
	lääkkeinä farmaseuttisten valmisteiden muodossa, jotka sisältävät niitä yhdessä sopivan farmaseuttisen kanninaineen kanssa. Tämä kanninaine voi olla orgaaninen tai epäorgaaninen kanninaine, joka on sopiva ruoansulatuskanavan sisäiseen (esim. suun kautta) ja ruoansulatuskanavan ulkopuoliseen antamiseen, esimerkkejä tällaisista kanninaineista	
25	ovat vesi, gelatiini, arabikumi, laktoosi, tärkkelys, magnesiumstearaatti, talkki, kasviöljyt, polyalkyleeniglykolit, vaseliini jne. Farmaseuttisia valmisteita voidaan valmistaa kiinteiksi (esim. tableteiksi, rakeiksi, peräpuikoiksi tai kapseleiksi) tai liuoksiksi (esimerkiksi liuoksiksi, lietteiksi, tai emulsioiksi). Farmaseuttiset valmistemuodot voidaan rajoittaa farmaseuttisiin standardimenetelmiin,	
30	kuten sterilointiin, ja/tai voivat sisältää apuaineita ku-	
35		

ten säilytys-, stabilointi-, kostutus- tai emulgoimisaineita, suoloja osmoottisen paineen muuttamiseksi tai pusku-reita. Farmaseuttiset valmisteet voivat sisältää myös muita terapeuttisesti arvokkaita aineita.

- 5 Kaavan I mukaisia yhdisteitä ja niiden edellä mainittuja farmaseuttisesti hyväksyttäviä suoloja voidaan antaa aikuiselle päivittäisenä annoksena n. 0,1 mg - 100 mg, edullisesti n. 1 mg - 50 mg/kg kehon painoa. Päivittäinen annos voidaan antaa kerta-annoksena tai jaettuina annoksina. Olisi ymmärrettävä, että edellä mainittu annosraja on annettu ainoastaan esimerkkinä ja sitä voidaan vaihdella 10 ylös- tai alaspäin riippuen eri tekijöistä, kuten tietyn yhdisteen tai suolan antotavasta, antotiestä, hoidettavan oireen vakavuudesta ja potilaan tilasta, kuten hoitava 15 lääkäri on sen määrittänyt.

Seuraavat esimerkit kuvaavat tätä keksintöä.

Esimerkki 1

- 1 g metyyli 9(S)-bromimetyyli-oktahydro-6,10-diokso-6H-pyridatso[1,2-a][1,2]diatsepiini-1(S)-karboksylaattia 20 liuotettiin 3 ml:aan trimetyylifosfiittia ja liuosta kuumennettiin palautusjähdyttäen 20 tuntia. Ylimäärä trimetyylifosfiittia poistettiin tyhjössä ja jäännös kromatografoitiin piihappogeelillä käyttäen metanoli/etyyliasetaatia eluutioon. Saatiin 720 mg metyyli 9(S)-dimetoksifosfinyylimetyyli-oktahydro-6,10-diokso-6H-pyridatso- 25 [1,2-a][1,2]diatsepiini-1(S)-karboksylaattia vaaleankeltaisen öljyn muodossa.

- NMR: δ (300 MHz, CDCl_3): 5,45 (1H, m); 4,6 (1H, m); 3,75 (9H, s ja 2 t); 3,4 (1H, m); 3,1 (1H, m); 2,85 (1H, m); 30 2,25 - 2,55 (4H, m); 1,65 - 1,95 (5H, m).

Lähtöaineena käytetty metyyli 9(S)-bromimetyyli-oktahydro-6,10-diokso-6H-pyridatso[1,2-a][1,2]diatsepiini-1(S)-karboksylaatti valmistettiin seuraavasti:

- Liuosta, joka sisälsi 10 g (0,0313 moolia) 1-bent-syylioksikarbonyyli-S-piperatsiinihappo tert.butyyliesteriä 35 100 ml:ssa metanolia, hydrattiin huoneen lämpötilassa

ja ilman paineessa 5-%:sella palladium/hiilellä. Katalyytti poistettiin suodattamalla ja suodos haihdutettiin kuiviin. Saatu raaka piperatsiinihappo tert.butyyliesteri otettiin talteen 100 ml:aan dioksaania, ja liuos jäädytettiin 0°C:seen ja käsiteltiin liuoksella, joka sisälsi 3,94 g (0,0313 moolia) α -metyleeni-glutaarianhydridiä 100 ml:ssa dioksaania. Seosta sekoitettiin 20°C:ssa 18 tuntia ja liuotin poistettiin haihduttamalla. Jäännös jaettiin metyyli tert.butyylietterin ja kyllästetyn natriumbikarbonaattiliuoksen kesken. Vesipitoinen faasi tehtiin happamaksi kloorivetyhapolla ja uutettiin dikloorimetaanilla antamaan 8,34 g (85 %) 3(S)-tert.butoksikarbonyyli-heksahydro- α -metyleeni- δ -okso-1-pyridatsiinipentoiinihappoa valkoisten kiteiden muodossa, sp. 96-99°C.

5,0 g (16 mmoolia) tätä happoa otettiin talteen 350 ml:aan tetrahydrofuraania ja liuos jäädytettiin 0°C:seen. 3,75 g (18 mmoolia) fosforipentakloridia lisättiin ja seosta sekoitettiin 0°C:ssa 1 tunti ja 20°C:ssa 18 tuntia. Liuotin poistettiin haihduttamalla ja jäännös jaettiin etyyliasetatiin ja kyllästetyn natriumbikarbonaattiliuoksen kesken. Orgaaninen faasi haihdutettiin ja jäännös kromatografoitiin piihappogeelillä käyttäen etyyliasetatti/n-heksaania eluutioon. Saatiin 3,7 g (79 %) valkoista kiinteätä tert.butyyli oktahydro-9-metyleeni-6,10-diokso-6H-pyridatso[1,2-a][1,2]diatsepiini-1(S)-karboksylaattia, sp. 105-106°C (heksaanista).

10 g tert.butyyli oktahydro-9-metyleeni-6,10-diokso-6H-pyridatso[1,2-a][1,2]diatsepiini-1(S)-karboksylaattia sekoitettiin 40 ml:n kanssa trifluorietikkahappoa 20°C:ssa 3 tuntia. Seos haihdutettiin ja saatu öljy käsiteltiin dietyylieetterillä antamaan 7,6 g oktahydro-9-metyleeni-6,10-diokso-6H-pyridatso[1,2-a][1,2]diatsepiini-(S)-karboksyylihappoa valkoisen kiinteän aineen muodossa, sp. 169°C - 172°C.

7,6 g oktahydro-9-metyyleeni-6,10-diokso-6H-pyridatso[1,2-a][1,2]diatsepiini-1(S)-karboksyylihappoa lietettiin 200 ml:aan etyyliasetaattia ja lietettä sekoitettiin 0°C:ssa samalla kun lisättiin 100 ml haihtuvaa diatsometaaniliuosta. 30 minuutin kuluttua ylimäärä diatsometania neutraloitiin lisäämällä tiputtaen etikkahappoa. Seos pestiin vesipitoisella natriumbikarbonaattiliuoksella, kuivattiin natriumsulfaattilla ja haihdutettiin antamaan 5,17 g metyyli oktahydro-9-metyyleeni-6,10-diokso-6H-pyridatso[1,2-a][1,2]diatsepiini-1(S)-karboksylaattia valkoisen kiinteän aineen muodossa, sulamispiste 73-75°C (n-heksaanista).

Bromivetyä lisättiin sekoituksenalaiseen liuokseen, jossa oli 5 g metyylioktahydro-9-metyyleeni-6,10-diokso-6H-pyridatso[1,2-a][1,2]diatsepiini-1(S)-karboksylaattia 125 ml:ssa dikloorimetaania, 4 tunnin aikana 20°C:ssa. Seos pestiin kyllästetyllä vesipitoisella natriumbikarbonaattiliuoksella, kuivattiin ja haihdutettiin. Jäännös kromatografoitiin piihappogeelillä käyttäen etyyliasetaatti/n-heksaania eluutioon. Saatiin 5,03 g metyyli 9(S)-bromietyyli-oktahydro-6,10-diokso-6H-pyridatso[1,2-a][1,2]diatsepiini-1(S)-karboksylaattia valkoisen kiinteän aineen muodossa, sulamispiste 82-83°C (etyyliasetaatti/n-heksaanista).

Esimerkki 2

700 mg metyyli 9(S)-dimetoksifosfinyylimetyyli-oktahydro-6,10-diokso-6H-pyridatso[1,2-a][1,2]diatsepiini-1(S)-karboksylaattia liuotettiin 15 ml:aan kuivaa tetrahydrofuraania ja liuosta sekoitettiin 0°C:ssa typpi-atmosfäärissä, samalla kun lisättiin tiputtaen 5 minuutin aikana 4 ml 0,5-molaarista boraaniliuosta tetrahydrofuraanissa. Sekoittamista jatkettiin 30 minuuttia 0°C:ssa ja vielä 3 tuntia huoneen lämpötilassa. Seos laimennettiin 75 ml:lla dikloorimetaania ja jäähdytettiin samalla kun varovasti lisättiin 40 ml 2N kloorivetyhappoa. Sekoittamista jätet-

tiin vielä 30 minuuttia, seos säädettiin pH 9:ään natrium-karbonaatilla ja faasit erotettiin. Vesipitoinen faasi pes-
tiin dikloorimetaanilla ja yhdistetyt orgaaniset uutteet kui-
vattiin vedettömällä natriumsulfaatilla ja haihdutettiin.

5 Jäännös kromatografoitiin pihappogeelillä käyttäen metanoli-
etyyliasetaattia eluutioon. Saatiin 510 mg metyyli 9(S)-
dimetoksifosfinyyli-metyyli-oktahydro-10-okso-6H-pyridatso-
[1,2-a][1,2]diatsepiini-1(S)-karboksylaattia värittömän öljyn muodossa.

10 Analyysi $C_{14}H_{25}N_2O_6P$:lle:
Laskettu: C, 48,27; H, 7,23; N, 8,04 %
Havaittu: C, 48,47; H, 7,38; N, 7,89 %

Esimerkki 3

470 mg metyyli 9(S)-dimetoksifosfinyyli-metyyli-
15 oktahydro-10-okso-6H-pyridatso[1,2-a][1,2]diatsepiini-
1(S)-karboksylaattia käsiteltiin 2 ml:lla trimetyylisi-
lyylibromidia huoneen lämpötilassa 17 tuntia. Haihdutuk-
sen jälkeen jäännös otettiin talteen asetoniin ja lisättiin
vettä. Haihduttaminen antoi 490 mg metyyli oktahydro-9(S)-
20 fosfonometyyli-10-okso-6H-pyridatso[1,2-a][1,2]diatsepiini-
1(S)-karboksylaattibromivetyä vahamaisen kiinteän aineen
muodossa.

Analyysi: $C_{12}H_{21}N_2O_6P.HBr$:lle:
Laskettu: C, 35,93; H, 5,52; N, 6,98 %
25 Havaittu: C, 36,26; H, 5,30; N, 6,92 %

Esimerkki 4

450 mg metyylioktahydro-9(S)-fosfonometyyli-10-okso-
6H-pyridatso[1,2-a][1,2]diatsepiini-1(S)-karboksylaatti-
bromivetyä otettiin talteen 6 ml:aan vettä, joka sisälsi
30 350 mg natriumhydroksidia ja seos jätettiin 20°C:seen
4 tunniksi. Liuos pestiin dikloorimetaanilla, vesipitoi-
nen faasi laimennettiin yhtä suurella tilavuudella meta-
nolia ja käyttäen Amberlite CG 120 hartsipylvästä. Eluu-
tio vesipitoisella metanolilla ja eluentin haihduttaminen
35 antoi 360 mg oktahydro-9(S)-fosfonometyyli-10-okso-6H-

pyridatso[1,2-a][1,2]diatsepiini-1(S)-karboksyylihappovety-bromidia amorfisen jauheen muodossa, jauhamisen jälkeen dietyylieetterillä.

Analyysi $C_{11}H_{19}N_2O_6P.HBr$:lle:

5 Laskettu: C, 34,13; H, 5,21; N, 7,24 %

Havaittu: C, 33,91; H, 5,14; N, 7,04 %

Esimerkki 5

515 mg metyyli 9(S)-bromimetyyli-oktahydro-6,10-diokso-6H-pyridatso[1,2-a][1,2]diatsepiini-1(S)-karboksylaattia liuotettiin 1,5 ml:aan dietoksi-metyylifosfiinia ja liuosta kuumennettiin 180°C:ssa typpi-atmosfäärissä 7 tuntia. Haihduttamisen jälkeen jäännös kromatografoitiin piihappogeelillä käyttäen etyyliasetaattia eluutioon. Saatiin 480 mg metyyli 9(S)-[7-(etoksi)metyylifosfinyyli]-metyyli-7-oktahydro-6,10-diokso-6H-pyridatso-[1,2-a][1,2]-diatsepiini-1(S)-karboksylaattia värittömän tahmean aineen muodossa.

MS: m/e 360 (M^+).

Esimerkki 6

20 470 mg metyyli 9(S)-[7-(etoksi)metyylifosfinyyli]-metyyli-7-oktahydro-6,10-diokso-6H-pyridatso[1,2-a][1,2]-diatsepiini-1(S)-karboksylaattia sekoitettiin 20°C:ssa 2 ml:n kanssa trimetyylisilylibromidia 17 tuntia. Haihduttamisen jälkeen jäännös otettiin talteen asetoniin, 25 käsiteltiin vedellä ja uudelleenhaihdutettiin. Jäännös otettiin talteen 6 ml:aan vettä, joka sisälsi 350 mg natriumhydroksidia ja liuos jätettiin 20°C:seen 3 tunniksi ja pestiin sen jälkeen dikloorimetaanilla. Vesipitoinen kerros laimennettiin samalla tilavuudella metanolia ja käytettiin Amberlite CG 120-hartsipylvästä. Eluutio vesipitoisella metanolilla antoi 250 mg oktahydro-9(S)-[7-(hydroksi)-metyylifosfinyyli]-metyyli-7-6,10-diokso-6H-pyridatso[1,2-a][1,2]-diatsepiini-1(S)-karboksyylihappoa valkoisen lyofilisaatin muodossa.

Analyysi $C_{12}H_{19}N_2O_6P$:lle

Laskettu: C, 45,3; H, 6,0; N, 8,8 %

Havaittu: C, 45,4; H, 5,6; N, 8,55 %

Esimerkki 7

- 5 2,5 g metyyli 9(RS)-bromi-oktahydro-6,10-diokso-
6H-pyridatso[1,2-a][1,2]diatsepiini-1(S)-karboksylaattia
kuumennettiin palautusjäähdyttään 15 ml:n kanssa trietyy-
lifosfiittia 12 tuntia. Haihdutus, jota seurasi kromatogra-
fointi piihappogeelillä käyttäen metanoli/etyyliasetaat-
10 tia eluutioon, antoi 1,4 g metyyli 9(S)-dietoksifosfinyyli-
oktahydro-6,10-diokso-6H-pyridatso[1,2-a][1,2]diatsepii-
ni-1(S)-karboksylaattia vaaleankeltaisen öljyn muodossa.
NMR: δ (300 MHz, $CDCl_3$): 5,4 (1H, m); 4,6 (1H, m); 4,3
(2H, m); 4,1 (2H, m); 3,75 (3H, s); 3,45 (1H, m); 3,25
15 (1H, m); 2,8 (1H, m); 2,45 (3H, m); 2,25 (1H, m); 1,9
(1H, m); 1,65 (2H, m); 1,3 (6H, m).

Esimerkki 8

- 330 mg metyyli 9(S)-dietoksifosfinyyli-oktahydro-
6,10-diokso-6H-pyridatso[1,2-a][1,2]diatsepiini-1(S)-
20 karboksylaattia käsiteltiin 2 ml:lla trimetyyllisilyyli-
bromidia ja seosta sekoitettiin 20°C:ssa 17 tuntia. Liuos
haihdutettiin kuiviin ja jäännös otettiin talteen aseto-
niin ja käsiteltiin vedellä. Haihduttamisen jälkeen jään-
nös liuotettiin 5 ml:aan vettä, joka sisälsi 200 mg nat-
25 riumhydroksidia ja liuos jätettiin 20°C:seen 4 tunniksi.
Dikloorimetaanipesun jälkeen vesipitoista faasia käytet-
tiin Amberlite CG 120 hartsipylväässä, ja eluoitiin sit-
ten vedellä. Eluentti haihdutettiin ja jäännös jauhettiin
dietyylieetterillä antamaan 110 mg oktahydro-9(S)-fosfono-
30 6,10-diokso-6H-pyridatso[1,2-a][1,2]diatsepiini-1(S)-
karboksyylihappoa amorfisen jauheen muodossa.
NMR: δ (400 MHz, CD_3OD): 5,4 (1H, m); 4,55 (1H, m); 3,55
(1H, m); 3,25 (1H, m); 2,95 (1H, m); 2,4 (2H, m); 2,3
(2H, m); 1,95 (1H, m); 1,6 - 1,8 (2H, m).

Esimerkki 9

2,8 g metyyli 9(S)-dietoksifosfinyyli-oktahydro-
6,10-diokso-6H-pyridatso[1,2-a][1,2]diatsepiini-1(S)-
5 karboksylaattia liuotettiin 40 ml:aan etanolia ja liuosta
käsiteltiin liuoksella, joka sisälsi 305 mg natriumhydrok-
sidia 10 ml:ssa vettä. 30 minuutin kuluttua 20°C:ssa liuos
haihdutettiin. Jäännös otettiin talteen suolaveteen, pes-
tiin dietyylieetterillä, tehtiin happamaksi 2N kloorivety-
hapolla ja uutettiin dikloorimetaanilla. Dikloorimetaani-
10 uutteet kuivattiin vedettömällä natriumsulfaatilla ja haih-
dutettiin. Jäännös kiteytettiin etanoli/dietylieetteri/n-
heksaanista antamaan 1,4 g 9(S)-dietoksifosfinyyli-oktahyd-
ro-6,10-diokso-6H-pyridatso[1,2-a][1,2]diatsepiini-1(S)-
karboksyylihappoa, valkoisen kiinteän aineen muodossa,
15 sulamispiste 187-189°C (hajoaminen).

Analyysi $C_{14}H_{23}N_2O_7P$:lle:

Lasketut: C, 46,41; H, 6,4; N, 7,73 %

Havaitut: C, 46,7; H, 6,42; N, 7,79 %

Esimerkki 10

20 700 mg metyyli 9(S)-dimetoksifosfinyyli-metyyli-okta-
hydro-6,10-diokso-6H-pyridatso[1,2-a][1,2]diatsepiini-
1(S)-karboksylaattia liuotettiin 10 ml:aan 2-butanonia ja
320 mg litiumtiosyanaattimonohydraattia lisättiin. Seos-
ta kuumennettiin palautusjäähdyttäen 24 tuntia ja haihdu-
25 tettiin sitten. Jäännös liuotettiin 5 ml:aan metanolia ja
lisättiin 3,9 ml 1N natriumhydroksidi-liuosta. 5 minuutin
kuluttua 20°C:ssa liuosta käytettiin Amberlite GC 120 hart-
sipylväässä. Eluutio vesipitoisella metanolilla antoi
620 mg oktahydro-9(S)-[hydroksi(metoksi)fosfinyyli]metyyli]-
30 6,10-diokso-6H-pyridatso[1,2-a][1,2]diatsepiini-1(S)-karbok-
syylihappoa valkoisen kiinteän aineen muodossa, sulamispis-
te 80°C (hajoaminen) (jauhamisen jälkeen dietyylieetterillä).

Analyysi $C_{12}H_{19}N_2O_7P$:lle:

Lasketut: C, 43,12; H, 5,73; N, 8,38 %

35 Havaitut (vesivapaat): C, 43,31; H, 5,57; N, 8,20 %

Esimerkki 11

Samalla tavalla kuten on kuvattu esimerkissä 1, 500 mg:sta metyyli-9(S)-bromimetyyli-oktahydro-6,10-diokso-6H-pyridatso[1,2-a][1,2]diatsepiini-1(S)-karboksylaattia ja 1 ml:sta trietyylifosfiittia saatiin 300 mg metyyli 9(S)-dietoksifosfinyylimetyyli-oktahydro-6,10-diokso-6H-pyridatso[1,2-a][1,2]diatsepiini-1(S)-karboksylaattia, joka eristettiin värittömän tahmean aineen muodossa.

10 NMR: δ (CDCl₃, 300 MHz) 5,45 (1H, m); 4,6 (1H, m); 4,1 (4H, m); 3,8 (3H, s); 3,4 (1H, m); 3,1 (1H, m); 2,85 (1H, m); 2,25-2,55 (4H, m), 1,6-2,0 (5H, m); 1,3 (6H, m).

Esimerkki 12

Yhdenmukaisella tavalla kuin esimerkissä 8 on kuvattu 300 mg:sta metyyli 9(S)-dietoksifosfinyylimetyyli-oktahydro-6,10-diokso-6H-pyridatso[1,2-a][1,2]diatsepiini-1(S)-karboksylaattia saatiin 250 mg oktahydro-9(S)-fosfometyyli-6,10-diokso-6H-pyridatso[1,2-a][1,2]diatsepiini-1(S)-karboksyylihappoa valkoisen lyofilisaatin muodossa.

20 NMR: δ (D₂O, 300 MHz) 5.35 (1H, m); 4.4 (1H, m); 3.3 (1H, m); 3.1 (2H, m); 2.45 (1H, m); 2.3 (2H, m); 2.15 (1H, m); 1.95 (2H, m); 1.75 (3H, m).

Esimerkki 13

Yhdenmukaisella tavalla kuin esimerkissä 5 on kuvattu 200 mg:sta metyyli 9(S)-bromimetyyli-oktahydro-6,10-diokso-6H-pyridatso[1,2-a][1,2]diatsepiini-1(S)-karboksylaattia ja 700 mg:sta dietoksi-(3-fenyylipropyyli)fosfinia saatiin 110 mg metyyli 9(S)-[etoksi(3-fenyylipropyyli)fosfinyyli]metyyli-oktahydro-6,10-diokso-6H-pyridatso[1,2-a][1,2]diatsepiini-1(S)-karboksylaattia värittömän tahmean aineen muodossa.

30 MS: m/e E.I. 464 (M⁺).

Esimerkki 14

100 mg metyyli 9(S)-[etoksi(3-fenyylipropyyli)fosfinyyli]metyyli-oktahydro-6,10-diokso-6H-pyridatso[1,2-a][1,2]diatsepiini-1(S)-karboksylaattia liuotettiin 1 ml:aan

metanolia ja liuosta käsiteltiin 1 ml:lla vettä, joka sisälsi 50 mg natriumhydroksidia. Liuos jätettiin 20°C:seen 5 tunniksi ja käytettiin sitten Amberlite CG 120 hartsi-pylväässä. Eluutio vesipitoisella metanolilla ja eluaatin haihduttaminen antoi tahmean aineen, joka liukeni 1 ml:aan asetonitriiliä. Lisättiin 0,5 ml trimetyylisilylibromidia liuokseen, jota sekoitettiin 20°C:ssa 17 tuntia ja haihdutettiin. Jäännös liuotettiin asetoniin ja käsiteltiin vedellä. Haihduttaminen antoi 60 mg 9(S)-[7hydroksi(3-fenyyli)propyyli]fosfinyyli[7metyyli]-oktahydro-6,10-diokso-6H-pyridatso[1,2-a][1,2]diatsepiini-1(S)-karboksyylihappoa vaaleankeltaisen vaahdon muodossa.

NMR: δ (CD₃OD, 300 MHz) 7,2 (5H, m); 5,3 (1H, m); 4,45 (1H, m); 3,5 (1H, m); 3,1 (1H, m); 2,9 (1H, m); 2,7 (2H, t); 2,35 (2H, m); 2,2 (2H, m); 1,85 (4H, m); 1,7 (5H, m).

Esimerkki 15

1,2 g bentsyyli 9(S)-amino-oktahydro-10-okso-6H-pyridatso[1,2-a][1,2]diatsepiini-1(S)-karboksylaattia liuotettiin 25 ml:aan dikloorimetaania. 0,56 ml trietyyliaminiä lisättiin, mitä seurasi liuos, jossa oli 0,79 g bentsyyli-fenetyyli-fosfokloridaattia 5 ml:ssa dikloorimetaania. Seosta sekoitettiin 20°C:ssa 4 tuntia, pestiin vedellä, kuivattiin vedettömällä natriumsulfaattilla ja haihdutettiin. Jäännös kromatografoitiin piihappogeeelillä käyttäen etyyliasetaatti/n-heksaania eluutioon. Saatiin 550 mg bentsyyli 9(S)-[7bentsyylioksi(fenetyyli)fosfinyyli]amino-oktahydro-10-okso-6H-pyridatso[1,2-a][1,2]diatsepiini-1(S)-karboksylaattia vaaleankeltaisen tahmean aineen muodossa. MS: m/e 576 (M+H)⁺.

Esimerkki 16

250 mg bentsyyli 9(S)-[7bentsyylioksi(fenetyyli)fosfinyyli]amino-oktahydro-10-okso-6H-pyridatso[1,2-a][1,2]diatsepiini-1(S)-karboksylaattia ja 73 mg natriumvetykarbonaattia liuotettiin 100 ml:aan 25-%:sta vesipitoista etanolia ja seosta hydrattiin 10-%:sella palladiumhiilellä

ilman paineessa 17 tuntia. Katalyytti poistettiin suodattamalla ja suodos haihdutettiin. Jäännös otettiin talteen vedessä ja pakastekuivattiin antamaan 145 mg 9(S)-[7hydroksi-(fenetyyli)fosfinyyli]amino]-oktahydro-10-okso-6H-pyridatso[1,2-a][1,2]diatsepiini-1(S)-karboksyylihappo dinatrium-suolaa valkoisen lyofilisaatin muodossa.

Analyysi $C_{18}H_{24}N_3O_5PNa_2 \cdot 2H_2O$:lle:

Lasketut: C, 43,82; H, 6,12; N, 8,51 %

Havaitut: C, 43,69; H, 5,9; N, 8,6 %

Esimerkki 17

30 mg 80-%:sta natriumhydridiä lisättiin sekoitusenalaiseen liuokseen, joka sisälsi 298 mg tert.butyyli-oktahydro-9(S)-hydroksi-6,10-diokso-6H-pyridatso[1,2-a][1,2]diatsepiini-1(S)-karboksylaattia 4 ml:ssa tetrahydrofuraania ja seosta sekoitettiin huoneen lämpötilassa 5 minuuttia. Liuos, joka sisälsi 297 mg dibentsyylikloorifosfonaattia 3 ml:ssa hiilitetrakloridia, lisättiin, seosta sekoitettiin huoneen lämpötilassa 1 tunti ja liuottimet poistettiin haihduttamalla. Jäännös kromatografoitiin piihappogeelillä käyttäen dietyylieetteri/metanolia (19:1) eluutioon antamaan 95 mg tert.butyyli 9(S)-dibentsyylifosfonoksi)-oktahydro-6,10-diokso-6H-pyridatso[1,2-a][1,2]diatsepiini-1(S)-karboksylaattia, vaaleankeltaisen tahmean aineen muodossa.

Analyysi $C_{28}H_{35}N_2O_8P$:lle:

Lasketut: C, 60,2; H, 6,3; N, 5,0 %

Havaitut: C, 59,9; H, 6,2; N, 4,9 %

Lähtöaineena käytettyä tert.butyylioktahydro-9(S)-hydroksi-6,10-diokso-6H-pyridatso[1,2-a][1,2]diatsepiini-1(S)-karboksylaattia voidaan valmistaa seuraavasti:

9,6 g 1-bentsyyli-3-tert.butyyli heksahydropyridat-siini-1,3(S)-dikarboksylaattia sekoitettiin 8-10°C:ssa 50 ml:n kanssa tolueenia ja 70 ml:n kanssa 10-%:sta vesipitoista natriumbikarbonaatti-liuosta samalla kun lisättiin 45 ml:ssa tolueenia happokloridin liuos, joka oli

muodostettu 89,1 g:sta 2-asetoksi-4-bentsyylioksikarbonnylibutanonihappoa. Seosta sekoitettiin huoneen lämpötilassa 1 tunti ja orgaaninen kerros erotettiin. Kromatografointi Florisil'illa käyttäen tolueenia eluutioon antoi 15,3 g 1-bentsyyli 3-tert.butyyli 2-[2(S)-asetoksi-4-(bentsyylioksikarbonnyli)butyryyli]-heksahydro-1,3(S)-pyridatsiini dikarboksylaattia värittömän tahmean aineen muodossa.

14,5 g 1-bentsyyli 3-tert.butyyli 2-[2(S)-asetoksi-4-(bentsyylioksikarbonnyli)butyryyli]-heksahydro-1,3(S)-pyridatsiini dikarboksylaattia 150 ml:ssa dimetyyliformamidia hydrattiin 0,5 g:lla 10-%:sta palladiumia hiilellä huoneen lämpötilassa ja ilman paineessa. Katalyytti poistettiin suodattamalla ja liuottimet poistettiin sitten haihduttamalla. Jäännös otettiin talteen 150 ml:aan dikloorimetania ja liuosta jäähdytettiin ja sekoitettiin hitaalla typpivirtauksella 2,97 g:n tionyylikloridi-lisäyksen aikana. Liuosta sekoitettiin huoneen lämpötilassa 2 tuntia ja pestiin sitten 10-%:sella vesipitoisella kaliumbikarbonaatti-liuoksella ja kyllästetyllä natriumkloridiliuoksella, kuivattiin magnesiumsulfaatilla ja haihdutettiin. Jäännös kromatografoitiin piihappogeelillä käyttäen dietyylieetteri/etyyliasetaatia (1:1) eluutioon. Saattiin 5,7 g tert.butyyli 9(S)-asetoksi-oktahydro-6,10-diokso-6H-pyridatso[1,2-a][1,2]diatsepiini-1(S)-karboksylaattia valkoisen kiinteän aineen muodossa, sp. 80-81°C (dietyylieetteri/n-heksaanista).

Liuosta, joka sisälsi 0,68 g tert.butyyli 9(S)-asetoksi-oktahydro-6,10-diokso-6H-pyridatso[1,2-a][1,2]diatsepiini-1(S)-karboksylaattia 5 ml:ssa etanolia, käsiteltiin 10 ml:lla 0,4N vesipitoista natriumhydroksidiliuosta huoneen lämpötilassa 1 tunti. Liuotin poistettiin haihduttamalla ja jäännös jaettiin veden ja dikloorimetanian kesken. Orgaaninen faasi erotettiin ja haihdutettiin antamaan 0,52 g tert.butyylioktahydro-9(S)-hydroksi-6,10-diokso-6H-pyridatso[1,2-a][1,2]diatsepiini-1(S)-

karboksylaattia valkoisen kiinteän aineen muodossa, sulamispiste 137-138°C (dietyylieetteristä).

Analyysi: $C_{29}H_{37}N_2O_7P$:lle:

Lasketut: C, 56,4; H, 7,4; N, 9,4 %

5 Havaitut: C, 56,2; H, 7,5; N, 9,35 %

Esimerkki 18

0,15 g 80-%:sta natriumhydridiä lisättiin sekoituksenalaiseen liuokseen, joka sisälsi 1,49 g tert.butyylioktahydro-9(S)-hydroksi-6,10-diokso-6H-pyridatso[1,2-a][1,2]-diatsepiini-1(S)-karboksylaattia 20 ml:ssa tetrahydrofuraania, ja seosta sekoitettiin huoneen lämpötilassa 5 minuuttia. Lisättiin liuos, joka sisälsi 1,47 g bentsyyliifenetyylifosfokloridaattia 10 ml:ssa tetrahydrofuraania, seosta sekoitettiin huoneen lämpötilassa 1 tunti ja liuottimet poistettiin haihduttamalla. Jäännös kromatografoitiin piihappogee-
10 lillä käyttäen dietyylieetteri/metanolia (19:1) eluutioon. Saatiin 1,44 g tert.butyyli 9(S)-[bentsyylioksi(fenetyyli)-fosfinyylioksi]-oktahydro-6,10-diokso-6H-pyridatso[1,2-a]-[1,2]diatsepiini-1(S)-karboksylaattia värittömän tahmean
15 aineen muodossa.

Analyysi $C_{29}H_{37}N_2O_7P$:lle:

Lasketut : C, 62,6; H, 6,7; N, 5,0 %

20 Havaitut: C, 62,7; H, 6,7; N, 5,1 %

Esimerkki 19

0,1 g trietyyliamiinia ja 0,35 g dibentsyylikloorifosfonaattia 3,6 ml:ssa hiilitetrakloridia lisättiin sekoituksenalaiseen liuokseen, jäädytettynä 0°C:seen, joka sisälsi 0,32 g bentsyyli 9(S)-amino-oktahydro-10-okso-6H-pyridatso[1,2-a][1,2]diatsepiini-1(S)-karboksylaattia
25 5 ml:ssa dikloorimetaania. Seosta sekoitettiin huoneen lämpötilassa 16 tuntia ja liuottimet poistettiin haihduttamalla. Jäännös kromatografoitiin piihappogee-
30 lillä käyttäen etyyliasetaatti/n-heksaania (2:1) eluutioon. Saatiin 0,25 g bentsyyli 9(S)-[dibentsyylioksifosfinyyli]-amino]-oktahydro-10-okso-6H-pyridatso[1,2-a][1,2]diatse-
35

piini-1(S)-karboksylaattia värittömän tahmean aineen muodossa.

5 NMR: δ H(CDCl₃), 300 MHz): 1,3-1,9 (6H, m); 2,0 (1H, m); 2,34 (1H, leveä); 2,41 (1H, m); 2,88 (1H, leveä); 2,98 (1H, m); 3,13 (1H, m); 4,03 (1H, m); 4,71 (1H, m); 5,0-5,1 (5H, m); 5,14 (1H, d); 5,20 (1H, d); 7,2-7,5 (15H, m).

Esimerkki 20

10 Liuosta, joka sisälsi 1,88 g bentsyyli 9(S)-[dibentsyylioksifosfinyyli)amino]-oktahydro-10-okso-6H-pyridatso[1,2-a][1,2]diatsepiini-1(S)-karboksylaattia 20 ml:ssa metanolia, käsiteltiin 4,9 ml:lla 1N vesipitoista natriumhydroksidiliuosta huoneen lämpötilassa 16 tuntia. Liuos laimennettiin 50 ml:lla vettä ja tilavuus pienennettiin sitten 20 ml:ksi. pH säädettiin 3,5:een ja liuos uutettiin dikloorimetaanilla. Orgaaninen liuos haihdutettiin ja jäännös kromatografoitiin piihappogeelillä antamaan 1,42 g 9(S)-[dibentsyylioksifosfinyyli)amino]-oktahydro-10-okso-6H-pyridatso[1,2-a][1,2]diatsepiini-1(S)-karboksyylihappoa, lyofilisaatin muodossa (bentseenistä).

20 Analyysi C₂₄H₃₀N₃O₆P:lle:
Lasketut: C, 59,1; H, 6,2; N, 8,6 %
Havaitut (vedettömät): C, 58,95; H, 5,9; N, 8,3 %

Esimerkki 21

25 Samalla tavalla kuin esimerkissä 18 on kuvattu 1,1 g:sta tert.butyylioktahydro-9(S)-hydroksi-6,10-diokso-6H-pyridatso[1,2-a][1,2]diatsepiini-1(S)-karboksylaattia ja 1,21 g:sta bentsyyli 4-fenyylibutyylifosfokloridaattia saatiin 0,90 g tert.butyyli 9(S)-[bentsyylioksi(4-fenyylibutyylifosfinyylioksi)-oktahydro-6,10-diokso-6H-pyridatso[1,2-a][1,2]diatsepiini-1(S)-karboksylaattia värittömän tahmean aineen muodossa.

30 MS: m/e 584 (M⁺).

Esimerkki 22

35 Liuosta, joka sisälsi 0,4 g tert.butyyli 9(S)-[bentsyylioksi(4-fenyylibutyylifosfinyylioksi)-oktahydro-6,10-diokso-6H-pyridatso[1,2-a][1,2]diatsepiini-1(S)-

karboksylaattia 40 ml:ssa isopropanolia, hydrattiin 10 %:lla palladium hiilellä ilman paineessa 16 tuntia. Katalyytti poistettiin suodattamalla ja suodos haihdutettiin. Saatua tahmea aine liuotettiin 10 ml:aan trifluori-

5 etikkahappoa, liuos jätettiin 20°C:seen 1 tunniksi ja haihdutettiin sitten antamaan 0,24 g 9(S)-[hydroksi(4-fenyylibutyyli)fosfinyylioksi]-oktahydro-6,10-diokso-6H-pyridatso[1,2-a][1,2]diatsepiini-1(S)-karboksyylihappoa tahmean aineen muodossa.

10 MS: m/e 439 (M+H)⁺.

Esimerkki 23

Yhdenmukaisella tavalla kuin on kuvattu esimerkissä 15, 0,8 g:sta bentsyyli 9(S)-amino-oktahydro-10-okso-6H-pyridatso[1,2-a][1,2]diatsepiini-1(S)-karboksylaattia

15 ja 0,49 g:sta bentsyyli bentsyylifosfokloridaattia saatiin 0,127 g bentsyyli 9(S)-[bentsyylioksi(bentsyyli)fosfinyyli]amino]-oktahydro-10-okso-6H-pyridatso[1,2-a][1,2]diatsepiini-1(S)-karboksylaattia värittömän tahmean aineen muodossa.

20 MS: m/e 561 (M⁺).

Esimerkki 24

Samalla tavalla kuin esimerkissä 15 on kuvattu 1,15 g:sta bentsyyli 9(S)-amino-oktahydro-10-okso-6H-pyridatso[1,2-a][1,2]diatsepiini-1(S)-karboksylaattia

25 ja 0,73 g:sta bentsyyli 3-fenyylipropyylifosfokloridaattia saatiin 0,31 g bentsyyli 9(S)-[bentsyylioksi(3-fenyylipropyyli)fosfinyyli]amino]-oktahydro-10-okso-6H-pyridatso[1,2-a][1,2]diatsepiini-1(S)-karboksylaattia, värittömän tahmean aineen muodossa.

30 MS: m/e 589 (M⁺).

Esimerkki 25

Samalla tavalla kuin esimerkissä 15 on kuvattu 1,13 g:sta bentsyyli 9(S)-amino-oktahydro-10-okso-6H-pyridatso[1,2-a][1,2]diatsepiini-1(S)-karboksylaattia

35 ja 0,83 g:sta bentsyyli 4-fenyylibutyylifosfokloridaat-

tia saatiin 0,33 g bentsyyli 9(S)-[[bentsyylioksi(4-fenyylibutylyli)fosfinyyli]amino]-oktahydro-10-okso-6H-pyridatso[1,2-a][1,2]diatsepiini-1(S)-karboksylaattia, värittömän tahmean aineen muodossa.

5 MS: m/e 603 (M^+).

Esimerkki 26

Samalla tavalla kuin esimerkissä 16 on kuvattu
260 mg:sta bentsyyli 9(S)-[[bentsyylioksi(bentsyyli)fosfi-
nyyli]amino]-oktahydro-10-okso-6H-pyridatso[1,2-a][1,2]-
10 diatsepiini-1(S)-karboksylaattia saatiin 190 mg 9(S)-[[hyd-
roksi(bentsyyli)fosfinyyli]amino]-oktahydro-10-okso-6H-
pyridatso[1,2-a][1,2]diatsepiini-1(S)-karboksyylihappo di-
natriumsuolaa valkoisen lyofilisaatin muodossa.
MS: m/e 426 ($M+H$)⁺.

15 Esimerkki 27

Samalla tavalla kuin esimerkissä 16 on kuvattu
290 mg:sta bentsyyli 9(S)-[[bentsyylioksi(3-fenyylipropyyli)-
fosfinyyli]amino]-oktahydro-10-okso-6H-pyridatso[1,2-a][1,2]-
diatsepiini-1(S)-karboksylaattia saatiin 230 mg 9(S)-[[hyd-
20 roksi(3-fenyylipropyyli)fosfinyyli]amino]-oktahydro-10-
okso-6H-pyridatso[1,2-a][1,2]diatsepiini-1(S)-karboksyy-
lihappo dinatriumsuolaa, valkoisen lyofilisaatin muodossa.
Analyysi $C_{19}H_{26}N_3O_5P Na_2 \cdot 2,2 H_2O$:lle:
Lasketut: C, 46,29; H, 6,21; N, 8,52; P, 6,28; H_2O , 8,04 %
25 Havaitut: C, 46,15; H, 6,40; N, 8,20; P, 6,30; H_2O , 8,00 %

Esimerkki 28

Samalla tavalla kuin esimerkissä 16 on kuvattu
280 mg:sta bentsyyli 9(S)-[[bentsyylioksi(4-fenyylibutylyli)-
fosfinyyli]amino]-oktahydro-10-okso-6H-pyridatso[1,2-a][1,2]-
30 diatsepiini-1(S)-karboksylaattia saatiin 200 mg 9(S)-[[hyd-
roksi(4-fenyylibutylyli)fosfinyyli]amino]-oktahydro-10-ok-
so-6H-pyridatso[1,2-a][1,2]diatsepiini-1(S)-karboksyyli-
happo dinatriumsuolaa, valkoisen lyofilisaatin muodossa.
Analyysi $C_{20}H_{28}N_3O_5P Na_2 \cdot 2,1 H_2O$:lle:
35 Lasketut: C, 47,54; H, 6,42; N, 8,32; H_2O , 7,48 %
Havaitut: C, 47,40; H, 6,30; N, 8,10; H_2O , 7,55 %

Esimerkki 29

3 g metyyli 9(RS)-bromi-oktahydro-6,10-diokso-6H-pyridatso[1,2-a][1,2]diatsepiini-1(S)-karboksylaattia ja 8,1 g dietyyli 5-fenyylipentyyli fosfoniittia kuumentettiin yhdessä 150°C:ssa 12 tuntia. Haihduttaminen, jota seurasi kromatografia piihappogeelillä käyttäen metanoli/-etyyliasettaattia eluutioon antoi 1,3 g metyyli 9(S)-[etoksi(5-fenyylipentyyli)fosfinyyli]-oktahydro-6,10-diokso-6H-pyridatso[1,2-a][1,2]diatsepiini-1(S)-karboksylaattia värittömän tahmean aineen muodossa.

MS: m/e 479 (M+H)⁺.

Esimerkki 30

Samalla tavalla kuin on kuvattu esimerkissä 29 1 g:sta metyyli 9(RS)-bromi-oktahydro-6,10-diokso-6H-pyridatso[1,2-a][1,2]diatsepiini-1(S)-karboksylaattia ja 3 g:sta dietyyli-4-fenyylibutyyli fosfoniittia saatiin 350 mg metyyli 9(S)-[etoksi(4-fenyylibutyyli)fosfinyyli]-oktahydro-6,10-diokso-6H-pyridatso[1,2-a][1,2]diatsepiini-1(S)-karboksylaattia tahmean aineen muodossa.

NMR: δ (CDCl₃, 300 MHz): 7,20 (SH, m); 5,39 (1H, dd, J = 3,7 Hz); 4,56 (1H, m); 4,08 (2H, m); 3,74 (3H, s); 3,45 (1H, m); 3,20 (1H, m); 2,80 (1H, m); 2,63 (2H, t, J = 7 Hz); 2,44 (2H, m); 2,25 (3H, m); 1,90-1,55 (8H, m); 1,30 (3H, t, J = 7,5 Hz).

Esimerkki 31

Samalla tavalla kuin esimerkissä 29 on kuvattu 1 g:sta metyyli 9(RS)-bromi-oktahydro-6,10-diokso-6H-pyridatso[1,2-a][1,2]diatsepiini-1(S)-karboksylaattia ja 2,25 g:sta dietyyli 3-fenyylipropyyli fosfoniittia saatiin 220 mg metyyli 9(S)-[etoksi(3-fenyylipropyyli)fosfinyyli]-oktahydro-6,10-diokso-6H-pyridatso[1,2-a][1,2]diatsepiini-1(S)-karboksylaattia, tahmean aineen muodossa.

NMR: δ (CDCl₃, 400 MHz): 7,24 (5H, m); 5,40 (1H, dd, J = 3,7 Hz); 4,60 (1H, m); 4,17 - 3,99 (2H, m); 3,76 (3H, s); 3,44 (1H, m); 3,20 (1H, m); 2,86 (1H, m); 2,72 (2H, m); 2,40 (2H, m); 2,24 (3H, m); 2,10 (1H, m); 1,91 (3H, m); 2,70 (2H, m); 1,30 (3H, t, J = 7,5 Hz).

Esimerkki 32

Samalla tavalla kuin on kuvattu esimerkissä 29

1 g:sta metyyli 9(RS)-bromi-oktahydro-6,10-diokso-6H-pyridatso[1,2-a][1,2]diatsepiini-1(S)-karboksylaattia ja 2,6 g:sta dietyyli 2-fenetyylifosfoniittia saatiin 410 mg metyyli 9(S)-[etoksi(fenetyyli)fosfinyyli]-oktahydro-6,10-diokso-6H-pyridatso[1,2-a][1,2]diatsepiini-1(S)karboksylaattia tahmean aineen muodossa.

MS: m/e 436 (M⁺).

Esimerkki 33

1,2 g metyyli 9(S)-[etoksi(5-fenyylipentyyli)fosfinyyli]-oktahydro-6,10-diokso-6H-pyridatso[1,2-a][1,2]diatsepiini-1(S)-karboksylaattia käsiteltiin liuoksella, joka sisälsi 1 g natriumhydroksidia 15 ml:ssa vettä ja seosta sekoitettiin 20°C:ssa 24 tuntia. Seos pantiin rikkihappo ioninvaihtohartsille ja eluoitiin 50-%:sella metanoli/vedellä. Eluaatti haihdutettiin ja jäännös kromatografoitiin piihappogeelillä käyttäen kloroformi/metanoli/etikkahappo/vettä (120:14:3:2) eluutioon. Tuote liuotettiin 20 ml:aan asetonitriiliä ja liuosta käsiteltiin 5 ml:lla trimetyylisilyyli-bromidia. Liuosta sekoitettiin 20°C:ssa 17 tuntia ja haihdutettiin sitten. Jäännös liuotettiin 30 ml:aan asetonia ja 20 ml vettä lisättiin. Kahden tunnin kuluttua seos haihdutettiin ja jäännöstä käsiteltiin dietyylieetterillä antamaan 520 mg 9(S)-[hydroksi(5-fenyylipentyyli)fosfinyyli]-oktahydro-6,10-diokso-6H-pyridatso[1,2-a][1,2]diatsepiini-1(S)-karboksyylihappoa valkoisen kiinteän aineen muodossa, sulamispiste 218-220°C (metanolista).

Analyysi C₂₁H₂₉N₂O₆P:lle:

Lasketut: C, 57,79; H, 6,70; N, 6,42 %

Havaitut: C, 57,85; H, 6,68; N, 6,52 %

Esimerkki 34

- Samalla tavalla kuin esimerkissä 6 on kuvattu, 300 mg:sta metyyli 9(S)-[etoksi](4-fenyylibutyyli)fosfinyyli]-oktahydro-6,10-diokso-6H-pyridatso[1,2-a][1,2]diatsepiini-1(S)-karboksylaattia saatiin 150 mg 9(S)-[hydroksi(4-fenyylibutyyli)fosfinyyli]-oktahydro-6,10-diokso-6H-pyridatso[1,2-a][1,2]diatsepiini-1(S)-karboksyylihappoa valkoisen lyofilisaatin muodossa.
- NMR: δ (CD₃OD, 300 MHz): 7,20 (5H, m); 5,30 (1H, m); 4,45 (1H, m); 3,48 (1H, m); 3,20 (1H, m); 2,82 (1H, m); 2,61 (2H, m); 2,30 (4H, m); 2,10 - 1,50 (9H, m).

Esimerkki 35

- Samalla tavalla kuin esimerkissä 6, 210 mg:sta metyyli 9(S)-[etoksi](3-fenyylipropyyli)fosfinyyli]-oktahydro-6,10-diokso-6H-pyridatso[1,2-a][1,2]diatsepiini-1(S)-karboksylaattia saatiin 80 mg 9(S)-[hydroksi(3-fenyylipropyyli)fosfinyyli]-oktahydro-6,10-diokso-6H-pyridatso[1,2-a][1,2]diatsepiini-1(S)-karboksyylihappoa amorfisen valkoisen kiinteän aineen muodossa.
- Analyysi C₁₉H₂₅N₂O₆P:lle:
- Lasketut: C, 55,88; H, 6,17; N, 6,86 %
- Havaitut: C, 55,66; H, 6,00; N, 6,69 %

Esimerkki 36

- Samalla tavalla kuin esimerkissä 33 on kuvattu 340 mg:sta metyyli 9(S)-[etoksi](fenetyyli)fosfinyyli]-oktahydro-6,10-diokso-6H-pyridatso[1,2-a][1,2]diatsepiini-1(S)-karboksylaattia, saatiin 100 mg 9(S)-[hydroksi(fenetyyli)fosfinyyli]-oktahydro-6,10-diokso-6H-pyridatso[1,2-a][1,2]diatsepiini-1(S)-karboksyylihappoa, ruskeanvärisen lyofilisaatin muodossa.
- NMR: δ (CD₃OD, 300 MHz): 3,24 (5H, m); 5,32 (1H, m); 4,46 (1H, m); 3,50 (1H, m); 3,15 (1H, m); 2,90 (3H, m); 2,50 - 2,15 (6H, m); 1,90 (1H, m); 1,65 (2H, m).

Esimerkki 37

Samalla tavalla kuin esimerkissä 5 on kuvattu saatiin 1 g:sta metyyli 9(S)-bromimetyyli-oktahydro-6,10-diokso-6H-pyridatso[1,2-a][1,2]diatsepiini-1(S)-karboksylaattia ja 2 g:sta dietyyli 2-fenetyylifosfoniittia 630 mg metyyli 9(S)-[etoksi(fenetyyli)fosfinyyli]metyyli]oktahydro-6,10-diokso-6H-pyridatso[1,2-a][1,2]diatsepiini-1(S)-karboksylaattia vaaleankeltaisen tahmean aineen muodossa.

NMR: δ (CDCl₃, 300 MHz): 7,26 (5H, m); 5,42 (1H, dd, J = 3 7Hz); 4,60 (1H, m); 4,05 (2H, m); 3,73 (2H, s); 3,40 (1H, m); 3,18 (1H, m); 2,90 (3H, m); 2,35 (4H, m); 2,05 (2H, m); 1,87 (2H, m); 1,65 (3H, m); 1,30 (3H, t, J = 7,5Hz).

Esimerkki 38

Samalla tavalla kuin esimerkissä 6 kuvattiin saatiin 630 mg:sta metyyli 9(S)-[etoksi(fenetyyli)fosfinyyli]metyyli]oktahydro-6,10-diokso-6H-pyridatso[1,2-a][1,2]diatsepiini-1(S)-karboksylaattia 430 mg 9(S)-[hydroksi(fenetyyli)fosfinyyli]metyyli]oktahydro-6,10-diokso-6H-pyridatso[1,2-a][1,2]diatsepiini-1(S)-karboksyylihappoa valkoisen lyofilisaatin muodossa.

Analyysi C₁₉H₂₅N₂O₆P.0,5H₂O:lle:

Lasketut: C, 54,67; H, 6,27; N, 6,71; H₂O, 2,16 %

Havaitut: C, 54,55; H, 6,12; N, 6,40; H₂O, 1,98 %

Esimerkki 39

Samalla tavalla kuin esimerkissä 2 on kuvattu 1,34 g:sta metyyli 9(S)-[etoksi(fenetyyli)fosfinyyli]metyyli]oktahydro-6,10-diokso-6H-pyridatso[1,2-a][1,2]diatsepiini-1(S)-karboksylaattia saatiin 350 mg metyyli 9(S)-[etoksi(fenetyyli)fosfinyyli]metyyli]oktahydro-10-okso-6H-pyridatso[1,2-a][1,2]diatsepiini-1(S)-karboksylaattia värittömän öljyn muodossa.

MS: m/e 436 (M⁺).

Esimerkki 40

Samalla tavalla kuin esimerkissä 6 on kuvattu
 330 mg:sta metyyli 9(S)-[etoksi(2-fenetyyli)fosfinyyli]-
 metyyli]oktahydro-10-okso-6H-pyridatso[1,2-a][1,2]diatse-
 5 piini-1(S)-karboksylaattia saatiin 240 mg 9(S)-[hydroksi-
 (2-fenetyyli)fosfinyyli]metyyli]oktahydro-10-okso-6H-pyri-
 datso[1,2-a][1,2]diatsepiini-1(S)-karboksyylihappoa vaalean-
 keltaisen lyofilisaatin muodossa, etikkahaposta.
 NMR: δ (CD₃OD, 300 MHz): 7,20 (5H, m): 4,95 (1H, m):
 10 3,82 (1H, m): 3,48 (1H, m): 3,10 (2H, m): 2,87 (2H, m):
 2,65 (1H, m): 2,34 (2H, m): 1,95 (4H, m): 1,70 (4H, m):
 1,40 (2H, m).

Esimerkki 41

Samalla tavalla kuin esimerkissä 2 kuvattiin, saa-
 15 tiin 2,5 g:sta metyyli 9(S)-[etoksi(4-fenyylibutyyli)fos-
 finyyli]-oktahydro-6,10-diokso-6H-pyridatso[1,2-a][1,2]-
 diatsepiini-1(S)-karboksylaattia 820 mg metyyli 9(S)-[etok-
 si(4-fenyylibutyyli)fosfinyyli]-oktahydro-10-okso-6H-pyri-
 datso[1,2-a][1,2]diatsepiini-1(S)-karboksylaattia vaalean-
 20 keltaisen tahmean öljyn muodossa.
 MS: m/e 450 (m⁺).

Esimerkki 42

Samalla tavalla kuin esimerkissä 6 on kuvattu
 670 mg:sta metyyli 9(S)-[etoksi(4-fenyylibutyyli)fosfi-
 25 nyyli]-oktahydro-10-okso-6H-pyridatso[1,2-a][1,2]diatse-
 piini-1(S)-karboksylaattia, saatiin 270 mg 9(S)-[hydroksi]-
 (4-fenyylibutyyli)fosfinyyli]-oktahydro-10-okso-6H-pyri-
 datso[1,2-a][1,2]diatsepiini-1(S)-karboksyylihappo dinat-
 riumsuolaa, valkoisen lyofilisaatin muodossa.
 30 NMR: δ (CD₃OD, 400 MHz): 7,15 (5H, m): 4,70 (1H, m):
 3,70 (1H, m): 3,60 (1H, m): 3,00 (2H, m): 2,60 (3H, m):
 2,38 (1H, m): 1,97 (2H, m): 1,82 (2H, m): 1,60 (8H, m):
 1,26 (1H, m).

Esimerkki 43

Seosta, joka sisälsi 1,2 g 9-metyleeni-oktahydro-6,10-diokso-6H-pyridatso[1,2-a][1,2]diatsepiini-1(S)-karboksyylihappoa ja 4,3 g dietyyli4-bentsyylioksibutyfosfo-
 5 niittia 25 ml:ssa ksyleeniä, kuumennettiin 110°C:ssa ty-
 pen paineessa 24 tuntia. Liuotin poistettiin tyhjössä
 ja jäännös kromatografoitiin pihappogeelillä, käyttäen
 5-%:sta metanolia etyyliasetaatissa eluutioon. Saatiin
 2,0 g etyyli 9(S)-[4-bentsyylioksibutyli] (etoksi) fos-
 10 finyyli]metyyli]-oktahydro-6,10-diokso-6H-pyridatso-
 [1,2-a][1,2]diatsepiini-1(S)-karboksylaattia, tahmean
 öljyn muodossa.

MS: m/e 523 (M+H)⁺

Lähtöaineena käytetty 9-metyleeni-oktahydro-6,10-
 15 diokso-6H-pyridatso[1,2-a][1,2]diatsepiini-1(S)-karbok-
 syylihapo valmistettiin seuraavasti:

10 g tert.butyyli oktahydro-9-metyleeni-6,10-
 diokso-6H-pyridatso[1,2-a][1,2]diatsepiini-1(S)-karbok-
 sylaattia, valmistettuna kuten esimerkissä 48 kuvattiin,
 20 sekoitettiin 40 ml:ssa trifluorietikkahappoa 20°C:ssa
 3 tuntia. Seos haihdutettiin ja saatua öljyä käsiteltiin
 dietyylieetterillä antamaan 7,6 g 9-metyleeni-oktahydro-
 6,10-diokso-6H-pyridatso[1,2-a][1,2]diatsepiini-(S)-kar-
 boksyylihappoa, valkoisen kiinteän aineen muodossa, sula-
 25 mispiste 169-172°C.

Esimerkki 44

Samalla tavalla kuin esimerkissä 6 on kuvattu,
 700 mg:sta etyyli 9(S)-[4-bentsyylioksibutyli] (etoksi)-
 fosfinyyli]metyyli]-oktahydro-6,10-diokso-6H-pyridatso-
 30 [1,2-a][1,2]diatsepiini-1(S)-karboksylaattia saatiin
 400 mg 9(S)-[4-bentsyylioksibutyli] (hydroksi) fosfi-
 nyyli]metyyli]-oktahydro-6,10-diokso-6H-pyridatso[1,2-a]-
 [1,2]diatsepiini-1(S)-karboksyylihappoa, värittömän tah-
 mean aineen muodossa.

NMR: δ (CD₃OD, 300 MHz): 7,28 (5H, m); 5,32 (1H, dd, J = 3, 7Hz); 4,49 (2H, s); 4,47 (1H, m); 3,50 (3H, m); 3,12 (1H, m); 2,92 (1H, m); 2,35 (2H, m); 2,20 (2H, m); 1,90 (2H, m); 1,70 (9H, m).

Esimerkki 45

275 mg 9(S)-[4-bentsyylioksibutyli](hydroksi)-fosfinyyli[metyyli]-oktahydro-6,10-diokso-6H-pyridatso-[1,2-a][1,2]diatsepiini-1(S)-karboksyylihappoa liuotettiin 30 ml:aan etanolia, joka sisälsi 3 ml etikkahappoa, ja liuosta hydrattiin 10-%:sella palladium hiilellä 16 tuntia. Katalyytti poistettiin suodattamalla ja suodos haihdutettiin. Jäännös otettiin talteen veteen ja pH säädettiin 7:ään kaliumbikarbonaatilla. Haihuttaminen ja käsittely asetonilla antoi 190 mg 9(S)-[4-hydroksibutyli](hydroksi)fosfinyyli[metyyli]-oktahydro-6,10-diokso-6H-pyridatso-[1,2-a][1,2]diatsepiini-1(S)-karboksyylihappo dikaliumsuolaa, hygroskooppisen valkoisen aineen muodossa.

NMR: δ (D₂O, 300 MHz): 5,00 (1H, m); 4,35 (1H, m); 3,58 (3H, m); 3,08 (2H, m); 2,45 (1H, m); 2,22 (3H, m); 2,07 (2H, m); 1,93 (2H, m); 1,74-1,40 (7H, m).

Esimerkki 46

350 mg etyyli 9(S)-[4-bentsyylioksibutyli](etoksi)-fosfinyyli[metyyli]-oktahydro-6,10-diokso-6H-pyridatso-[1,2-a][1,2]diatsepiini-1(S)-karboksylaattia liuotettiin seokseen, joka sisälsi 20 ml etanolia ja 2 ml etikkahappoa, ja seosta hydrattiin 10-%:sella palladium hiilellä 16 tuntia. Katalyytti poistettiin suodattamalla ja suodos haihdutettiin. Jäännös otettiin talteen 5 ml:aan dikloorimetaania ja sekoitettiin 20°C:ssa samalla kun lisättiin 0,18 ml trietyyliamiinia ja sen jälkeen lisättiin liuosta, joka sisälsi 0,075 ml metaanisulfonyylikloridia 4 ml:ssa dikloorimetaania. Sekoittamista jatkettiin 2 tuntia ja sitten seosta pestiin useasti 2N kloorivetyhapolla, natriumbikarbonaattiliuoksella ja kyllästetyllä natriumkloridiliuoksella. Orgaaninen faasi kuivattiin vedettömällä mag-

nesiumsulfaatilla ja haihdutettiin. Jäännös otettiin talteen 20 ml:aan 2-butanonia ja 60 mg natriumatsidia lisättiin. Seosta kuumennettiin palautusjäähdyttään 20 tuntia ja haihdutettiin sitten. Jäännös jaettiin etyyliasettaatin ja veden kesken. Orgaaninen kerros haihdutettiin ja jäännös kromatografoitiin piihappogeelillä käyttäen 10-%:sta metanolia etyyliasetaatissa eluutioon, näin saatiin 130 mg etyyli 9(S)-[[[4-atsidobutyyli] (etoksi)-fosfinyyli]metyyli]-oktahydro-6,10-diokso-6H-pyridatso[1,2-a][1,2]diatsepiini-1(S)-karboksylaattia, tahmean aineen muodossa. Tämä tahmea aine otettiin talteen 15 ml:aan etanolia ja liuosta hydrattiin 10-%:sella palladium-hiilellä 3 tuntia. Suodattaminen ja suodoksen haihduttaminen antoi 120 mg etyyli 9(S)-[[[4-aminobutyyli] (etoksi) fosfinyyli]metyyli]-oktahydro-6,10-diokso-6H-pyridatso[1,2-a][1,2]diatsepiini-1(S)-karboksylaattia, tahmean aineen muodossa.

MS: m/e 431 (M^+).

Esimerkki 47

Samalla tavalla kuin esimerkissä 6 on kuvattu, 120 mg:sta etyyli 9(S)-[[[4-aminobutyyli]-(etoksi) fosfinyyli]metyyli]-oktahydro-6,10-diokso-6H-pyridatso[1,2-a][1,2]diatsepiini-1(S)-karboksylaattia, saatiin 55 mg 9(S)-[[[4-aminobutyyli] (hydroksi) fosfinyyli]metyyli]-oktahydro-6,10-diokso-6H-pyridatso[1,2-a][1,2]diatsepiini-1(S)-karboksyylihappoa, vaaleankeltaisen tahmean aineen muodossa.

Analyysi $C_{15}H_{26}N_3O_6P \cdot 1,1H_2O$:lle:

Lasketut: C, 45,59; H, 7,19; N, 10,63; H_2O , 5,01 %

Havaitut: C, 45,72; H, 6,87; N, 10,54; H_2O , 5,12 %

Esimerkki 48

Liuosta, joka sisälsi 2,8 g 1-[2-(metoksifosfinyyli)-etyyli]-4-nitrobentseeniä ja 3,6 g tert.butyylioktahydro-9-metyleen-6,10-diokso-6H-pyridatso[1,2-a][1,2]diatsepiini-1(S)-karboksylaattia 80 ml:ssa tolueenia, käsiteltiin

typen paineessa 2,49 g:lla N,O-bis(trimetyylisilyyli)-asetamidia. Kuumentamisen jälkeen 60°C:ssa 65 tuntia liuos laimennettiin 100 ml:lla dikloorimetaania, pestiin vedellä ja haihdutettiin. Jäännös kromatografoitiin pi-

5 happogeelillä, käyttäen 10-%:sta metanolia etyyliasetaa-

tissa eluutioon, ja näin saatiin 1,0 g tert.butyyli okta-

hydro-9(S)-[metoksi(4-nitrofenetyyli)fosfinyyli]metyyli]-

6,10-diokso-6H-pyridatso[1,2-a][1,2]diatsepiini-1(S)-kar-

boksylaattia, vaaleankeltaisen vaahdon muodossa.

10 NMR: δ (CDCl₃, 300MHz): 8,16 (2H, d, J = 8Hz); 7,40 (2H, dd, J = 3, 8Hz); 5,30 (1H, m); 4,60 (1H, m); 3,72 (1,5H, d, J = 9Hz); 3,68 (1.5H, d, J = 9Hz); 3,49 (1H, m); 3,05 (4H, m); 2,50 - 1,65 (11H, m); 1,48 (9H, s).

15 Lähtöaineena käytetty tert.butyyli oktahydro-9-metyyleeni-6,10-diokso-6H-pyridatso[1,2-a][1,2]diatsepiini-1(S)-karboksylaatti valmistettiin seuraavasti:

Liuosta, joka sisälsi 10 g (0,0313 moolia) 1-bent-

syylioksikarbonyyli-S-piperatsiinihappo tert.butyyliesteriä 100 ml:ssa metanolia, hydrattiin huoneen lämpötilas-

20 sa ja ilman paineessa 5-%:sella palladium/hiilellä. Kata-

lyytti poistettiin suodattamalla ja suodos haihdutettiin kuiviin. Saatu raaka piperatsiinihappo tert.butyyliesteri otettiin talteen 100 ml:aan dioksaania ja liuos jäähdytet-

tiin 0°C:seen ja käsiteltiin liuoksella, joka sisälsi

25 3,94 g (0,0313 moolia) α -metyleeniglutaarianhydridiä 100 ml:ssa dioksaania. Seosta sekoitettiin 20°C:ssa 18 tun-

tia ja liuotin poistettiin haihduttamalla. Jäännös jaet-

tiin metyyli-tert.butyylietterin ja kyllästetyn natriumbi-

karbonaatti-liuoksen kesken. Vesipitoinen faasi tehtiin

30 happamaksi kloorivetyhapolla ja uutettiin dikloorimetaa-

nilla antamaan 8,34 g (85 %) 3(S)-tert.butoksikarbonyyli-

heksahydro- α -metyyleeni- δ -okso-1-pyridatsiinipentanoiini-

happoa valkoisten kiteiden muodossa, sulamispiste 96-99°C.

5,0 g (16 mmoolia) tätä happoa otettiin talteen 350 ml:aan

35 tetrahydrofuraania ja liuos jäähdytettiin 0°C:seen.

3,75 g (18 mmoolia) fosforipentakloridia lisättiin ja seosta sekoitettiin 0°C:ssa 1 tunti ja 20°C:ssa 18 tuntia.

Liuotin poistettiin haihduttamalla ja jäännös jaettiin etyyliasetaatin ja kyllästetyn natriumbikarbonaatti-liuoksen välillä. Orgaaninen faasi haihdutettiin ja jäännös kromatografoitiin piihappogeelillä, käyttäen etyyliasetatti/-n-heksaania eluutioon. Näin saatiin 3,7 g (79 %) tert.butyylitrioktahydro-9-metyyleeni-6,10-diokso-6H-pyridatso[1,2-a]-[1,2]diatsepiini-1(S)-karboksylaattia, valkoisena kiinteänä aineena, sulamispiste 105-106°C (heksaanista).

Tämän esimerkin ensimmäisessä kappaleessa viitattiin 1-[2-(metoksifosfinyyli)etyyli]-4-nitrobentseeniin, joka valmistettiin seuraavasti:

0,665 g kiteistä hypofosforihappoa käsiteltiin typen paineessa 1,73 g:lla trimetyyliortoformiaattia ja seosta sekoitettiin 20°C:ssa 2 tuntia. Saatu raaka metyylihypofosfiitti-liuos lisättiin tiputtaen 0°C:ssa liuokseen, joka sisälsi 1 g 4-nitrostyreeniä ja 0,43 g di-isopropyylietyyliamiinia 5 ml:ssa metanolia. 65 tunnin kuluttua 20°C:ssa sama määrä metyylihypofosfiittia lisättiin jälleen ja seosta sekoitettiin 20°C:ssa vielä 24 tuntia. Seos laimennettiin 30 ml:lla vettä ja pH säädettiin 7:ään vesipitoisella natriumbikarbonaatti-liuoksella. Uttamisen jälkeen dikloorimetaanilla ja kromatografoinnin jälkeen piihappogeelillä käyttäen 10-%:sta metanolia etyyliasetaatissa eluutioon, saatiin 0,5 g 1-[2-(metoksifosfinyyli)etyyli]-4-nitrobentseeniä keltaisen liuoksen muodossa.

Esimerkki 49

0,48 g tert.butyylitrioktahydro-9(S)-[2-metoksi(4-nitrofenetyyli)fosfinyyli]metyyli-6,10-diokso-6H-pyridatso[1,2-a]-[1,2]diatsepiini-1(S)-karboksylaattia sekoitettiin 2 ml:ssa trifluorietikkahappoa 20°C:ssa 1 tunti. Seos haihdutettiin ja jäännös jaettiin natriumbikarbonaatti-liuoksen ja dikloorimetaanin kesken. Vesipitoinen faasi tehtiin happamaksi 2N kloorivetyhapolla ja uutettiin sitten diklo-

rimetaanilla. Utteen haihduttaminen antoi 0,29 g oktahydro-9(S)-[metoksi-(4-nitrofenetyyli)fosfinyyli]metyyli]-6,10-diokso-6H-pyridatso[1,2-a][1,2]diatsepiini-1(S)-karboksyylihappoa, valkoisen vaahdon muodossa.

- 5 NMR: δ (CD₃OD, 300 MHz): 8,19 (2H, dd, J = 8Hz); 7,53 (2H, dd, J = 3, 8Hz); 5,36 (1H, m); 4,51 (1H, m); 3,73 (1,5H, d, J = 9Hz); 3,69 (1.5H, d, J = 9Hz); 3,50 (1H, m); 3,05 (4H, m); 2,5 - 1.6 (11H, m).

Esimerkki 50

- 10 Liuosta, joka sisälsi 0,1 g oktahydro-9(S)-[metoksi(4-nitrofenetyyli)fosfinyyli]metyyli]-6,10-diokso-6H-pyridatso[1,2-a][1,2]diatsepiini-1(S)-karboksyylihappoa 1 ml:ssa asetonitriiliä, käsiteltiin typen paineessa 1 ml:lla trimetyylisilyylibromidia. Liuosta sekoitettiin
- 15 20°C:ssa 30 minuuttia, ja haihdutettiin sitten. Jäännös liuotettiin vesipitoiseen asetoniin ja liuosta sekoitettiin 30 minuuttia ja haihdutettiin sitten. Jäännöstä käsiteltiin dietyylieetterillä antamaan 0,075 g oktahydro-9(S)-[hydroksi(4-nitrofenetyyli)fosfinyyli]metyyli]-6,10-
- 20 diokso-6H-pyridatso[1,2-a][1,2]diatsepiini-1(S)-karboksyylihappoa, amorfisen kiinteän aineen muodossa.
- NMR: δ (CD₃OD, 400 MHz): 8,19 (2H, d, J = 8Hz); 7,52 (2H, d, J = 8Hz); 5,35 (1H, m); 4,50 (1H, m); 3,52 (1H, m); 3,15 (1H, m); 2,98 (3H, m); 2,40 (2H, m); 2,24 (2H, m)
- 25 2,07 (2H, m); 1,90 (2H, m); 1,70 (3H, m).

Esimerkki 51

- 0,12 g oktahydro-9(S)-[hydroksi(4-nitrofenetyyli)fosfinyyli]metyyli]-6,10-diokso-6H-pyridatso[1,2-a][1,2]diatsepiini-1(S)-karboksyylihappoa 50 ml:ssa metanolia hydrattiin 10-%:sella palladium hiilellä 5 tuntia. Katalyytti poistettiin suodattamalla ja suodos haihdutettiin. Jäännöksen käsittelyn jälkeen dietyylieetterillä saatiin 0,1 g 9(S)-[(4-aminofenetyyli)hydroksifosfinyyli]metyyli]-oktahydro-6,10-diokso-6H-pyridatso[1,2-a][1,2]diatsepiini-1(S)-
- 30 karboksyylihappoa amorfisen kiinteän aineen muodossa.
- 35

NMR: δ (D₂O, 300 MHz): 7,43 (2H, d, J = 8Hz); 7,36 (2H, d, J = 8Hz); 5,23 (1H, m); 4,40 (1H, m); 3,39 (1H, m); 3,08 (2H, m); 2,90 (2H, m); 2,26 (4H, m); 1,91 (4H, m); 1,70 (2H, m); 1,58 (1H, m).

5

Esimerkki 52

Samalla tavalla kuin on kuvattu esimerkissä 51, 0,125 g:sta oktahydro-9(S)-[metoksi(4-nitrofenetyyli)fosfi-
nyyli]metyyli]-6,10-diokso-6H-pyridatso[1,2-a][1,2]diatse-
piini-1(S)-karboksyylihappoa saatiin 0,112 g 9(S)-[4-ami-
nofenetyyli]metoksifosfiinyli]metyyli]-oktahydro-6,10-
diokso-6H-pyridatso[1,2-a][1,2]diatsepiini-1(S)-karboksyy-
lihappoa, tahmean aineen muodossa.

10

MS: m/e 437 (M⁺)

Esimerkki 53

15

0,11 g 9(S)-[4-(4-aminofenetyyli)metoksifosfiinyli]-
metyyli]-oktahydro-6,10-diokso-6H-pyridatso[1,2-a][1,2]-
diatsepiini-1(S)-karboksyylihappoa, liuotettiin 3 ml:aan
asetonitriiliä ja 3 ml trimetyylisilylibromidia lisät-
tiin. Liuosta sekoitettiin 20°C:ssa 90 tuntia. Jäännöksen
haihduttaminen ja käsittely vesipitoisella asetonilla,
jota seurasi uudelleenhaihdutus, antoi valmistavan korkea-
paineliuoskromatografian jälkeen 0,025 g oktahydro-9(S)-
[(hydroksi)4-(1-iminoetyyliamino)fenetyyli]fosfiinyli]-
metyyli]-6,10-diokso-6H-pyridatso[1,2-a][1,2]diatsepiini-
1(S)-karboksyylihappoa, amorfisen kiinteän aineen muodossa.

20

25

NMR: δ (CD₃OD, 300MHz): 7,45 (2H, d, J = 8Hz); 7,26
(2H, d, J = 8Hz); 5,35 (1H, m); 4,50 (1H, m); 3,49 (1H,
m); 3,15 (1H, m); 2,97 (3H, m); 2,39 (3H, s); 2,38 (2H,
m); 2,24 (2H, m); 2,05 (2H, m); 1,89 (2H, m); 1,70 (3H, m).

30

Seuraavat esimerkit kuvaavat farmaseuttisia valmis-
teita, jotka sisältävät tämän keksinnön mukaisia yhdisteitä:

Esimerkki A

Tabletteja, jotka sisältävät seuraavia aineosia,
voidaan valmistaa tavalliseen tapaan:

	<u>Aineosa</u>	<u>Tablettia kohti</u>
5	kaavan 1 mukainen yhdiste	10,0 mg
	laktoosi	125,0 mg
	maissitärkkelys	75,0 mg
	talkki	4,0 mg
	magnesiumstearaatti	<u>1,0 mg</u>
10	tabletin paino 215,0 mg	

Esimerkki B

Kapseleita, jotka sisältävät seuraavia aineosia,
voidaan valmistaa tavalliseen tapaan:

	<u>Aineosa</u>	<u>Kapselia kohti</u>
15	kaavan 1 mukainen yhdiste	25,0 mg
	laktoosi	150,0 mg
	maissitärkkelys	20,0 mg
	talkki	<u>5,0 mg</u>
	täytetyn kapselin paino	200 mg

20

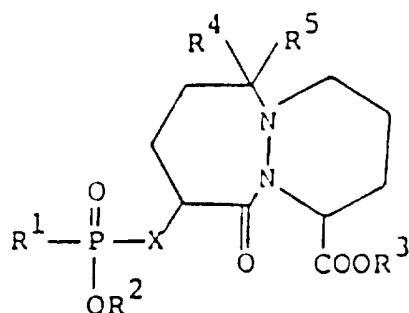
25

30

35

Patenttivaatimukset

1. Menetelmä kaavan (I) mukaisten pyridatso-
[1,2-a][1,2]diatsepiinijohdannaisten ja niiden farmaseut-
5 tisesti hyväksyttävien suolojen valmistamiseksi,

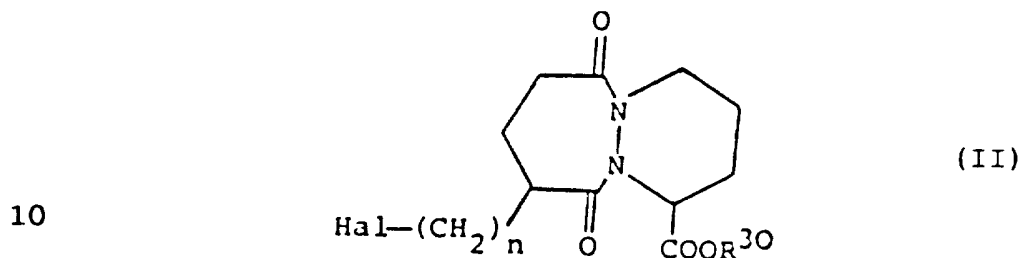


(I)

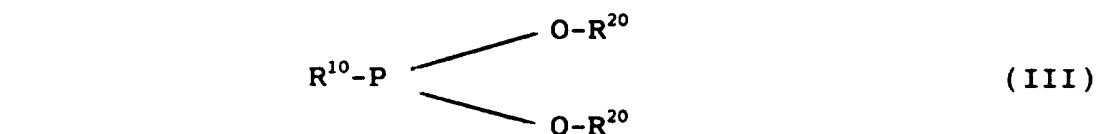
jossa R¹ on hydroksi, alkyyl, aralkyyli, aralkoksi-alkyyl, hydroksi-alkyyli, amino-alkyyli, asyyliamino-alkyyli, monoalkyyliamino-alkyyli, dialkyyliamino-alkyyli, alkoksikarbonyyliamino-alkyyli, halogeeni-alkyyli, karboksi-alkyyli, alkoksikarbonyyli-alkyyli, alkoksi tai aralkoksi; R² ja R³ ovat kumpikin vety, alkyyl tai aralkyyli; R⁴ ja R⁵ ovat kumpikin vety tai R⁴ ja R⁵ yhdessä muodostavat oksoryhmän; ja X on happiatomi tai ryhmä -NR⁶-, jossa R⁶ on vety, alkyyl tai aralkyyli tai -(CH₂)_n-, jossa n on 0, 1 tai 2, jolloin alkyyl- ja alkoksiryhmät sisältävät 1-8 hiiliatomia, asyyli tarkoittaa asetyyliä, propionyliä, butyryyliä, valeryyliä, syklopropanikarbonyyliä, syklopentaanikarbonyyliä, bentsoyyliä, p-klooribentsoyyliä, fenyyliasetyyliä tai nikotiinoyyliä, ja aralkyyli ja aralkoksi tarkoittavat alkyyl- ja alkoksiryhmiä, joissa yksi vetyatomi on korvattu fenyyllillä, joka on mahdollisesti substituoitu yhdellä tai useammalla halogeenilla, alkyylillä, alkoksilla, trifluorimetyylillä, nitrolla, aminolla tai iminoalkyyliaminolla, t u n n e t t u siitä, että

a) kaavan (I) mukaisen yhdisteen valmistamiseksi, jossa R¹ on alkyyl, aralkyyli, aralkoksi-alkyyli, asyyliamino-alkyyli, dialkyyliamino-alkyyli, alkoksikarbonyyl-

liamino-alkyyli, alkoksikarbonyyli-alkyyli, alkoksi tai
 aralkoksi, R^2 ja R^3 ovat kumpikin alkyyli tai aralkyyli,
 R^4 ja R^5 yhdessä muodostavat oksoryhmän ja X on $-(CH_2)_n$,
 jossa n merkitsee samaa kuin edellä, saatetaan yhdiste,
 5 jolla on yleinen kaava

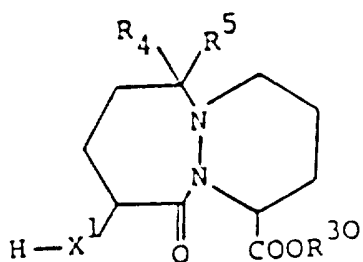


jossa n merkitsee samaa kuin edellä, R^{30} on alkyyli tai
 aralkyyli ja Hal on halogeeniatomi, reagoimaan yhdisteen
 15 kanssa, jolla on yleinen kaava



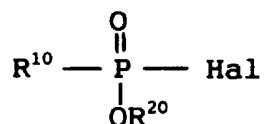
jossa R^{10} on alkyyli, aralkyyli, aralkoksi-alkyyli, asyy-
 liamino-alkyyli, dialkyyliamino-alkyyli, alkoksikarbonyy-
 liamino-alkyyli, alkoksikarbonyyli-alkyyli, alkoksi tai
 aralkoksi ja R^{20} on alkyyli tai aralkyyli, tai

25 b) kaavan (I) mukaisen yhdisteen valmistamiseksi,
 jossa R^1 on alkyyli, aralkyyli, aralkoksi-alkyyli, asyy-
 liamino-alkyyli, dialkyyliamino-alkyyli, alkoksikarbonyy-
 liamino-alkyyli, alkoksikarbonyyli-alkyyli, alkoksi tai
 aralkoksi, R^2 ja R^3 ovat kumpikin alkyyli tai aralkyyli;
 30 ja X on happiatomi tai ryhmä $-NR^6-$, jossa R^6 on vety, al-
 kyyli tai aralkyyli, saatetaan yhdiste, jolla on yleinen
 kaava



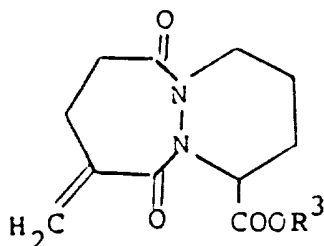
(IV)

jossa R^4 , R^5 ja R^{30} merkitsevät samaa kuin edellä ja X^1 on happiatomi tai ryhmä $-NR^6-$, jossa R^6 merkitsee samaa kuin edellä, reagoimaan yhdisteen kanssa, jolla on yleinen kaava



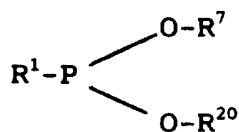
(V)

jossa R^{10} , R^{20} ja Hal merkitsevät samaa kuin edellä, tai
c) kaavan (I) mukaisen yhdisteen valmistamiseksi, jossa R^2 on alkyyli tai aralkyyli, R^4 ja R^5 yhdessä muodostavat oksoryhmän ja X on $-CH_2-$, saatetaan yhdiste, jolla on yleinen kaava



(VI)

jossa R^3 merkitsee samaa kuin edellä, reagoimaan yhdisteen kanssa, jolla on yleinen kaava



(VII)

jossa R^1 ja R^{20} merkitsevät samaa kuin edellä ja R^7 on alkyyli, aralkyyli tai trialkyylisilyyli, tai

d) kaavan (I) mukaisen yhdisteen valmistamiseksi, jossa R^1 on alkyyli, aralkyyli, aralkoksi-alkyyli, amino-alkyyli, asyyliamino-alkyyli, monoalkyyliamino-alkyyli, dialkyyliaminoalkyyli, alkoksikarbonyyliamino-alkyyli, alkoksikarbonyyli-alkyyli, alkoksi tai aralkoksi, R^2 ja R^3 kumpikin ovat alkyyli tai aralkyyli, ja R^4 ja R^5 ovat kumpikin vetyatomeja, pelkistetään kaavan (I) mukainen yhdiste, jossa R^1 on alkyyli, aralkyyli, aralkoksi-alkyyli, amino-alkyyli, asyyliamino-alkyyli, monoalkyyliamino-alkyyli, dialkyyliamino-alkyyli, alkoksikarbonyyliamino-alkyyli, alkoksikarbonyyli-alkyyli, alkoksi tai aralkoksi, R^2 ja R^3 ovat kumpikin alkyyli tai aralkyyli, ja R^4 ja R^5 yhdessä muodostavat oksoryhmän, tai

e) kaavan I mukaisen yhdisteen valmistamiseksi, jossa R^1 on hydroksi, alkyyli, aralkyyli, aralkoksi-alkyyli, hydroksi-alkyyli, amino-alkyyli, asyyliamino-alkyyli, monoalkyyliamino-alkyyli, dialkyyliamino-alkyyli, alkoksikarbonyyliamino-alkyyli, halogeeni-alkyyli, karboksi-alkyyli, alkoksikarbonyyli-alkyyli, alkoksi tai aralkoksi, R^2 on vety, alkyyli tai aralkyyli ja/tai R^3 on vety, alkyyli tai aralkyyli, sillä ehdolla, että joko R^1 on vety ja/tai ainakin toinen R^2 :sta ja R^3 :sta on vety, tarkoituksenmukaisesti de-esteröidään kaavan (I) mukainen yhdiste, jossa R^1 on hydroksi, alkyyli, aralkyyli, aralkoksi-alkyyli, hydroksi-alkyyli, amino-alkyyli, asyyliamino-alkyyli, monoalkyyliamino-alkyyli, dialkyyliamino-alkyyli, alkoksikarbonyyliamino-alkyyli, halogeeni-alkyyli, karboksi-alkyyli, alkoksikarbonyyli-alkyyli, alkoksi tai aralkoksi, R^2 on vety, alkyyli tai aralkyyli ja/tai R^3 on vety, alkyyli tai aralkyyli, sillä ehdolla, että joko R^1 on muu kuin hydroksi ja/tai ainakin toinen R^2 :sta ja R^3 :sta on muu kuin vety, tai

f) kaavan (I) mukaisen yhdisteen valmistamiseksi, jossa R^1 on alkyyli, aralkyyli, aralkoksi-alkyyli, hydroksi-alkyyli, amino-alkyyli, asyyliamino-alkyyli, monoalkyyliamino-alkyyli, dialkyyliamino-alkyyli, alkoksikarbonyyliamino-alkyyli, halogeeni-alkyyli, karboksi-alkyyli, alkoksikarbonyyli-alkyyli, alkoksi tai aralkoksi, R^2 on alkyyli tai aralkyyli ja R^3 on alkyyli tai aralkyyli, esteröidään tarkoituksenmukaisesti kaavan (I) mukainen yhdis-te, jossa R^1 on alkyyli, aralkyyli, aralkoksi-alkyyli, hydroksi-alkyyli, amino-alkyyli, asyyliamino-alkyyli, mono-alkyyliamino-alkyyli, dialkyyliamino-alkyyli, alkoksikarbonyyliamino-alkyyli, halogeeni-alkyyli, karboksi-alkyyli, alkoksikarbonyyli-alkyyli, alkoksi tai aralkoksi, R^2 on alkyyli tai aralkyyli ja R^3 on vety, tai

g) kaavan (I) mukaisen yhdisteen valmistamiseksi, jossa R^1 on hydroksi-alkyyli ja R^2 ja R^3 ovat kumpikin vety tai alkyyli, katalyyttisesti hydrataan kaavan (I) mukainen yhdiste, jossa R^1 on aralkoksi-alkyyli ja R^2 ja R^3 ovat kumpikin vety tai alkyyli, tai

h) kaavan (I) mukaisen yhdisteen valmistamiseksi, jossa R^1 on aminoalkyyli tai monoalkyyliamino-alkyyli ja R^2 ja R^3 ovat kumpikin alkyyli tai aralkyyli, muutetaan hydroksi-alkyyli-ryhmä kaavan (I) mukaisessa yhdisteessä, jossa R^1 on hydroksi-alkyyli ja R^2 ja R^3 ovat kumpikin alkyyli tai aralkyyli, amino-alkyyliksi tai monoalkyyliamino-alkyyli-ryhmäksi, ja

i) haluttaessa, pelkistetään R^1 :ssa oleva nitrosuubstituoitu fenyyli-ryhmä kaavan (I) mukaisessa yhdisteessä amino-substituoiduksi fenyyli-ryhmäksi, ja/tai

j) haluttaessa, muutetaan R^1 :ssa oleva amino-substituoitu fenyyli-ryhmä kaavan (I) mukaisessa yhdisteessä iminoalkyyliamino-ryhmäksi, saattamalla kaavan (I) mukainen yhdiste reagoimaan alkyylisyanidin kanssa trialkyyli-silyylihalogenidin läsnäollessa, ja/tai

k) haluttaessa, erotetaan saatu diastereoisomeeristen rasemaattien seos, diastereoisomeerisiksi rasemaateiksi tai optisesti puhtaiksi diastereoisomeereiksi, ja/tai

5 1) haluttaessa, jaetaan saatu rasemaatti optisiksi antipodeiksi, ja

m) haluttaessa muutetaan saatu kaavan (I) mukainen yhdiste farmaseuttisesti hyväksyttäväksi suolaksi.

2. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä,
10 t u n n e t t u siitä, että kaavan I mukaiset yhdisteet ja niiden farmaseuttisesti hyväksyttävät suolat valmistetaan suoritusmuotojen a), b), d), e), f), g), h), k), l) tai m) mukaisesti.

3. Patenttivaatimusten 1 tai 2 mukainen menetelmä,
15 t u n n e t t u siitä, että R^1 on hydroksi, alkyyli, aralkyyli tai aralkoksi.

4. Jonkin patenttivaatimuksen 1-3 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että R^2 on vety.

5. Jonkin patenttivaatimuksen 1-4 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että R^3 on vety.

6. Jonkin patenttivaatimuksen 1-5 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että X on happiatomi tai ryhmä $-NH-$ tai $-(CH_2)_n-$, jossa n on 0 tai 1.

7. Jonkin patenttivaatimuksen 1-6 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että R^1 on hydroksi, alkyyli, aralkyyli tai alkoksi, R^2 on vety, R^3 on vety ja X on happiatomi tai ryhmä $-NH-$ tai $-(CH_2)_n-$, jossa n on 0 tai 1.

8. Patenttivaatimuksen 2 mukainen menetelmä,
30 t u n n e t t u siitä, että valmistetaan oktahydro-9(S)-fosfonometyyli-10-okso-6H-pyridatso[1,2-a][1,2]diatsepiini-1(S)karboksyylihappo.

9. Patenttivaatimuksen 2 mukainen menetelmä,
35 t u n n e t t u siitä, että valmistetaan oktahydro-9(S)-[[(hydroksi) metyyli fosfinyyli] metyyli]-6,10-diokso-6H-py-

ridatso[1,2-a][1,2]diatsepiini-1(S)-karboksyylihapo.

10. Patenttivaatimuksen 2 mukainen menetelmä,
t u n n e t t u siitä, että valmistetaan oktahydro-9(S)-
fosfono-6,10-diokso-6H-pyridatso[1,2-a][1,2]diatsepiini-
5 1(S)-karboksyylihapo.

11. Patenttivaatimuksen 2 mukainen menetelmä,
t u n n e t t u siitä, että valmistetaan 9(S)-dietoksi-
fosfinyylioktahydro-6,10-diokso-6H-pyridatso[1,2-a][1,2]-
diatsepiini-1(S)-karboksyylihapo.

10 12. Patenttivaatimuksen 2 mukainen menetelmä,
t u n n e t t u siitä, että valmistetaan oktahydro-9(S)-
[[hydroksi(metoksi)fosfinyyli]metyyli]-6,10-diokso-6H-py-
ridatso[1,2-a][1,2]diatsepiini-1(S)-karboksyylihapo.

13. Patenttivaatimuksen 2 mukainen menetelmä,
15 t u n n e t t u siitä, että valmistetaan oktahydro-9(S)-
fosfonometyyli-6,10-diokso-6H-pyridatso[1,2-a][1,2]diat-
sepiini-1(S)-karboksyylihapo.

14. Patenttivaatimuksen 2 mukainen menetelmä,
t u n n e t t u siitä, että valmistetaan 9(S)-[[hydrok-
20 si(3-fenyylipropyli)fosfinyyli]metyyli]-oktahydro-6,10-
diokso-6H-pyridatso[1,2-a][1,2]diatsepiini-1(S)-karbok-
syylihapo.

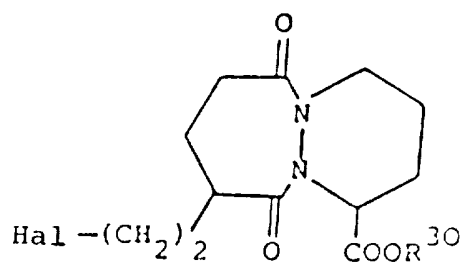
15. Patenttivaatimuksen 2 mukainen menetelmä,
t u n n e t t u siitä, että valmistetaan 9(S)-[[hydrok-
25 si(fenetyyli)fosfinyyli]amino]-oktahydro-10-okso-6H-pyri-
datso[1,2-a][1,2]diatsepiini-1(S)-karboksyylihapo.

16. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä,
t u n n e t t u siitä, että valmistetaan 9(S)-[[hydrok-
30 si(2-fenetyyli)fosfinyyli]metyyli]-oktahydro-10-okso-6H-
pyridatso[1,2-a][1,2]diatsepiini-1(S)-karboksyylihapo.

17. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä,
t u n n e t t u siitä, että valmistetaan 9(S)-[hydroksi-
(4-fenyylibutyli)fosfinyyli]-oktahydro-10-okso-6H-pyri-
datso[1,2-a][1,2]diatsepiini-1(S)-karboksyylihapo.

35 18. Yhdisteet, joilla on yleinen kaava

5



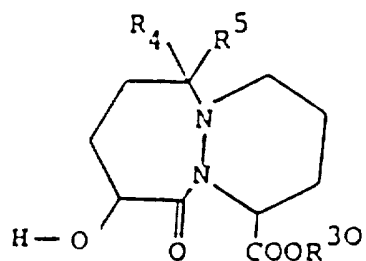
(IIa)

10

jossa R^{30} on alkyylili tai aralkyyli ja Hal on halogeeni-
atomi.

19. Yhdisteet, joilla on yleinen kaava

15



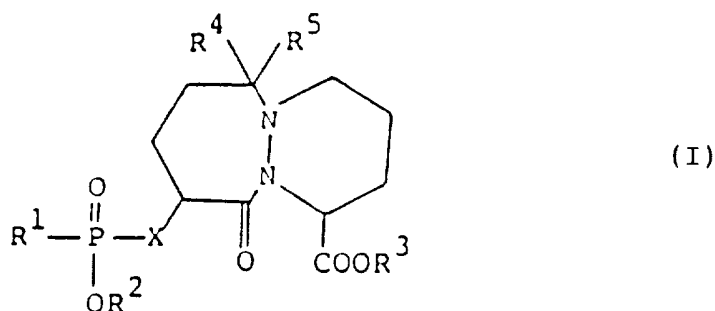
(IVa)

20

jossa R^4 ja R^5 ovat kumpikin vetyjä tai R^4 ja R^5 yhdessä
muodostavat oksoryhmän; ja R^{30} on alkyylili tai aralkyyli.

Patentkrav

1. Förfarande för framställning av pyridazo-
[1,2-a][1,2]diazepinderivat med formeln (I) och farmaceu-
tiskt godtagbara salter därav,

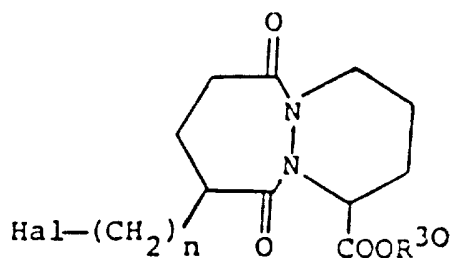


där R^1 är hydroxi, alkyl, aralkyl, aralkoxi-alkyl, hydr-
oxi-alkyl, amino-alkyl, acylamino-alkyl, monoalkylamino-
alkyl, dialkylamino-alkyl, alkoxikarbonylamino-alkyl, ha-
logen-alkyl, karboxialkyl, alkoxikarbonyl-alkyl, alkoxi
eller aralkoxi; R^2 och R^3 vardera är väte, alkyl eller
aralkyl; R^4 och R^5 vardera är väte eller R^4 och R^5 till-
sammans bildar en oxogrupp; och X är en syreatom eller en
grupp $-NR^6-$, där R^6 är väte, alkyl eller aralkyl eller
 $-(CH_2)_n$, där n är 0, 1 eller 2, varvid alkyl- och alkoxi-
grupperna innehåller 1-8 kolatomer, acyl betecknar ace-
tyl, propionyl, butyryl, valeryl, cyklopropankarbonyl,
cyklopentankarbonyl, bensoyl, p-klorbensoyl, fenylacetyl
eller nikotinoyl, och aralkyl och aralkoxi betecknar al-
kyl- eller alkoxigrupper, där en väteatom ersatts med fe-
nyl, som eventuellt substituerats med en eller flera ha-
logen-, alkyl-, alkoxi-, trifluormetyl-, nitro-, amino-
eller iminoalkylaminogrupper, k ä n n e t e c k n a t
därav, att

a) för framställning av en förening med formeln
(I), där R^1 är alkyl, aralkyl, aralkoxi-alkyl, acylamino-
alkyl, dialkylamino-alkyl, alkoxikarbonylamino-alkyl, al-
koxikarbonyl-alkyl, alkoxi eller aralkoxi, R^2 och R^3 båda

är alkyl eller aralkyl, R^4 och R^5 tillsammans bildar en oxogrupp och X är $-(CH_2)_n-$, där n betecknar samma som ovan, omsätts en förening med den allmänna formeln

5

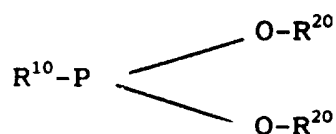


(II)

10

där n betecknar samma som ovan, R^{30} är alkyl eller aralkyl och Hal är en halogenatom, med en förening med den allmänna formeln

15



(III)

20

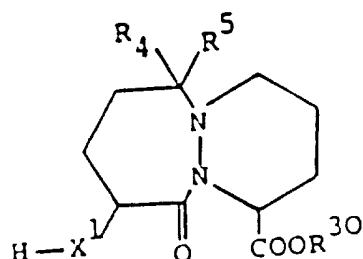
där R^{10} är alkyl, aralkyl, aralkoxi-alkyl, acylamino-alkyl, dialkylamino-alkyl, alkoxikarbonylaminoalkyl, alkoxikarbonyl-alkyl, alkoxi eller aralkoxi och R^{20} är alkyl eller aralkyl, eller

25

b) för framställning av en förening med formeln (I), där R^1 är alkyl, aralkyl, aralkoxi-alkyl, acylamino-alkyl, dialkylamino-alkyl, alkoxikarbonylamino-alkyl, alkoxikarbonyl-alkyl, alkoxi eller aralkoxi, R^2 och R^3 vardera är alkyl eller aralkyl; och X är en syreatom eller en grupp $-NR^6-$, där R^6 är väte, alkyl eller aralkyl, omsätts en förening med den allmänna formeln

30

35

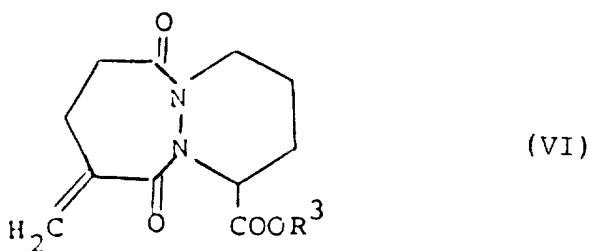


(IV)

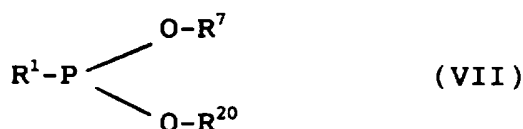
där R^4 , R^5 och R^{30} betecknar samma som ovan och X^1 är en syreatom eller en grupp $-NR^6-$, där R^6 betecknar samma som ovan, med en förening med den allmänna formeln



där R^{10} , R^{20} och Hal betecknar samma som ovan, eller
c) för framställning av en förening med formeln (I), där R^2 är alkyl eller aralkyl, R^4 och R^5 tillsammans bildar en oxogrupp och X är $-CH_2-$, omsätts en förening med den allmänna formeln



där R^3 betecknar samma som ovan, med en förening med den allmänna formeln



där R^1 och R^{20} betecknar samma som ovan och R^7 är alkyl, aralkyl eller trialkylsilyl, eller

d) för framställning av en förening med formeln (I), där R^1 är alkyl, aralkyl, aralkoxi-alkyl, aminoalkyl, acylaminoalkyl, monoalkylamino-alkyl, dialkylaminoalkyl, alkoxikarbonylamino-alkyl, alkoxikarbonyl-

alkyl, alkoxi eller aralkoxi, R^2 och R^3 vardera är alkyl eller aralkyl, och R^4 och R^5 vardera är väteatomer, reduceras en förening med formeln (I), där R^1 är alkyl, aralkyl, aralkoxi-alkyl, amino-alkyl, acylamino-alkyl, monoalkylaminoalkyl, dialkylamino-alkyl, alkoxikarbonylamino-alkyl, alkoxikarbonyl-alkyl, alkoxi eller aralkoxi, R^2 och R^3 vardera är alkyl eller aralkyl, och R^4 och R^5 tillsammans bildar en oxogrupp, eller

- e) för framställning av en förening med formeln (I), där R^1 är hydroxi, alkyl, aralkyl, aralkoxi-alkyl, hydroxi-alkyl, amino-alkyl, acylamino-alkyl, monoalkylamino-alkyl, dialkylamino-alkyl, alkoxikarbonylamino-alkyl, halogen-alkyl, karboxialkyl, alkoxikarbonyl-alkyl, alkoxi eller aralkoxi, R^2 är väte, alkyl eller aralkyl och/eller R^3 är väte, alkyl eller aralkyl, förutsatt, att antingen R^1 är väte och/eller åtminstone den ena av R^2 och R^3 är väte, ändamålsänligt deesteriefieras en förening med formeln (I), där R^1 är hydroxi, alkyl, aralkyl, aralkoxi-alkyl, hydroxi-alkyl, amino-alkyl, acylamino-alkyl, monoalkylamino-alkyl, dialkylamino-alkyl, alkoxikarbonylamino-alkyl, halogen-alkyl, karboxi-alkyl, alkoxikarbonyl-alkyl, alkoxi eller aralkoxi, R^2 är väte, alkyl eller aralkyl och/eller R^3 är väte, alkyl eller aralkyl, förutsatt, att antingen R^1 är annat än hydroxi och/eller åtminstone den ena av R^2 och R^3 är annat än väte, eller
- f) för framställning av en förening med formeln (I), där R^1 är alkyl, aralkyl, aralkoxi-alkyl, hydroxi-alkyl, amino-alkyl, acylamino-alkyl, monoalkylamino-alkyl, dialkylamino-alkyl, alkoxikarbonylamino-alkyl, halogen-alkyl, karboxialkyl, alkoxikarbonylalkyl, alkoxi eller aralkoxi, R^2 är alkyl eller aralkyl och R^3 är alkyl eller aralkyl, ändamålsenligt förestras en förening med formeln (I), där R^1 är alkyl, aralkyl, aralkoxi-alkyl, hydroxi-alkyl, amino-alkyl, acylaminoalkyl, monoalkylamino-alkyl, dialkylamino-alkyl, alkoxikarbonylamino-alkyl,

kyl, halogen-alkyl, karboxi-alkyl, alkokikarbonyl-alkyl, alkoxi eller aralkoxi, R^2 är alkyl eller aralkyl och R^3 är väte, eller

5 g) för framställning av en förening med formeln (I), där R^1 är hydroxi-alkyl och R^2 och R^3 vardera är väte eller alkyl, katalytiskt hydreras en förening med formeln (I), där R^1 är aralkoxi-alkyl och R^2 och R^3 vardera är väte eller alkyl, eller

10 h) för framställning av en förening med formeln (I), där R^1 är aminoalkyl eller monoalkylamino-alkyl och R^2 och R^3 vardera är alkyl eller aralkyl, omvandlas hydroxi-alkylgruppen i en förening med formeln (I), där R^1 är hydroxi-alkyl och R^2 och R^3 vardera är alkyl eller aralkyl, till en amino-alkyl- eller monoalkylamino-alkyl-
15 grupp, och

i) ifall önskvärt, reduceras en nitrosubstituerad fenylgrupp i R^1 i en förening med formeln (I) till en aminosubstituerad fenylgrupp, och/eller

20 j) ifall önskvärt, omvandlas en aminosubstituerad fenylgrupp i R^1 i en förening med formeln (I) till en iminoalkylaminogrupp, genom omsättning av föreningen med formeln (I) med alkylcyanid i närvaro av trialkylsilylhalogenid, och/eller

25 k) ifall önskvärt, uppdelas den erhållna blandningen av diastereoisomeriska racemat i diastereoisomeriska racemat eller optiskt rena diastereoisomerer, och/eller

l) ifall önskvärt, uppdelas det erhållna racematet i optiska antipoder, och

30 m) ifall önskvärt, omvandlas den erhållna föreningen med formeln (I) till ett farmaceutiskt godtagbart salt.

2. Förfarande enligt patentkravet 1, k ä n n e -
t e c k n a t därav, att föreningarna med formeln (I)
35 och farmaceutiskt godtagbara salter därav framställs en-

ligt utföringsformer a), b), d), e), e) f), g), h), k),
l) eller m).

3. Förfarande enligt patentkravet 1 eller 2,
k ä n n e t e c k n a t därav, att R^1 är hydroxi, alkyl,
5 aralkyl eller aralkoxi.

4. Förfarande enligt något av patentkraven 1-3,
k ä n n e t e c k n a t därav, att R^2 är väte.

5. Förfarande enligt något av patentkraven 1-4,
k ä n n e t e c k n a t därav, att R^3 är väte.

10 6. Förfarande enligt något av patentkraven 1-5,
k ä n n e t e c k n a t därav, att X är en syreatom el-
ler en grupp $-NH-$ eller $-(CH_2)_n-$, där n är 0 eller 1.

7. Förfarande enligt något av patentkraven 1-6,
k ä n n e t e c k n a t därav, att R^1 är hydroxi, alkyl,
15 aralkyl eller alkoxi, R^2 är väte, R^3 är väte och X är en
syreatom eller en grupp $-NH-$ eller $-(CH_2)_n$, där n är 0
eller 1.

8. Förfarande enligt patentkravet 2, k ä n n e -
t e c k n a t därav, att man framställer oktahydro-9(S)-
20 fosfonometyl-10-oxo-6H-pyridazo[1,2-a][1,2]diazepin-1(S)-
karboxylsyra.

9. Förfarande enligt patentkravet 2, k ä n n e -
t e c k n a t därav, att man framställer oktahydro-9(S)-
[[[(hydroxi)metylfosfinyl]metyl]-6,10-dioxo-6H-pyridazo-
25 [1,2-a][1,2]diazepin-1(S)-karboxylsyra.

10. Förfarande enligt patentkravet 2, k ä n n e -
t e c k n a t därav, att man framställer oktahydro-9(S)-
fosfono-6,10-dioxo-6H-pyridazo[1,2-a][1,2]diazepin-1(S)-
karboxylsyra.

30 11. Förfarande enligt patentkravet 2, k ä n n e -
t e c k n a t därav, att man framställer 9(S)-dietoxi-
fosfinyloktahydro-6,10-dioxo-6H-pyridazo[1,2-a][1,2]di-
azepin-1(S)-karboxylsyra.

12. Förfarande enligt patentkravet 2, k ä n n e -
35 t e c k n a t därav, att man framställer oktahydro-9(S)-

[[hydroxi(metoxi)fosfinyl]metyl]-6,10-dioxo-6H-pyridazo-
[1,2-a][1,2]diazepin-1(S)-karboxylsyra.

13. Förfarande enligt patentkravet 2, k ä n n e -
t e c k n a t därav, att man framställer oktahydro-9(S)-
5 fosfonometyl-6,10-dioxo-6H-pyridazo[1,2-a][1,2]diazepin-
1(S)-karboxylsyra.

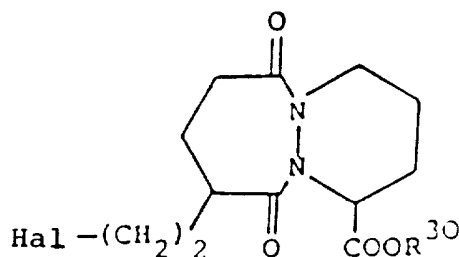
14. Förfarande enligt patentkravet 2, k ä n n e -
t e c k n a t därav, att man framställer 9(S)-[[hydroxi-
(3-fenylpropyl)fosfinyl]metyl]-oktahydro-6,10-dioxo-6H-
10 pyridazo[1,2-a][1,2]diazepin-1(S)-karboxylsyra.

15. Förfarande enligt patentkravet 2, k ä n n e -
t e c k n a t därav, att man framställer 9(S)-[[hydroxi-
(fenetyl)fosfinyl]amino]-oktahydro-10-oxo-6H-pyridazo-
[1,2-a][1,2]diazepin-1(S)-karboxylsyra.

16. Förfarande enligt patentkravet 1, k ä n n e -
t e c k n a t därav, att man framställer 9(S)-[[hydroxi-
(2-fenetyl)fosfinyl]metyl]-oktahydro-10-oxo-6H-pyridazo-
[1,2-a][1,2]diazepin-1(S)-karboxylsyra.

17. Förfarande enligt patentkravet 1, k ä n n e -
20 t e c k n a t därav, att man framställer 9(S)-[hydroxi-
(4-fenylbutyl)fosfinyl]-oktahydro-10-oxo-6H-pyridazo[1,2-
a][1,2]diazepin-1(S)-karboxylsyra.

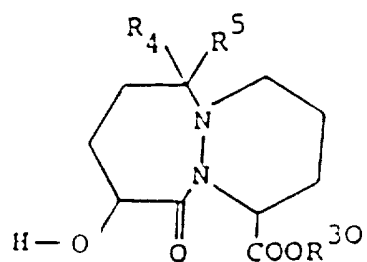
18. Föreningar med den allmänna formeln



där R^{30} är alkyl eller aralkyl och Hal är en halogenatom.

19. Föreningar med den allmänna formeln

5



(IVa)

10 där R⁴ och R⁵ båda är väte eller tillsammans bildar en
oxogrupp; och R³⁰ är alkyl eller aralkyl.