

(19)



SUOMI - FINLAND

(FI)

PATENTTI- JA REKISTERIHALLITUS

PATENT- OCH REGISTERSTYRELSEN

FINNISH PATENT AND REGISTRATION OFFICE

(10) **FI 933065 A7**

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

(21) Patentihakemus - Patentansökan - Patent application **933065**

(51) Kansainvälinen patenttiluokitus - Internationell patentklassifikation -
International patent classification
C07D 453/02 (2006.01)

(22) Tekemispäivä - Ingivningsdag - Filing date **18.12.1991**

(23) Saapumispäivä - Ankomstdag - Reception date **02.07.1993**

(41) Tullut julkiseksi - Blivit offentlig - Available to the public **02.07.1993**

(43) Julkaisupäivä - Publiceringsdag - Publication date **13.06.2019**

(86) Kansainvälinen hakemus - **18.12.1991 PCT/US1991/009186**
Internationell ansökan - International
application

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

03.01.1991 US 637102 P

(71) Hakija - Sökande - Applicant

1 •Pfizer Inc., 235 East 42nd Street, New York, NY 10017, AMERIKAN YHDYSVALLAT, (US)

(72) Keksijä - Uppfinnare - Inventor

1 •Godek, Dennis M., Glastonbury, CT 06033, AMERIKAN YHDYSVALLAT, (US)

2 •Murtiashaw, Charles W., Stonington, CT 06359, AMERIKAN YHDYSVALLAT, (US)

(74) Asiamies - Ombud - Agent

Kolster Oy Ab, Salmisaarenaukio 1, 00180 Helsinki

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

Menetelmä atsabisyklo(2.2.2)oktaani-3-imiinien valmistamiseksi ja menetelmässä käytetyt välituotteet

Förfarande för framställning av azabicyklo (2.2.2)oktan-3-iminer och förfarandet använda mellanprodukter

Menetelmä atsabisyklo[2.2.2]oktaani-3-imiinien valmistamiseksi ja menetelmässä käytetyt välituotteet

Keksinnön tausta

5 Esillä oleva keksintö koskee menetelmiä (ja niissä käytettyjä välituotteita) atsabisyklo[2.2.2]oktaani-3-imiinien valmistamiseksi, jotka yhdisteet puolestaan ovat välituotteita valmistettaessa substituoituja 2-difenyyli-N-fenyyylimetyyli-1-atsabisyklo[2.2.2]oktaani-3-aminoyhdisteitä ("lopulliset yhdisteet"), joilla on substanssi P:n vastaisia ominaisuuksia. Keksintö koskee myös atsabisyklo[2.2.2]oktaani-3-imiinien valmistukseen käytettäviä fenyyylimetyyleeni-imiini-välituotteita ja menetelmää niiden valmistamiseksi. Keksinnön kohteena on lisäksi menetelmä lopullisten tuotteiden cis-yhdisteiden valmistamiseksi atsa-

10 bisyklo[2.2.2]oktaani-3-imiineistä ja menetelmä cis-yhdisteen raseemisen seoksen resolvoimiseksi.

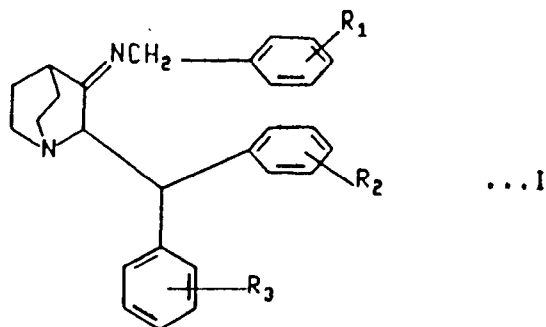
 Lopulliset tuotteet, menetelmä niiden valmistamiseksi ja niiden kyky toimia substanssi P:n antagonistina on kuvattu WO-julkaisussa 90/05 729. Näitä yhdisteitä voidaan käyttää sellaisten sairauksien käsittelymiseen, jotka aiheutuvat liiallisesta substanssi P:n määrästä. Substanssi P on luonnossa esiintyvä undekapeptidi, joka kuuluu takykiniinipeptidien ryhmään, joiden viimeksi mainittujen nimitys johtuu niiden nopeasta stimuloivasta vaikutuksesta sileiden lihasten kudokseen. Erityisesti substanssi P on nisäkkäiden tuottama farmakologisesti aktiivinen neuropeptidi (joka on alunperin eristetty suolistasta), jossa on tyypillinen aminohapposekvenssi. Substanssi P:n ja muiden takykiniinien laajasta sekaantumisesta lukuisien tautien patofysiologiaan on alalla runsasta näyttöä. Esi-

20 merkkejä tällaisista sairauksista ovat psykoosit, migreeni, nivelreuma ja haavainen paksunsuolentulehdus.

Keksinnön yhteenveto

Esillä olevan keksinnön kohteena on menetelmä yhdisteen valmistamiseksi, jonka kaava on

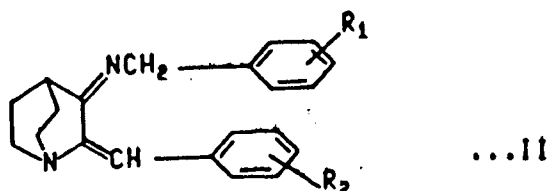
5



10

jossa R_1 , R_2 ja R_3 ovat toisistaan riippumatta vetyjä tai yksi tai kaksi substituenttia valitaan seuraavista: fluori, kloori, bromi, trifluorimetyyli, C_{1-3} -alkyyli ja C_{1-3} -alkoksi, saattamalla yhdiste, jonka kaava on

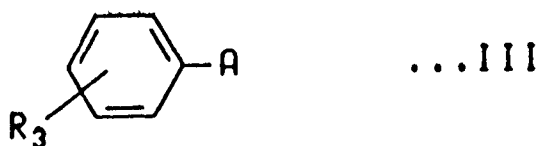
15



20

jossa R_1 ja R_2 merkitsevät samaa kuin edellä, reagoimaan yhdisteen kanssa, jonka kaava on

25

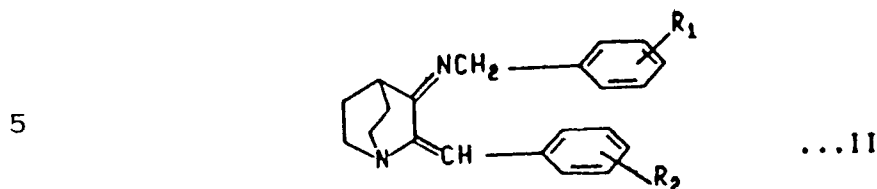


jossa R_3 merkitsee samaa kuin edellä ja A on MgCl, MgBr tai litium.

30

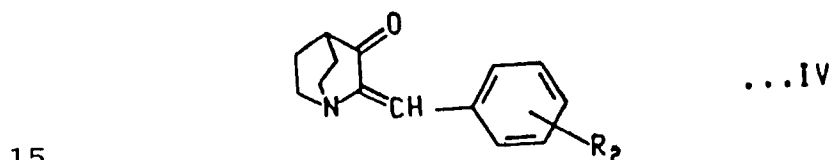
Menetelmän erityisessä toteutusmuodossa R_1 on orto-substituoitu, esim. o-metoksi tai o-halogeeni kuten o-kloori, ja R_2 ja R_3 ovat kumpikin vetyjä. Toisessa erityisessä toteutusmuodossa yksi R_1 on alkoksi, esim. o-metoksi, ja toinen on halogeeni, esim. 5-halogeeni, tai R_1 tarkoittaa kahta alkoksia, esim. R_1 on 2,5-dimetoksi.

Keksinnön kohteena on myös menetelmä yhdisteen valmistamiseksi, jonka kaava on

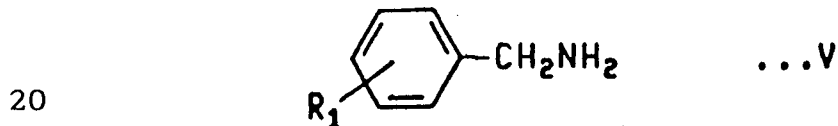


jossa R_1 ja R_2 ovat toisistaan riippumatta vetyjä tai yksi tai kaksi substituenttia valitaan seuraavista: fluori, kloori, bromi, trifluorimetyyli, C_{1-3} -alkyyli ja C_{1-3} -alkoksi, saattamalla yhdiste, jonka kaava on

10



jossa R_2 merkitsee samaa kuin edellä kaavan I yhteydessä, reagoimaan yhdisteen kanssa, jonka kaava on



jossa R_1 merkitsee samaa kuin edellä kaavan I yhteydessä. Menetelmän erityisessä toteutusmuodossa R_1 on orto-substituoitu, esim. o-metoksi tai o-halogeeni kuten o-kloori, ja R_2 ja R_3 ovat kumpikin vetyjä.

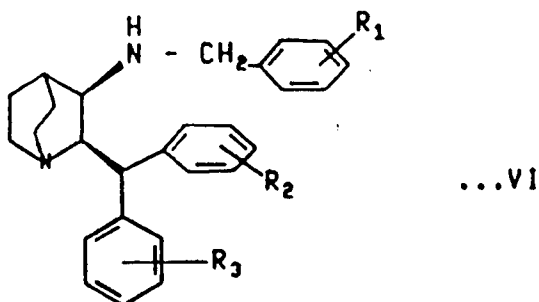
25

Keksinnön kohteena on myös menetelmä kaavan I mukaisten yhdisteiden valmistamiseksi saattamalla kaavojen II ja III mukaiset yhdisteet reagoimaan, jolloin kaavan II mukaiset yhdisteet valmistetaan saattamalla kaavojen IV ja V mukaiset yhdisteet reagoimaan. Tällaisen menetelmän erityisessä toteutusmuodossa R_1 on orto-substituoitu, esim. o-metoksi tai o-halogeeni kuten o-kloori, ja R_2 ja R_3 ovat kumpikin vetyjä. Toisessa toteutusmuodossa R_1 on disubstituoitu yhdellä alkoksilla, esim. o-metoksilla, ja yhdellä

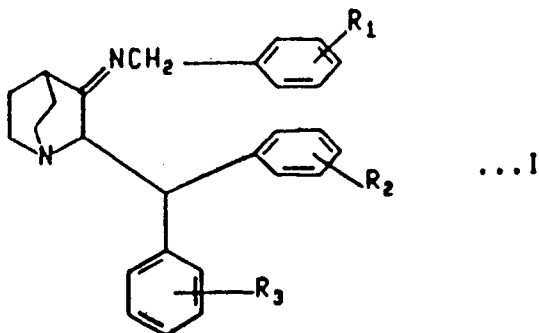
30

halogeenilla, tai R_1 on disubstituoitu kahdella alkoksilla, esim. R_1 on 2,5-dimetoksi.

Keksinnön kohteena on lisäksi menetelmä sellaisen cis-yhdisteen raseemisen seoksen valmistamiseksi, jonka
5 kaava on

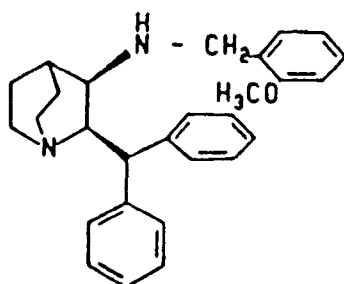


jossa R_1 , R_2 ja R_3 ovat toisistaan riippumatta vetyjä tai yksi tai kaksi substituenttia valitaan seuraavista: fluo-
15 ri, kloori, bromi, trifluorimetyyli, C_{1-3} -alkyyli ja C_{1-3} -alkoksi, pelkistämällä yhdiste, jonka kaava on



25 natriumtriasetoksiboorihydridillä ja etikkahapolla. Tämän menetelmän erityisessä toteutusmuodossa R_1 on orto-substituoitu, esim. o-metoksi tai o-halogeeni kuten o-kloori, ja R_2 ja R_3 ovat kumpikin vetyjä. Toisessa toteutusmuodossa R_1 on disubstituoitu yhdellä alkoksilla, esim. o-metoksilla
30 ja yhdellä halogeenilla, esim. 5-halogeenilla, tai R_1 on disubstituoitu kahdella alkoksilla, esim. R_1 on 2,5-dimetoksi.

Keksinnön kohteena on lisäksi menetelmä sellaisen cis-yhdisteen raseemisen seoksen resolvoimiseksi, jonka
35 kaava on



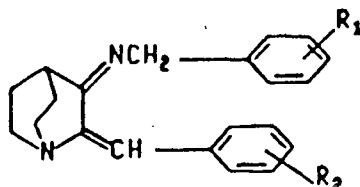
...VII

5

saattamalla raseeminen seos reagoimaan (-)-mantelihapon kanssa, puhdistamalla kaavan VI mukaisen yhdisteen (-)-mandelaattisuola, käsittelemällä (-)-mandelaattisuolaa vahvalla emäksellä ja ottamalla talteen kaavan VII mukainen (-)-yhdiste.

Keksinnön kohteena on edelleen yhdiste, jonka kaava on

15



...II

jossa R_1 ja R_2 ovat toisistaan riippumatta vetyjä tai yksi tai kaksi substituenttia valitaan seuraavista: fluori, kloori, bromi, trifluorimetyyli, C_{1-3} -alkyyli ja C_{1-3} -alkoksi.

Erityisessä keksinnön toteutusmuodossa yhdiste R_1 on orto-substituoitu, esim. o-metoksi tai o-halogeni kuten o-kloori, ja R_2 ja R_3 ovat kumpikin vetyjä. Toisessa toteutusmuodossa R_1 on disubstituoitu yhdellä alkoksilla, esim. o-meoksilla, ja yhdellä halogeenilla, esim. 5-halogeenilla, tai R_1 on disubstituoitu kahdella alkoksilla, esim. R_1 on 2,5-dimetoksi.

30

Keksinnön yksityiskohtainen kuvaus

Kaavan II mukaisen yhdisteen reaktio kaavan III mukaisen yhdisteen kanssa suoritetaan reaktion suhteen inertissä liuottimessa, joka pystyy liuottamaan kaavan III mukaisen Grignard-reagenssin. Sopivia liuottimia ovat eet-

35

terit kuten di-C₁₋₆-alkyylietterit tai sykliset eetterit, esim. tetrahydrofuraani tai dioksaani. Muita sopivia liuottimia ovat tolueeni, dimetoksietaani ja glyymit. Yhtä hyvin voidaan käyttää näiden liuottimien seoksia. Reaktio-
 5 lämpötilat ovat yleensä noin 0 °C:sta huoneenlämpötilaan. Reaktionopeuden lisäämiseksi voidaan myös käyttää korkeampia lämpötiloja aina 50 °C asti ja sen yli.

Kaavan IV mukaisen yhdisteen reaktio kaavan V mukaisen yhdisteen kanssa suoritetaan reaktion suhteen inertissä orgaanisessa liuottimessa kuten aromaattisissa liuottimissa, esim. tolueenissa, ksyleenissä tai bentseenissä. Reaktio suoritetaan yleensä lämpötiloissa huoneenlämpötilan ja reaktioinertin liuottimen palautusjäähdytyslämpötilan välillä. Reaktion aikana on yleensä läsnä happokatalyysaattoria. Esimerkkejä tällaisista katalysaattoreista ovat sulfonihapot kuten kamferisulfonihappo ja p-tolueenisulfonihappo.
 10
 15

Kaavan I mukaisen yhdisteen pelkistäminen natriumtriasetoksiboorihydridillä ja etikkahapolla suoritetaan yleensä noin 5 - noin 50 °C:ssa, tavallisesti noin 20 - noin 25 °C:ssa kuten huoneenlämpötilassa.
 20

Kaavan VII mukaisen yhdisteen reaktio (-)-manteli-hapon kanssa suoritetaan yleensä etyyliasetaatissa. Reaktion jälkeen puhdistus suoritetaan yleensä sekoittamalla (-)-mandelaattisuolaa etyyliasetaatissa palautusjäähdytyslämpötilassa. Puhdistettua suolaa käsitellään vahvalla emäksellä kaavan VII mukaisen (-)-yhdisteen saamiseksi. Käsittely tapahtuu yleensä pH-arvossa 10 - 12. Esimerkkejä vahvoista emäksistä ovat epäorgaaniset emäkset kuten alkalimetallihydroksidit, esim. natriumhydroksidi, ja alkalimetallikarbonaatit kuten kaliumkarbonaatti.
 25
 30

Keksinnön mukaisia lopullisia yhdisteitä voidaan antaa lääkkeeksi suun kautta, ruuansulatuskanavan ulkopuolisesti tai paikallisesti annoksina alueella noin 5,0

mg:sta noin 1 500 mg:aan päivässä kuten yksityiskohtaisemmin on kuvattu edellä mainitussa WO-julkaisussa 90/05 729.

Esillä olevan keksinnön lopullisten yhdisteiden aktiivisuus substanssi P:n antagonisteina saadaan määrittämällä niiden kyky estää substanssi P:n sitoutuminen reseptorikohtiinsa naudan häntäkudoksessa käyttäen radioaktiivisia ligandeja takykiniinireseptorien visuaalistamiseen autoradiografian avulla. Tässä kuvattujen kinuklidinijohdusteiden substanssi P:n vastainen aktiivisuus arvioidaan käyttäen M. A. Cascierin et al. julkaisussa Journal of Biological Chemistry, vol. 258, s. 5158 (1983) selostettua standaridikoemenetelmää. Tämä menetelmä käsittää olennaisesti yksittäisen yhdisteen sen konsentraation määrittämisen, joka tarvitaan radiomerkittyjen substanssi P:n ligandien määrän vähentämiseksi 50-%:isesti niiden reseptorikohdissa mainitussa eristetyssä naudan kudoksessa, jolloin jokaiselle testatulle yhdisteelle saadaan tyypillinen IC_{50} -arvo.

Seuraavat esimerkit valaisevat keksintöä.

20 **Esimerkki 1**

A. N-[(2-metoksifenyyli)metyyli]-2-fenyylimetyyleeni-1-atsabisyklo[2.2.2]oktaani-3-imiini

Mekaanisella sekoittajalla, lämpömittarilla, jäähdyttäjällä ja Dean-Stark-loukulla varustettuun 12 litran 3-kaulapyöröpohjakolviin (3nrbf) panostettiin 5,9 l toluenia, 791,8 g (3,7 mol) 2-fenyylimetyyleeni-1-atsabisyklo[2.2.2]oktan-3-onia, 764 g (5,6 mol, 1,5 ekvivalenttia) 2-metoksibentsyyliamiinia ja 8,8 g (0,039 mol) (+)-kamferisulfonihappoa. Liuos kuumennettiin palautusjäähdytyslämpötilaan (116°C) ja sitä keitettiin palautusjäähdyttäen 42 tuntia. Dean-Stark-loukkuun kertyi kaikkiaan 75 ml vettä, mikä osoitti reaktion edistymistä. Otsikon yhdistettä sisältävä liuos jäähdytettiin huoneenlämpötilaan.

Eristetyn tuotteen NMR-analyysi oli seuraava: ^1H -NMR (CDCl_3): 8,05 (d, 2H), 7,40 - 6,80 (m, 9H) 4,80 (s, 2H), 3,80 (s, 3H), 3,25 - 2,95 (m, 5H), 1,90 - 1,70 (m, 4H).

5 **B.2-(difenyylimetyyli)-N-[(2-metoksifenyyli)metyyli]-1-atsabisyklo[2.2.2]oktaani-3-imiini**

Tämän esimerkin kohdassa A saatu liuos lisättiin hitaasti 22 litran 3-kaulapyöröpohjakolviin, joka sisälsi 1,8 l (5,6 mol, 1,5 ekvivalenttia) 3 M fenyylimagnesiumbromidin 5 °C:ista dietyylieetteriliuosta. Tolueeniliuos lisättiin 1,5 tunnin aikana pitäen lämpötila alle 10 °C:ssa. Kun noin puolet tolueeniliuoksesta oli lisätty, muodostui ruskea dispersio. Reaktioseosta sekoitettiin 12 - 18 tuntia samalla kun sen annettiin lämmetä huoneenlämpötilaan. Ruskea dispersio jäähdytettiin 5°C:seen ja siihen lisättiin hitaasti 1,5 tunnin aikana 6,1 l vettä. 500 g:n annokseen laimennettua reaktioseosta lisättiin celiteä, seos kuumennettiin 30 °C:seen ja sitä sekoitettiin 30 °C:ssa 30 minuuttia. Sakka suodatettiin celitekerroksen lävitse ja pestiin tolueenilla. Kerrokset erotettiin, vesikerros pestiin 1 litralla tolueenia, orgaaniset kerrokset yhdistettiin ja kuivattiin 500 g:lla magnesiumsulfaattia 30 minuutin ajan. MgSO_4 suodatettiin pois ja suodos haihdutettiin vakuumissa paksuksi öljymäiseksi aineeksi. Paksuun öljymäiseen aineeseen sekoitettiin isopropanolia (4,5 l), muodostunut dispersio jäähdytettiin 5 °C:seen ja sitä rakeistettiin tässä lämpötilassa tunnin ajan. Kiinteä aine suodatettiin, pestiin 0,5 litralla kylmää isopropanolia ja kuivattiin vakuumissa 50°C:ssa, jolloin saatiin 464,9 g (30,5 % kahdessa vaiheessa). Sp.: 154 - 158 °C. ^1H -NMR (CDCl_3): 7,45- 6,70 (m, 14H), 4,65 (d, 1H), 4,45 (q, 2H), 4,25 (d, 2H), 3,80 (s, 3H), 3,15 - 3,00 (m, 3H), 2,70 - 2,35 (m, 2H), 1,85 - 1,65 (m, 4H).

Esimerkki 2

2-difenyylimetyyli-N-[(2-metoksifenyyli)metyyli]-1-atsabisyklo[2.2.2]oktaani-3-amino

22 litran 3-kaulapyöröpohjakolviin panostettiin 10,3 l etikkahappoa ja sitten 15 minuutin kuluessa 531,1 g (2,5 mol) natriumtriasetoksiboorihydridiä. Tähän liuokseen lisättiin 20 minuutin kuluessa 411,5 g (1,0 mol) esimerkin 1B otsikon yhdistettä. Tämän lisäyksen aikana lämpötila kohosi 25°C:sta 30°C:seen. Reaktioseosta sekoitettiin huoneenlämpötilassa 4,5 tuntia, sitten seos konsentroitiin paksuksi öljyksi. Öljy jaettiin metyleenikloridiin (3,1 l) ja veteen (6,3 l) liukeneviin osiin. Tämän seoksen pH säädettiin 4,2:sta 8,4:ään 50-%:isella natriumhydroksidiliuoksella (645 ml). Kerrokset erotettiin, vesikerros pestiin 1,4 litralla metyleenikloridia ja orgaaniset kerrokset yhdistettiin ja kuivatettiin magnesiumsulfaatilla 30 minuutin ajan. MgSO₄ suodatettiin ja suodos haihdutettiin vakuumissa, saatiin öljy. Öljy laimennettiin isopropanolilla (3,3 l), jolloin muodostui paksu kiinteä valkoinen sakka. Seosta kuumennettiin vakuumissa 35 °C:ssa jäljellä olevan metyleenikloridin poistamiseksi, seos jäädytettiin 5 °C:seen ja sakkaa rakeistettiin 30 minuuttia. Valkea kiinteä aine eristettiin suodattamalla, pestiin kylmällä isopropanolilla ja kuivatettiin vakuumissa 45 °C:ssa, jolloin saatiin 356 g otsikon yhdistettä (raseeminen seos) 86,1 %:n saannolla. Sp. oli 133 - 135 °C.

Esimerkki 3

(-)-2-difenyylimetyyli-N-[(2-metoksifenyyli)metyyli]-1-atsabisyklo[2.2.2]oktaani-3-amino

Mekaanisella sekoittajalla ja lämpömittarilla varustettuun 22 litran 3-kaulapyöröpohjakolviin panostettiin 345 g (0,84 mol) esimerkin 2 otsikon yhdistettä ja 10,4 l etyyliasetaattia. Reaktioseosta sekoitettiin 10 minuuttia 25 °C:ssa, jolloin saatiin samea liuos. Tähän liuokseen lisättiin 127,2 g (0,84 mol) (-)-mantelihappoa, jolloin

noin 4 minuuttiin sekoittamisen jälkeen 20 - 25 °C:ssa muodostui valkea dispersio. Reaktioseosta sekoitettiin tässä lämpötilassa 2 tuntia, sitten valkea kiinteä aine eristettiin suodattamalla, pestiin etyyliasetaatilla ja
 5 kuivattiin, jolloin saatiin 386 g (81,8 %) mandelaattisuolaa. Tämä saanto edustaa 31,8 %:n ylimäärää haluttua diastereomeerista suolaa, jonka teoreettinen saanto on 235 g.

Suola puhdistettiin seuraavalla menetelmällä. Epä-
 10 puhdasta mandelaattisuolaa (386 g) sekoitettiin palautusjäähdytyslämpötilassa 7,7 litrassa etyyliasetaattia 45 minuuttia, seos jäähdytettiin 20 - 25 °C:seen 1,5 tunnin kuluessa, suodatettiin ja sakka pestiin noin 1 litralla etyyliasetaattia. Liuotinpitoista suodatuskakkua sekoitettiin
 15 palautusjäähdytyslämpötilassa 5,5 litrassa etyyliasetaattia 45 minuuttia, seos jäähdytettiin 20 - 25 °C:seen tunnin kuluessa, suodatettiin ja sakka pestiin noin 1 litralla etyyliasetaattia. Liuotinpitoista suodatuskakkua sekoitettiin palautusjäähdytyslämpötilassa 4,0 litrassa
 20 etyyliasetaattia 45 minuuttia, seos jäähdytettiin 20 - 25 °C:seen 2 tunnin kuluessa, suodatettiin ja sakka pestiin noin 1 litralla etyyliasetaattia ja ilmakuiivattiin, jolloin saatiin 199,6 g (84,6 %:n saanto) haluttua diastereomeerista suolaa. Tämän mandelaattisuolan ominaiskiertokyky oli $[\alpha]_D = -51,5^\circ$ (CH_2Cl_2 , $c = 0,55$) ja sp. oli 196 - 198°C.

Mekaanisella sekoittajalla, lämpömittarilla ja pH-mittarilla varustettuun 12 litran 3-kaulapyöröpohjakolviin panostettiin 198,6 g (0,35 mol) puhdistettua mandelaattisuolaa, 3,97 l vettä ja 3,4 l metyleenikloridia. Kaksifaasiseoksen pH oli 5,2, ja pH säädettiin 13 - 14:ksi
 30 50-%:isella natriumhydroksidiliuoksella (44 ml). Natriumhydroksidilisäyksen aikana lämpötila oli 18 °C. Kerrokset erotettiin ja vesikerros pestiin 1,7 litralla metyleenikloridia. Orgaaniset kerrokset yhdistettiin, pestiin
 35

2 litralla vettä, kuivattiin magnesiumsulfaatilla ja suodatettiin. Suodos konsentroitiin normaalipaineessa noin 0,5 litraksi, siihen lisättiin noin 0,5 l isopropanolia ja se haihdutettiin noin 0,5 litraksi 60 °C:ssa. Lisättiin
 5 vielä 0,5 l isopropanolia ja reaktioseoksen annettiin jäähtyä 20 - 25 °C:seen 1,5 tunnin aikana. Jäähtymisen kuluessa muodostui valkea sakka, joka eristettiin suodattamalla, pestiin isopropanolilla ja kuivattiin vakuuissa, jolloin saatiin 115,5 g otsikon yhdistettä 67,0 %:n saannolla laskettuna raseemisesta lähtöaineesta (345 g) teoreettisesti saatavan halutun enantiomeerin (172,5 g) määrästä. Tämän materiaalin ominaiskiertokyky oli $[\alpha]_D = -22,2^\circ$ (CH_2Cl_2 , $c = 0,50$) ja $sp.$ oli 155 - 157 °C.

Esimerkki 4

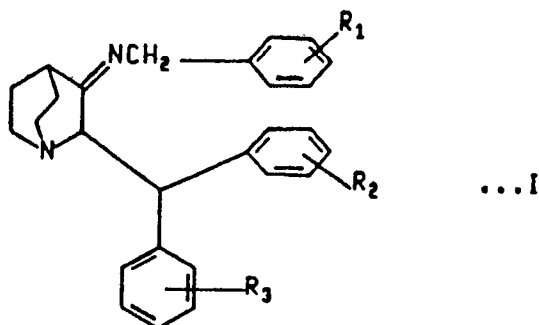
15 Mekaanisella sekoittajalla, lämpömittarilla, ti-putussuppilolla ja höyryhauteella varustettuun 5 litran 3-aulapyöröpohjakolviin panostettiin 123,3 g (0,30 mol) esimerkin 3 tuotetta ja 3,1 l asetonia. Seosta kuumennettiin 30 °C:ssa kunnes saatiin liuos, sitten jäähdytettiin
 20 jälleen 24 °C:seen. Liuokseen lisättiin 5 minuutin kuluessa 58,6 g (0,60 mol) metaanisulfonihappoa liuotettuna 252 ml:aan asetonia. Reaktioseos lämpeni 24 °C:sta 32 °C:seen ja se muuttui paksuksi valkeaksi dispersioksi, jota sekoitettiin 2 tuntia huoneenlämpötilassa. Reaktioseos konsent-
 25 roitiin normaalipaineessa 60 °C:n lämpötilassa noin 300 - 400 ml tilavuuteen. Seokseen lisättiin 750 ml metanolia, jolloin kiinteä materiaali liukeni. Liuos suodatettiin "hiukkasvapaaksi" ja konsentroitiin normaalipaineessa 150 - 200 ml:n tilavuuteen. Siihen lisättiin 500 ml suodatettua isopropanolia ja reaktioseos konsentroitiin va-
 30 kuuissa 150 - 200 ml:ksi. Lisättiin toinen 500 ml suodatettua isopropanolia ja reaktioseos konsentroitiin 500 ml:n lopputilavuuteen 45 °C:n lämpötilassa. Reaktioseoksen jäähtyessä tapahtui kiteytymistä. Kidemassa sekoitettiin 1,5 tuntia samalla jäähdyttäen huoneenlämpötilaan,
 35

sitten sekoitettiin 5 °C:ssa 45 minuuttia. Tuote eristettiin suodattamalla, suodatuskakku pestiin 2 kertaa kylmällä suodatettulla isopropanolilla (200 ml). Sakkaa kuivattiin vakuuissa 45 °C:ssa 12 tuntia, jolloin saatiin 5 170,7 g (94,4 %) esimerkin 3 otsikon yhdisteen metaanisulfonihapposuolaa. Sp. oli 244,5 - 246 °C ja ominaiskiertokyky oli $[\alpha]_D = -25,8^\circ$ (CH₃OH, c = 1,1).

Patenttivaatimukset

1. Menetelmä yhdisteen valmistamiseksi, jonka kaava on

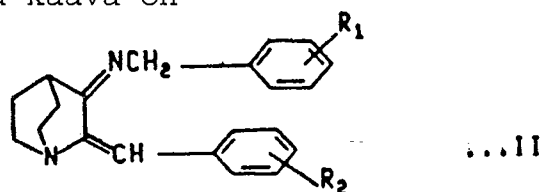
5



10

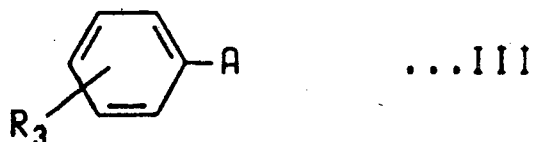
jossa R_1 , R_2 ja R_3 merkitsevät toisistaan riippumatta vetyä tai yhtä tai kahta substituenttia valittuna ryhmästä, jonka muodostavat: fluori, kloori, bromi, trifluorimetyyli, C_{1-3} -alkyyli ja C_{1-3} -alkoksi, t u n n e t t u siitä, että yhdiste, jonka kaava on

20



jossa R_1 ja R_2 merkitsevät samaa kuin edellä, saatetaan reagoimaan yhdisteen kanssa, jonka kaava on

25

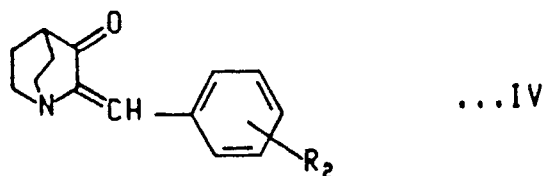


jossa R_3 merkitsee samaa kuin edellä ja A on MgCl, MgBr tai litium.

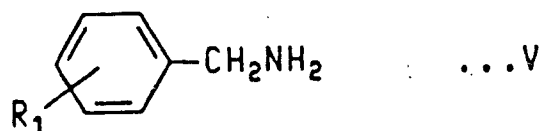
2. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että R_1 on orto-substituoitu ja R_2 ja R_3 ovat kumpikin vetyjä.

3. Patenttivaatimuksen 1 tai 2 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että patenttivaatimuksessa 1 määriteltä kaavan II mukainen yhdiste valmistetaan saattamalla yhdiste, jonka kaava on

35



5 jossa R_2 merkitsee patenttivaatimuksessa 1 määriteltä, reagoimaan yhdisteen kanssa, jonka kaava on

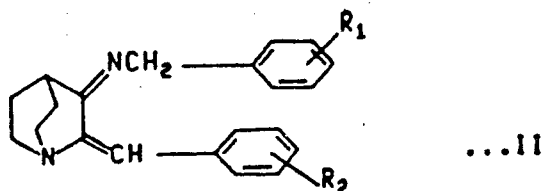


10

jossa R_1 merkitsee patenttivaatimuksessa 1 määriteltä.

4. Menetelmä yhdisteen valmistamiseksi, jonka kaava on

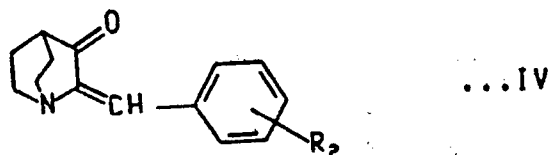
15



20

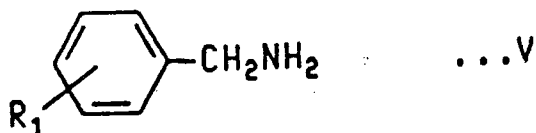
jossa R_1 ja R_2 merkitsevät toisistaan riippumatta vetyä tai yhtä tai kahta substituenttia valittuna ryhmästä, jonka muodostavat: fluori, kloori, bromi, trifluorimetyyli, C_{1-3} -alkyyli ja C_{1-3} -alkoksi, t u n n e t t u siitä, että yhdiste, jonka kaava on

25



jossa R_2 merkitsee samaa kuin edellä, saatetaan reagoimaan yhdisteen kanssa, jonka kaava on

30



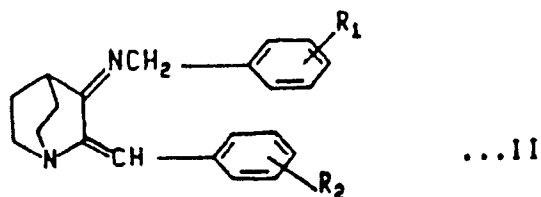
jossa R_1 merkitsee samaa kuin edellä.

35

5. Patenttivaatimuksen 4 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että R_1 on orto-substituoitu ja R_2 ja R_3 ovat kumpikin vetyjä.

6. Yhdiste, jonka kaava on

5



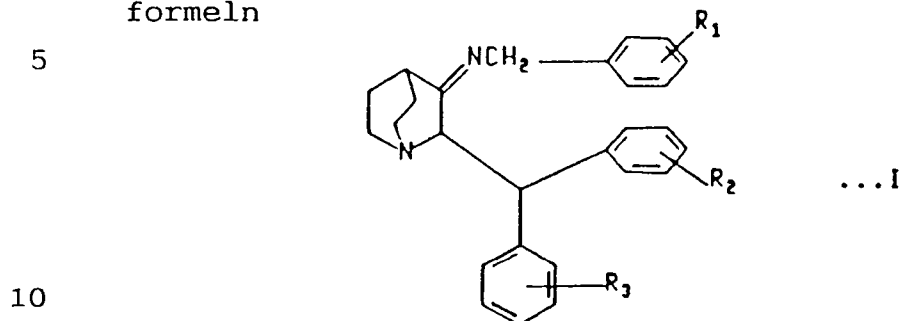
10

jossa R₁ ja R₂ merkitsevät toisistaan riippumatta vetyä tai yhtä tai kahta substituenttia valittuna ryhmästä, jonka muodostavat: fluori, kloori, bromi, trifluorimetyyli, C₁₋₃-alkyyli ja C₁₋₃-alkoksi.

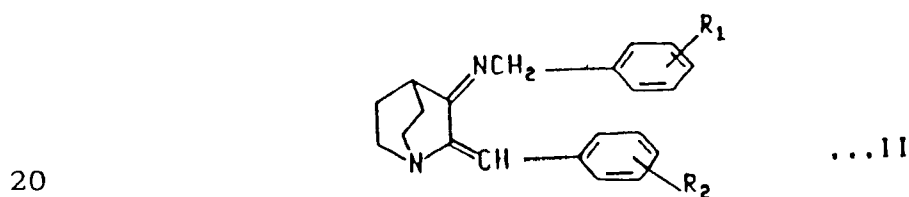
7. Patenttivaatimuksen 6 mukainen yhdiste, t u n - n e t t u siitä, että R₁ on orto-substituoitu ja R₂ ja R₃ ovat molemmat vetyjä.

Patentkrav:

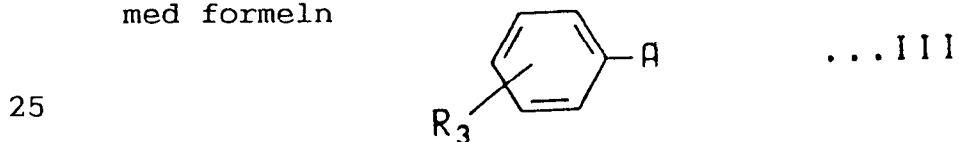
1. Förfarande för framställning av en förening med formeln



vari R_1 , R_2 och R_3 självständigt är väte, eller en eller två substituenten, valda bland fluor, klor, brom, trifluormetyl, alkyl med 1 - 3 kolatomer och alkoxi med 1 - 3 kolatomer, k ä n n e c k n a t därav, att man omsätter en förening med formeln



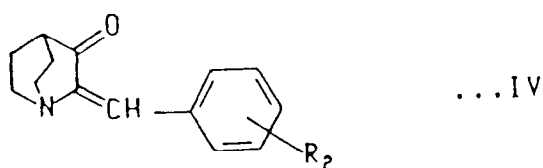
vari R_1 och R_2 är såsom ovan definierats, med en förening med formeln



vari R_3 är såsom ovan definierats, och A är MgCl, MgBr eller litium.

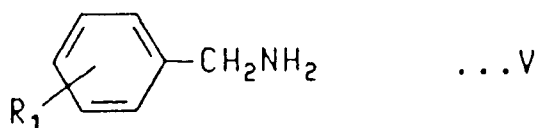
2. Förfarande enligt patentkrav 1, k ä n n e - t e c k n a t därav, att R_1 är orto-substituerad och R_2 och R_3 vardera är väte.

3. Förfarande enligt patentkrav 1 eller 2, k ä n - n e t e c k n a d därav, att föreningen med formeln II, definierad i patentkrav 1, framställts genom omsättning av en förening med formeln



5

vari R_2 är såsom definierats i patentkrav 1 med en förening med formeln

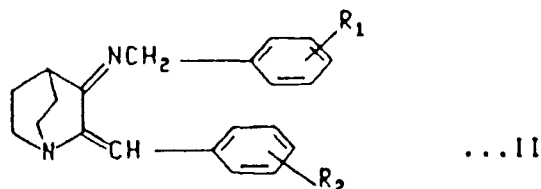


10

vari R_1 är såsom definierats i patentkrav 1.

4. Förfarande för framställning av en förening med formeln

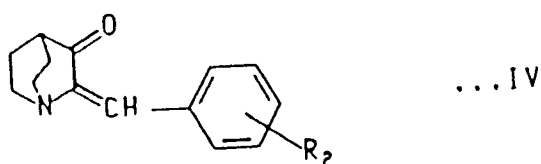
15



20

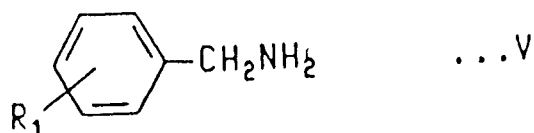
vari R_1 och R_2 självständigt är väte, eller en eller två substituenten, valda bland fluor, klor, brom, trifluormetyl, alkyl med 1 - 3 kolatomer och alkoxy med 1 - 3 kolatomer, k ä n n e t e c k n a t därav, att man omsätter en förening med formeln

25



30

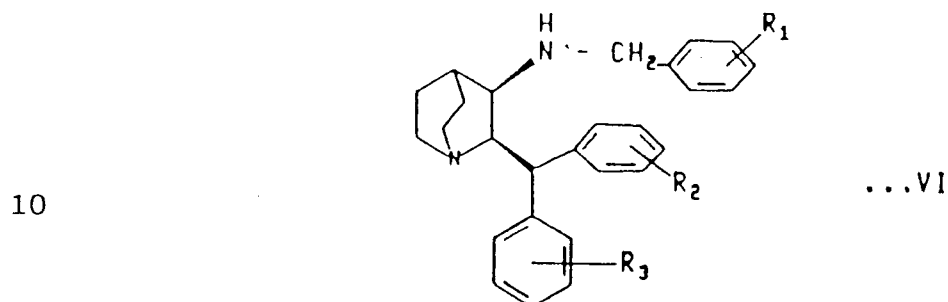
vari R_2 är såsom ovan definierats, med en förening med formeln



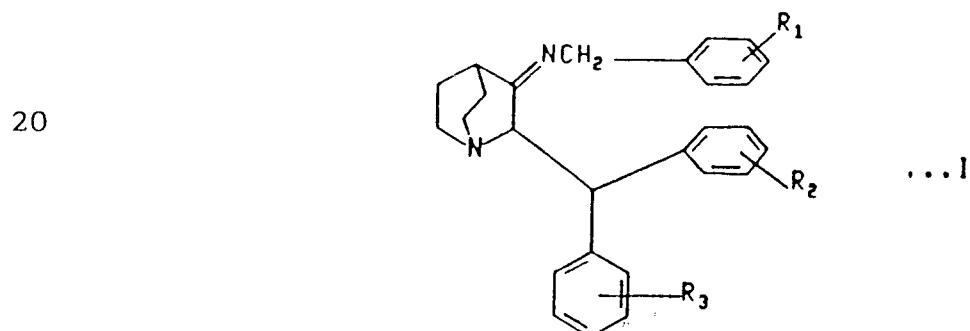
vari R_1 är såsom ovan definierats.

5. Förfarande enligt patentkrav 4, k ä n n e -
t e c k n a t därav, att R_1 är orto-substituerad och R_2
och R_3 vardera är väte.

6. Förfarande för framställning av en racemisk cis-
förening med formeln



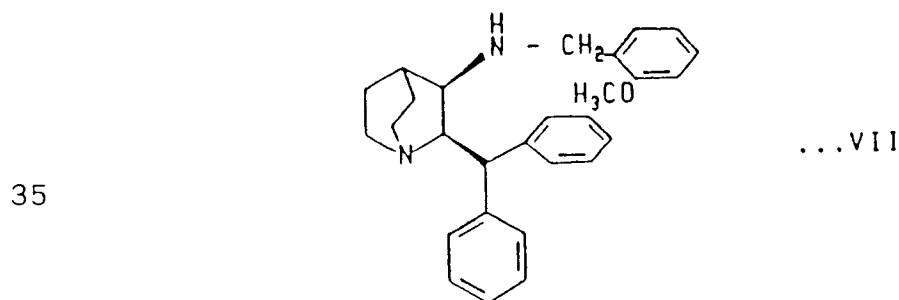
vari R_1 , R_2 och R_3 självständigt är väte, eller en eller
två substituenten, valda bland fluor, klor, brom,
15 trifluormetyl, alkyl med 1 - 3 kolatomer och alkoxy med
1 - 3 kolatomer, k ä n n e t e c k n a t därav, att man
reducerar en förening med formeln



25 med natriumtriacetoxiborhydrid och ättiksyra.

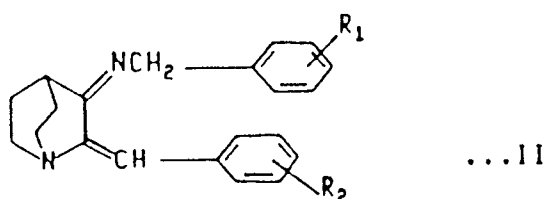
7. Förfarande enligt patentkrav 6, k ä n n e -
t e c k n a t därav, att R_1 är orto-substituerad och R_2 och
 R_3 vardera är väte.

8. Förfarande för upplösning av en racemisk bland-
30 ning av en cis-förening med formeln



k ä n n e t e c k n a t därav, att man omsätter den race-
miska blandningen med (-)-mandelsyra, renar (-)-mandelat-
saltet av föreningen med formeln VII, behandlar (-)-man-
delatsaltet och tillvaratager (-)-föreningen med formeln
VII.

9. Förening med formeln

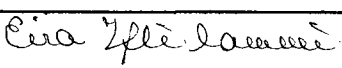


vari R₁ och R₂ självständigt är väte, eller en eller två
substituenten, valda bland fluor, klor, brom, trifluorme-
tyl, alkyl med 1 - 3 kolatomer och alkoxi med 1 - 3 kol-
atomer.

10. Förening enligt patentkrav 9, k ä n n e -
t e c k n a t därav, att R₁ är orto-substituerad och R₂
och R₃ vardera är väte.

PATENTTIHAKEMUS NRO	LUOKITUS
933065	C07D 453/02

TUTKITTU AINEISTO
Patenttijulkaisukokoelma (FI, SE, NO, DK, DE, CH, EP, WO, GB, US), tutkitut luokat
Tiedonhaut ja muu aineisto

VIITEJULKAISUT		
Kategoria*)	Julkaisun tunnistetiedot	Koskee vaatimuksia
A	US-A 3560510 (C07d 39/06)	1, 4, 9
*) X Patentoitavuuden kannalta merkittävä julkaisu yksinään tarkasteltuna Y Patentoitavuuden kannalta merkittävä julkaisu, kun otetaan huomioon tämä ja yksi tai useampi samaan kategoriaan kuuluva julkaisu A Yleistä tekniikan tasoa edustava julkaisu, ei kuitenkaan patentoitavuuden este		
Päiväys 7.10.1999	Tutkija  Eira Ylilampi	