

(19)



SUOMI - FINLAND

(FI)

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

(10) FI 872877 A7

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

(21) Patentihakemus - Patentansökan - Patent application **872877**

(51) Kansainvälinen patenttiluokitus - Internationell patentklassifikation -
International patent classification
**C07C217/60
C07C217/70
C07B 55/00**

(22) Tekemispäivä - Ingivningsdag - Filing date **30.06.1987**

(23) Saapumispäivä - Ankomstdag - Reception date **30.06.1987**

(41) Tullut julkiseksi - Blivit offentlig - Available to the public **12.01.1988**

(43) Julkaisupäivä - Publiceringsdag - Publication date **12.06.2019**

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

11.07.1986 JP 164262/86

(71) Hakija - Sökande - Applicant

1 • Tanabe Seiyaku Co. Ltd., 2-10, Dosho-machi 3 chome Chuo-ku, Osaka, Japan, JAPAN, (JP)

(72) Keksijä - Uppfinnare - Inventor

1 • Gaino, Mitsunori, Saitama-ken, Japan, JAPAN, (JP)

2 • Kawaguchi, Takayuki, Japan, JAPAN, (JP)

3 • Iwakuma, Takeo, Japan, JAPAN, (JP)

4 • Yamato, Eisaku, Japan, JAPAN, (JP)

5 • Komoto, Tadayuki, Japan, JAPAN, (JP)

(74) Asiamies - Ombud - Agent

Leitzinger Oy, High Tech Center, Tammasaarenkatu 1, 00180 Helsinki

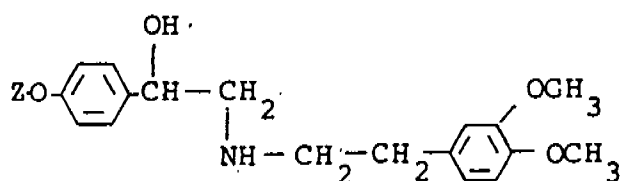
(54) Keksinnön nimitys - Uppfinningens benämning - Title of the invention

Menetelmä optisesti aktiivisen bentsyylialkoholijohdannaisen epimeroimiseksi.

Förfarande för epimering av ett optiskt aktivt bentsylalkoholderivat.

Optisesti aktiivisen bentsyylialkoholijohdoksen epimerisointimenetelmä. - Förfarande för epimering av ett optiskt aktivt benzylalkoholderivat.

Tämän keksinnön kohteena on menetelmä, jolla epimerisoidaan optisesti aktiivinen bentsyylialkoholijohdos. Tarkemmin sanoen sen kohteena on menetelmä, jolla epimerisoidaan kaavan

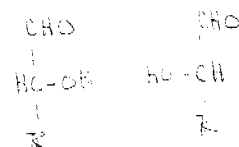


mukainen optisesti aktiivinen bentsyylialkoholijohdos, jossa kaavassa ZO on suojattu tai suojaamaton hydroksiryhmä.

α -4-hydroksi- α -(3,4-dimetoksifenetyyliaminometyyli)bentsyylialkoholin tiedetään olevan hyödyllinen kardiotonisena aineena ja myös, että tämä α -isomeeri voidaan valmistaa erottamalla optisesti d- α -4-bentsyylioksi- α -(3,4-dimetoksifenetyyliaminometyyli)bentsyylialkoholi, joka sen jälkeen debentsyloidaan (japanilainen patenttijulkaisu (tutkittu) n.O 16501/1980).

Edellä mainitussa menetelmässä valmistetaan optisessa erotusvaiheessa myös ei-toivottua d-isomeeriä (sc. d-4-bentsyylioksi- α -(3,4-dimetoksifenetyyliaminometyyli)-bentsyylialkoholia). Jos tämä ei-toivottu d-isomeeri voitaisiin epimerisoida jollakin menetelmällä, lähtöaineena käytetty raseeminen seos voitaisiin kokonaisuudessaan muuntaa halutuksi α -isomeeriksi yhdistämällä optinen erottaminen ja epimerisointi. Toistaiseksi ei ole kuitenkaan tunnettu mitään menetelmää ei-toivotun d-isomeerin epimerisoinniseksi.

epimers = isomers differing only in the
arrangement of H and OH on the
last asymmetric carbon of a



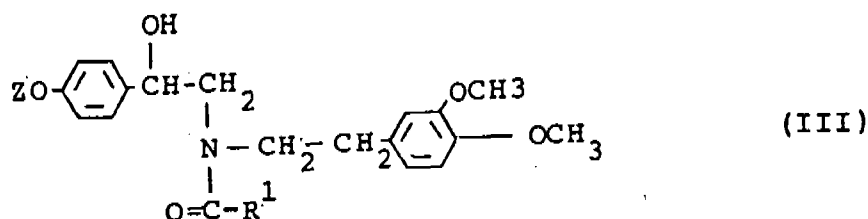
Erilaisten tutkimusten tuloksena olemme nyttemmin löytäneet uuden menetelmän, jonka avulla on mahdollista epimerisoida optisesti aktiivinen bentsyylialkoholijohdos (I).

Esillä olevan keksinnön mukaisesti optisesti aktiivinen bentsyylialkoholijohdos (I) voidaan epimerisoidan vaiheissa, joissa:

(a) kondensoidaan optisesti aktiivinen bentsyylialkoholijohdos (I) tai sen suola kaavan (II) mukaisen karboksyylihappoyhdisteen



jossa R^1CO on asyyliiryhmä tai sen reaktiivisen johdoksen kanssa, jolloin saadaan kaavan (III) mukainen optisesti aktiivinen N-asyylibentsyylialkoholijohdos



jossa R^1CO ja ZO tarkoittavat samaa kuin edellä,

(b) optisesti aktiivinen N-asyylibentsyylialkoholijohdos (III) syklisoidaan molekyylinsisäisesti tionyylihalogeni-din läsnäollessa, ja

(c) edellä saatu tuote käsitellään alkalisella aineella.

Vaikkakin lähtöaineena on suositeltavaa käyttää bentsyylialkoholijohdoksen (I) tai sen suolan optisesti puhdasta isomeeriä, lähtöaineena voidaan käyttää myös sen optisesti epäpuhdasta isomeeriä (so. seosta, jossa on eri suuret

määrät d- ja l-isomeerejä).

Siinä tapauksessa, että ryhmä ZO yhdisteessä (I) on suojattu hydroksiryhmä, esimerkkejä suojaryhmistä ovat substituoitu tai substituimaton bentsyyli-ryhmä, kuten bentsyyli tai p-metoksibentsyyli; ja substituoitu tai substituimaton bentsyylioksidikarbonyyli-ryhmä, kuten bentsyylioksidikarbonyyli tai p-metoksibentsyylioksidikarbonyyli.

Esimerkkejä bentsyylialkoholijohdoksen (I) suoloista ovat epäorgaaniset happoadditiosuolat, kuten hydrokloridi, hydrobromidi tai sulfaatti; ja orgaanisen hapon additiosuolat, kuten metaanisulfonaatti, fumaraatti ja maleaatti.

Optisesti aktiivisen bentsyylialkoholijohdoksen (I) tai sen suolan kondensaatioreaktio karboksyylihappoyhdisteen (II) tai sen reaktiivisen johdoksen kanssa voidaan suorittaa tavanomaisin keinoin. Yhdisteen (I) tai sen suolan kondensaatioreaktio yhdisteen (II) kanssa sen vapaassa muodossa voidaan esimerkiksi suorittaa kondensointiaineen läsnäollessa liuottimessa. Karboksyylihappoyhdisteistä ovat esimerkkejä ne kaavan (II) mukaiset yhdisteet, joissa R^1CO on formyyliryhmä, alempi alkanoyyli-ryhmä, kuten asetyyli, propionyyli tai butyryyli, aralkyylikarbonyyli-ryhmä, kuten bentsyylikarbonyyli ja aryylikarbonyyli, kuten bentsoyyli, 4-nitro-bentsoyyli, 1-naftoyyli tai 2-naftoyyli. Esimerkkejä kondensointiaineista ovat difenyylifosforiatsidaatti, dietyylifosforiatsidaatti, difenyylifosforikloridaatti, dietyylifosforisyanidaatti, booritrifluoridieteraatti, stannikloridi tai 1-metyyli-2-halogeenipyridiniumjodidi. Dimetyylieetteri, tetrahydrofuraani, dioksaani, metyleenikloridi, kloroformi, bentseeni, tolueeni, ksyleeni, dimetyyli-formamidi, dimetyylisulfoksidi ja vastaavat sopivat liuottimiksi. Reaktio on suositeltavaa suorittaa lämpötilassa $0 - 120^{\circ}C$, erityisesti $20 - 100^{\circ}C$:ssa.

Yhdisteen (I) tai sen suolan kondensaatioreaktio yhdisteen (II) reaktiivisen johdoksen kanssa voidaan toisaalta suorittaa joko happoakseptorin läsnäollessa tai ilman sitä liuottimessa. Esimerkkejä yhdisteen (II) reaktiivisista johdoksista ovat vastaavat happohalogenidit (esimerkiksi happokloridi, happobromidi), anhydritit, seka-anhydritit (esimerkiksi etikkahappo-muurahaishappoanhydridi), aktiiviset esterit (esimerkiksi p-nitrofenyyliesteri, 2,4-dinitrofenyyliesteri, sukkinimidiesteri, ftalimidiesteri, bentsotriatsoliesteri, 2-pyrrolidon-1-yyliesteri), happoatisidit ja happoamidit (esimerkiksi imidatsoliamidi, 4-substituoitu-imidatsoliamidi, triatsoliamidi). Sopivia liuottimia ovat metyleenikloridi, etyyliasetaatti, tetrahydrofuraani, tolueeni, kloroformi ja vastaavat. Haptoakseptoreista ovat lisäksi sopivia esimerkkejä alkalimetallihydroksidit, (esimerkiksi kaliumhdyroksidi, natriumhdyroksidi), alkali-metallikarbonaatit tai -bikarbonaatit (esimerkiksi natriumkarbonaatti, natriumbikarbonaatti, kaliumkarbonaatti, kaliumbikarbonaatti), trialkyyliamiinit (esimerkiksi trimetyyliamiini, trietyyliamiini), N,N-dialkyylianiliinit (esimerkiksi N,N-dimetyylianiiliini, N,N-dietyylianiiliini), pyridiini ja N-alkyyli-morfoliinit (esimerkiksi N-metyylimorfoliini). Reaktio on suositeltavaa suorittaa lämpötilassa $-50 - 20^{\circ}\text{C}$, erityisesti $0 - 20^{\circ}\text{C}$:ssa.

Optisesti aktiivisen N-asyyli-bentsyylialkoholijohdoksen (III) molekyylin sisäisen syklistointi voidaan suorittaa tionyylihalogenidin (esimerkiksi tionyylikloridi tai tionyylibromidi) läsnäollessa liuottimessa. Sopivia liuottimia ovat metyleenikloridi, kloroformi, tetrahydrofuraani ja vastaavat. Reaktio on suositeltavaa suorittaa lämpötilassa $-10 - 50^{\circ}\text{C}$, erityisesti $-5 - 5^{\circ}\text{C}$:ssa.

Edellä saadun tuotteen seuraava käsittely alkalisella aineella voidaan suorittaa liuottimessa. Sopivia esimerkkejä

alkalisista aineista ovat alkalimetallihydroksidit (esimerkiksi natriumhydroksidi, kaliumhydroksidi). Vesipitoinen alempi alkanoli (esimerkiksi vesipitoinen metanoli, vesipitoinen etanoli), vesipitoinen tetrahydrofuraani, vesipitoinen dioksaani ja vastaavat sopivat liuottimiksi. Reaktio suoritetaan suositellusti lämpötilassa 0 - 100°C, erityisesti 50 - 100°C:ssa.

Kun lähtöaineena käytetään yhdistettä (I), jossa ZO on substituoidulla tai substituomattomalla bentsyylioksidikarbonyyliryhmällä suojattu hydroksiryhmä, suojaryhmä poistuu samanaikaisesti edellä mainitussa vaiheessa (so. käsiteltäessä alkalisella aineella).

Esillä olevan keksinnön mukaisella menetelmällä voidaan optisesti aktiivinen bentsyylialkoholijohdos (I) helposti epimerisoida korkealla saannolla. Esillä olevan keksinnön mukainen menetelmä on edullinen siksi, että bentsyylialkoholijohdoksen (I) ei-toivottu optinen isomeeri voidaan muuntaa halutuksi optiseksi isomeerikseen.

Kaikkialla spesifikaatiossa ja vaatimuksissa tarkoitetaan "alemmalla alkanoyylillä" 2-5-hiiliatomista alkanoyyliä.

Esimerkki 1

(1) 122,9 g d-4-bentsyylioksi- α -(3,4-dimetoksifenetyyliaminometyyli)bentsyylialkoholi.(+)-N-asetyyli-L-fenyylialaniinia lisätään seokseen, jossa on 500 ml vesipitoista 2-prosenttista natriumhydroksidiliuosta ja 500 ml metyleenikloridia. Seosta sekoitetaan 2 - 6°C:ssa, jolloin saadaan liuos, joka sisältää d-4-bentsyylioksi- α -(3,4-dimetoksifenetyyliaminometyyli)bentsyylialkoholin vapaana emäksenä. Liuokseen lisätään tipottain 100 ml vesipitoista 10-prosenttista natriumhydroksidiliuosta ja liuos, jossa on 18,8 g asetyylikloridia 100 ml:ssa metyleenikloridia.

Seosta sekoitetaan 0 - 5°C:ssa 40 minuuttia ja edelleen huoneen lämpötilassa 1 tunti. Reaktion jälkeen erotetaan metyleenikloridikerros ja vesikerros uutetaan metyleenikloridilla. Tämä metyleenikloridikerros ja uute yhdistetään, pestään vedellä, kuivataan ja liuotin poistetaan haihduttamalla. Jäännös kiteytetään isopropyylieetteristä. Saadut kiteet otetaan talteen suodattamalla ja kiteytetään uudelleen isopropyylieetterin ja etyyliasetaatin seoksesta. 4-bentsyylioksi- α -(N-asetyyli-3,4-dimetoksifenetyyliamino-metyyli)bentsyylialkoholin optista isomeeriä saadaan 81,3 g värittöminä levysinä. Saanto: 90 %
Sp. 97 - 98°C

$[\alpha]_D^{20} - 12,77^\circ$ (C = 1, metyleenikloridi)

(2) 31,5 g edellä saatua tuotetta liuotetaan 120 ml:aan metyleenikloridia ja tähän lisätään sekoittaen 1-3°C:ssa liuos, jossa on 12,5 g tionyylikloridia 20 ml:ssa metyleenikloridia. Seosta sekoitetaan samassa lämpötilassa 15 minuuttia ja sen jälkeen haihdutetaan alipaineessa ylimääräisen tionyylikloridin poistamiseksi. Jäännös liuotetaan 200 ml:aan etanolia ja liuos lisätään 3-5°C:ssa seokseen, jossa on 22,4 g natriumhydroksidia, 28 ml vettä ja 60 ml etanolia. Seosta sekoitetaan huoneen lämpötilassa 30 minuuttia ja sen jälkeen refluksoidaan 3 tuntia. Reaktion jälkeen liuotin poistetaan reaktioseoksesta haihduttamalla ja jäännös uutetaan kloroformilla. Uute pestään 5-prosenttisellä suolahapolla, kuivataan ja liuotin poistetaan haihduttamalla. Jäännös kiteytetään uudelleen etanolin ja isopropyylieetterin seoksesta. Saadaan 25,4 g α -4-bentsyylioksi- α -(3,4-dimetoksifenetyyliaminometyyli)bentsyylialkoholi-hydrokloridia värittöminä neulasina.
Saanto: 82 %

$[\alpha]_D^{20} - 30,1^\circ$ (C = 1, metanoli)

Esimerkki 2

(1) 50 g d-4-bentsyylioksi- α -(3,4-dimetoksifenetyyliamino-metyyli)bentsyylialkoholia (optinen puhtaus: 58 %) liuotetaan 400 ml:aan etyyliasetaattia ja tähän lisätään 20-30°C:ssa liuos, jossa on 20,3 g kaliumkarbonaattia 100 ml:ssa vettä. Seokseen lisätään tipottain samassa lämpötilassa ja sekoittaen 15 g etikkahaptoanhydridiä ja seosta sekoitetaan samassa lämpötilassa 1 tunti. Reaktion jälkeen otetaan talteen etyyliasetaattikerros, pestään natriumkloridin kyllästetyllä liuoksella ja haihdutetaan liuottimen poistamiseksi. 4-bentsyylioksi- α -(N-asetyyli-3,4-dimetoksifenetyyliaminometyyli)bentsyylialkoholin optista isomeeriä saadaan 55,2 g.

(2) 55,2 g edellä saatua tuotetta liuotetaan 250 ml:aan metyleenikloridia ja tähän lisätään tipottain 20°C:ssa liuos, jossa on 16,9 g tionyylikloridia 40 ml:ssa metyleenikloridia. Seosta sekoitetaan samassa lämpötilassa 15 minuuttia. Seokseen lisätään alle 20°C lämpötilassa 200 ml vettä ja seosta sekoitetaan 10 minuuttia. Reaktion jälkeen metyleenikloridikerros otetaan talteen ja liuotin poistetaan haihduttamalla alipaineessa. Jäännös liuotetaan 250 ml:aan metanolia ja tähän lisätään 20°C:ssa 73,5 g 33-prosnttista natriumhydroksidin vesiliuosta. Seosta sekoitetaan huoneen lämpötilassa 30 minuuttia ja refluksoidaan 3 tuntia. Jäähdyttämisen jälkeen otetaan saostuneet kiteet talteen suodattamalla, pestään vedellä ja kuivataan. Saadaan 40 g d-4-bentsyylioksi- α -(3,4-dimetoksifenetyyliamino-metyyli)bentsyylialkoholia (optinen puhtaus: 61 %).
Saanto: 80 %

$[\alpha]_D^{20} - 14,3^\circ$ (C = 1, metanoli)

Esimerkki 3

(1) 4,44 g d-4-bentsyylioksi- α -(3,4-dimetoksifenetyyliamino-metyyli)bentsyylialkoholi-hydrokloridia (optinen puhtaus: 100 %) ja 2,10 g natriumbikarbonaattia liuotetaan seokseen, jossa on 40 ml vettä ja 40 ml metyleenikloridia. Liuokseen lisätään 5°C:ssa tipottain ja samalla sekoittaen liuos, jossa on 1,447 g pivaloyylikloridia 10 ml:ssa metyleenikloridia, ja seosta sekoitetaan 30 minuuttia huoneen lämpötilassa. Reaktion jälkeen erotetaan metyleenikloridikerros ja vesikerros uutetaan metyleenikloridilla. Tämä metyleenikloridikerros ja uute yhdistetään, kuivataan ja liuotin poistetaan haihduttamalla. Jäännös puhdistetaan pylväskromatograafisesti silikageelillä (liuotin; n-heksaani:etyyliasettaatti = 2:1). 4-bentsyylioksi- α -(N-pivaloyyli-3,4-dimetoksifenetyyliaminometyyli)bentsyylialkoholin optista isomeeriä saadaan 4,372 g vaaleankeltaisena öljynä. Saanto: 88,9 %.

$[\alpha]_D^{20} + 0,73^\circ$ (C = 5,015, metanoli)

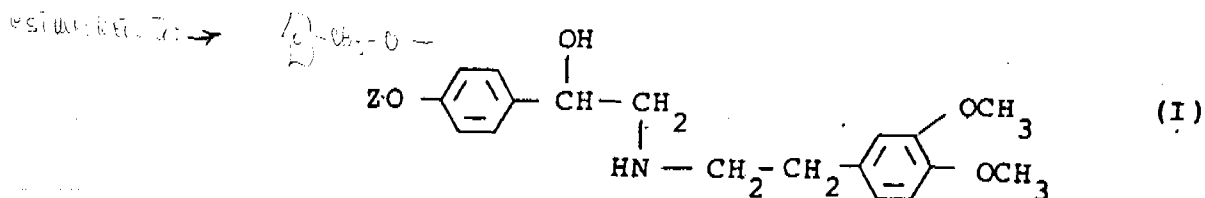
(2) 492 mg edellä saatua tuotetta liuotetaan 5 ml:aan metyleenikloridia ja liuos lisätään tipottain 0 - 5°C:ssa ja samalla sekoittaen liuokseen, jossa on 360 mg tionyylikloridia 1 ml:ssa metyleenikloridia. Seosta sekoitetaan huoneen lämpötilassa 30 minuuttia. Reaktion jälkeen seos haihdutetaan alipaineessa ja jäännös liuotetaan 10 ml:aan etanolia. Liuokseen lisätään liuos, jossa on 450 mg kaliumhydroksidia 1 ml:ssa vettä, ja seosta refluksoidaan 1,5 tuntia. Reaktion jälkeen seos haihdutetaan alipaineessa ja jäännökseen lisätään vettä. Seos uutetaan kloroformilla ja uute pestään 10-prosenttisella suolahapolla, kuivataan ja liuotin poistetaan haihduttamalla. Jäännös pestään isopropyylieetterin ja etanolin seoksella (3:1). Saadaan 440 mg d-4-bentsyylioksi- α -(3,4-dimetoksifenetyyliamino-

metyyli)bentsyylialkoholi-hydrokloridia (optinen puhtaus:
72,2 %) valkoisena jauheena. Saanto: 99,1 %, sp. 168 -
170°C

α_D^{20} - 21,58° (c = 0,590, metanoli).

Patenttivaatimukset

1. Menetelmä epimerisoida kaavan (I) mukainen optisesti aktiivinen bentsyylialkoholijohdos

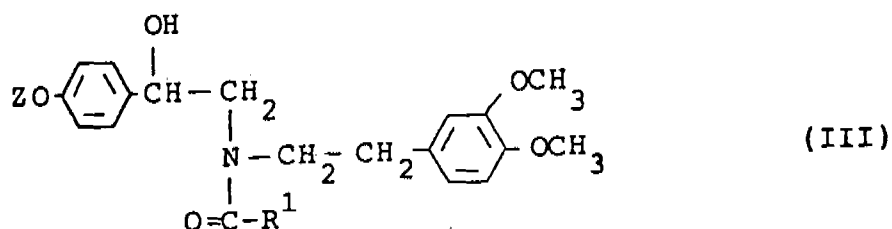


jossa ZO on suojattu tai suojaamaton hydroksiryhmä, t u n n e t t u siitä, että menetelmä käsittää vaiheet, joissa:

(a) kondensoidaan optisesti aktiivinen bentsyylialkoholijohdos (I) tai sen suola kaavan (II) mukaisen karboksyylihappoyhdisteen



jossa R^1CO on asyyliiryhmä tai sen reaktiivisen johdoksen kanssa, jolloin saadaan kaavan (III) mukainen optisesti aktiivinen N-asyylibentsyylialkoholijohdos



jossa R^1CO ja ZO tarkoittavat samaa kuin edellä,

(b) optisesti aktiivinen N-asyylibentsyylialkoholijohdos (III) syklisoidaan molekyylinsisäisesti tionyylihalogeenidin läsnäollessa, ja
(c) edellä saatu tuote käsitellään alkalisella aineella.

2. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, t u n -
n e t t u siitä, että ZO on suojattu hydroksiryhmä.
3. Patenttivaatimuksen 2 mukainen menetelmä, t u n -
n e t t u siitä, että suojattu hydroksiryhmä on hdyroksi-
ryhmä, joka on suojattu substituoidulla tai substituoi-
malla bentsyylioksidikarbonyyliryhmällä tai substituoi-
mattomalla bentsyylioksidikarbonyyliryhmällä.
4. Patenttivaatimuksen 2 mukainen menetelmä, t u n -
n e t t u siitä, että suojattu hydroksiryhmä on bentsyyli-
oksidiryhmä.
5. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, t u n -
n e t t u siitä, että R^1CO on formyyliryhmä, alempi
alkanoyyliryhmä, aralkyylikarbonyyliryhmä tai aryylikar-
bonyyliryhmä.
6. Patenttivaatimuksen 5 mukainen menetelmä, t u n -
n e t t u siitä, että R^1CO on alempi alkanoyyliryhmä.
7. Patenttivaatimuksen 6 mukainen menetelmä, t u n -
n e t t u siitä, että alkanoyyliryhmä on asetyyli-
ryhmä.
8. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, t u n -
n e t t u siitä, että ZO on bentsyylioksidiryhmä ja
 R^1CO on alempi alkanoyyliryhmä.
9. Patenttivaatimuksen 8 mukainen menetelmä, t u n -
n e t t u siitä, että epimerisoidaan yhdisteen (I)
d-isomeeri.
10. Patenttivaatimuksen 9 mukainen menetelmä, t u n -
n e t t u siitä, että yhdisteen (I) d-isomeeri on d-
4-bentsyylioksi- α -(3,4-dimetoksifenetyyliaminometyyli)bent-
syylialkoholi.

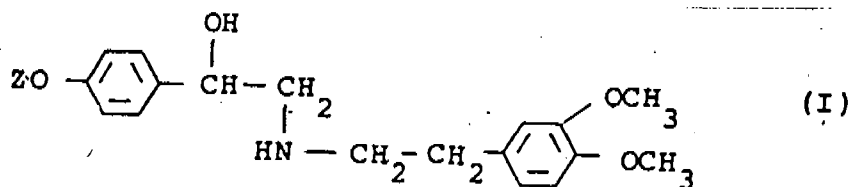
11. Patenttivaatimuksen 10 mukainen menetelmä, t u n -
n e t t u siitä, että epimerisointi suoritetaan vaiheissa,
joissa:

- (a) kondensoidaan d-4-bentsyylioksi- α -(3,4-dimetoksi-
fenetyyliaminometyyli)bentsyylialkoholi tai sen suola
etikkahapon tai sen reaktiivisen johdoksen kanssa,
- (b) saatu 4-bentsyylioksi- α -(N-asetyyli-3,4-dimetoksifenetyyli-
aminometyyli)bentsyylialkoholin optinen isomeeri syklisoidaan
molekyylinsisäisesti tionyylihalogenidin läsnäollessa,
ja
- (c) käsitellään tuote alkalimetallihydroksidilla, jolloin
saadaan 4-bentsyylioksi- α -(3,4-dimetoksifenetyyliamino-
metyyli)bentsyylialkoholi.

12. Patenttivaatimuksen 11 mukainen menetelmä, t u n -
n e t t u siitä, että kondensointireaktio suoritetaan
lämpötilassa $-50 - 20^{\circ}\text{C}$ liuottimessa, molekyylinsisäisen
syklisointi suoritetaan lämpötilassa $-10 - 50^{\circ}\text{C}$ liuotti-
messa ja alkalimetallihydroksidikäsittely suoritetaan
lämpötilassa $0 - 100^{\circ}\text{C}$ liuottimessa.

Patentkrav

1. Förfarande för epimerisering av ett optiskt aktivt benzyl-alkoholderivat med formeln (I)

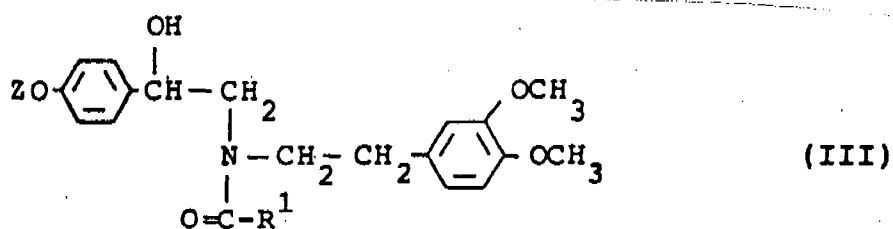


där ZO är en skyddad eller oskyddad hydroxigrupp,
k ä n n e t e c k n a t av, att förfarandet omfattar stegen
att:

(a) kondensera det optiskt aktiva benzylalkoholderivatet (I) eller dess salt med en karboxylsyraförening med formeln (II)



där R^1CO är en acylgrupp eller med dess reaktiva derivat, varvid erhålles ett optiskt aktivt N-acylbenzylalkoholderivat med formeln (III)



där R^1CO och ZO avser samma som ovan,

(b) cyklisera det optiskt aktiva N-acylbenzylalkoholderivatet (III) intramolekylärt i närvaro av tionylhalogenid, och
(c) behandla den ovan erhållna produkten med ett alkaliskt medel.

2. Förfarande enligt patentkrav 1, kä n n e t e c k n a t av, att ZO är en skyddad hydroxigrupp.
3. Förfarande enligt patentkrav 2, kä n n e t e c k n a t av, att den skyddade hydroxigruppen är en hydroxigrupp, som skyddats med en substituerad eller osubstituerad benzylgrupp eller med en substituerad eller osubstituerad benzyloxikarbonylgrupp.
4. Förfarande enligt patentkrav 2, kä n n e t e c k n a t av, att den skyddade hydroxigruppen är en benzyloxigrupp.
5. Förfarande enligt patentkrav 1, kä n n e t e c k n a t av, att R^1CO är en formylgrupp, en lägre alkanoylgrupp, en aralkylkarbonylgrupp eller en arylkarbonylgrupp.
6. Förfarande enligt patentkrav 5, kä n n e t e c k n a t av, att R^1CO är en lägre alkanoylgrupp.
7. Förfarande enligt patentkrav 6, kä n n e t e c k n a t av, att alkanoylgruppen är en acetylgrupp.
8. Förfarande enligt patentkrav 1, kä n n e t e c k n a t av, att ZO är en benzyloxigrupp och R^1CO är en lägre alkanoylgrupp.
9. Förfarande enligt patentkrav 8, kä n n e t e c k n a t av, att en d-isomer av föreningen (I) epimeriseras.
10. Förfarande enligt patentkrav 9, kä n n e t e c k n a t av, att föreningens (I) d-isomer är d-4-benzyloxi- α -(3,4-dimetoxifenetylaminometyl)benzylalkohol.

11. Förfarande enligt patentkrav 10, k ä n n e t e c k n a t av, att epimeriseringen utföres genom stegen, att

(a) kondensera d-4-benzyloxi- α -(3,4-dimetoxifenetylaminometyl)benzylalkohol eller dess salt med ättiksyra eller med dess reaktiva derivat,

(b) intramolekylärt cyklisera den erhållna optiska isomeren av 4-benzyloxi- α -(N-acetyl-3,4-dimetoxifenetylaminometyl)benzylalkohol i närvaro av tionylhalogenid, och

(c) behandla produkten med en alkalimetallhydroxid, varvid erhålles l-4-benzyloxi- α -(3,4-dimetoxifenetylaminometyl)benzylalkohol.

12. Förfarande enligt patentkrav 11, k ä n n e t e c k n a t av, att kondenseringsreaktionen utföres vid en temperatur av $-50 - 20^{\circ}\text{C}$ i ett lösningsmedel, intramolekylär cyklisering utföres vid en temperatur av $-10 - 50^{\circ}\text{C}$ i ett lösningsmedel och alkalimetallhydroxidbehandlingen utföres vid en temperatur av $0 - 100^{\circ}\text{C}$ i ett lösningsmedel.

Viitejulkaisuja - Anförda publikationer

Julkisia suomalaisia patenttihakemuksia: - Offentliga finska patentansökningar

Hakemus-, kuulutus- ja patenttijulkaisuja: - Ansökningspublikationer,
utläggnings- och patentskrifter:

FI

CH

DE

DK

FR

GB

NO

SE

US P 4391 980 (CO7D 263/14)

Merkitse hakemusjulkaisun (esim. saksal. Offenlegungsschrift) numeron eteen H ja vastaavasti kuulutus- ja patenttijulkaisun numeron eteen K ja P.

EP

WO

Muita julkaisuja: - Andra publikationer:

Eira Yli-Lammi

Allekirjoitus