

(19)



SUOMI - FINLAND

(FI)

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

(10) **FI 853183 A7**

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

(21) Patentihakemus - Patentansökan - Patent application **853183**

(51) Kansainvälinen patenttiluokitus - Internationell patentklassifikation -
International patent classification (IPC⁴)

C07D491/107

C07D498/10

C07D311/20

C07D311:00

C07D235:00

C07D311:00

C07D263:00

(22) Tekemispäivä - Ingivningsdag - Filing date **19.08.1985**

(23) Saapumispäivä - Ankomstdag - Reception date **19.08.1985**

(41) Tullut julkiseksi - Blivit offentlig - Available to the public **21.02.1986**

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

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

20.08.1984 US 642008

(71) Hakija - Sökande - Applicant

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

(72) Keksijä - Uppfinnare - Inventor

1 •Urban, Frank John, Waterford, CT 06385, AMERIKAN YHDYSVALLAT, (US)

(74) Asiamies - Ombud - Agent

Kolster Oy Ab, Salmisaarenaukio 1, 00180 Helsinki

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

Menetelmä asymmetristen hydantoinien tuottamiseksi.

Förfarande för produktion av asymmetriska hydantoiner.

Menetelmä asymmetristen hydantoinien tuottamiseksi

Tämä keksintö koskee uutta ja edullista menetelmää kahden arvokkaan asymmetrisen spiro-hydantoinirengasyhdisteen valmistamiseksi. Tarkemmin määriteltynä keksintö koskee parannettua kemiallista menetelmää (4S)-6-fluori-spiro-
 5 (kromaani-4,4'-imidatsolidiini)-2',5'-dionin (sorbiniilin) ja sen (2R)-metyylijohtannaisen (2-metyylisorbiniilin) valmistamiseksi, jotka yhdisteet ovat erityisen arvokkaita lää-
 10 kekemian alalla, koska ne pystyvät tunnetusti toimimaan aldoosi-reduktaasi-inhibiittoreina ja siten tehokkaasti torjumaan eräitä kroonisia sokeritaudin komplikaatioita, kuten sokeritautikaiheja ja neuropatiaa jne. Tämän keksinnön piiriin kuuluu myös erilaisia uusia yhdisteitä, joita
 15 voidaan käyttää välituotteina tässä menetelmässä.

Aikaisemman kirjallisuuden perusteella sorbiniilista raportoi ensimmäisenä R. Sarges US-patenttijulkaisussa 4 130 714, jossa siitä käytetään nimeä D-6-fluori-spiro-
 (kromaani-4,4'-imidatsolidiini)-2',5'-dioni. Se valmistet-
 20 tiin alunperin monivaiheisella menetelmällä, joka sisälsi olennaisina vaiheina 6-fluori-4-kromanonin kondensoinnin kaliumsyanidin ja ammoniumkarbonaatin kanssa vastaavan ra-
 seemisen esiasteen muodostamiseksi ja sitä seuranneen, viimeksi mainitun DL-yhdisteen resoluution L-brusiinin
 25 avulla. Menetelmässä käytetty 6-fluori-4-kromanoni valmistettiin viime kädessä p-fluorifenolista usean vaiheen sarjalla, joka sisälsi ensimmäisenä p-fluorifenolin muuttam-
 30 30 94] esittämällä menetelmällä, jota vaihetta seurasi viimeksi mainitun välituotehapon intramolekulaarinen kondensaat-
 tio polyfosforihapon läsnä ollessa renkaan sulkeutumisen aikaansaamiseksi, jolloin muodostui haluttu kromanoniyhdiste.

35 Kokonaisvalmistusmenetelmässä tapahtuneet myöhemmät kehitykset johtivat sitten lopulta sorbiniilin valmistus-

menetelmään, joka sisälsi seuraavat vaiheet: (1) p-fluorifenoli muutettiin ensin β -(p-fluorifenoksi)propionitriiliksi käsittelemällä sitä akryylnitriilillä Triton B:n ollessa mukana; (2) nitriilivälituote muutettiin sitten β -(p-fluorifenoksi)propionihapoksi suolahapon avulla; (3) β -(p-fluorifenoksi)propionihappo kondensoitiin sitten 50°C:ssa väkevän rikkihapon läsnä ollessa, jolloin saatiin 6-fluori-4-kromanoni; (4) viimeksi mainittu yhdiste kondensoitiin tämän jälkeen kaliumsyanidin ja ammoniumkarbonaatin kanssa etanolissa tavanomaisissa Bucherer-Berg-reaktion olosuhteissa, jolloin saatiin sorbiniilin raseeminen esiaste, jota nimitetään DL-6-fluori-spiro(kromaani-4,4'-imidatsolidiini)-2',5'-dioniksi; (5) viimeksi mainittu raseeminen spiro-hydantoini hydrolysoitiin sitten natriumhydroksidin vesiliuoksella vastaavaksi spiro-aminohapoksi, jota nimitetään 4-amino-6-fluorikromaani-4-karboksyylihapoksi; (6) viimeksi mainittu happo, jota ei kyetä menetelmässä helpolla tavalla eristämään, käsiteltiin sitten in situ natrium- tai kaliumsyanaatilla (kun vesiliuoksen pH oli ensin säädetty sopivaksi) aminohapon muuttamiseksi vastaavaksi hydantoinihapoksi, jota nimitetään 6-fluori-4-ureidokromaani-4-karboksyylihapoksi; (7) viimeksi mainitulle hydantoinihapolle suoritettiin sitten resoluutio B.W. Cue, Jr:n et al. US-patenttijulkaisussa 4 435 578 esittämän menetelmän mukaisesti käsittelemällä sitä L-(-)-efedriinillä metanoli-vesiseoksessa (4S)-6-fluori-4-ureidokromaani-4-karboksyylihapon L-(-)-efedriinisulan muodostamiseksi; ja (8) viimeksi mainittu kiteinen suola muutettiin sen jälkeen sorbiniiliksi kuumentamalla diastereoisomeeriä jääetikassa halutun (4S)-6-fluori-spiro(kromaani-4,4'-imidatsolidiini)-2',5'-dionin aikaansaamiseksi.

Mitä sorbiniilin (2R)-metyylijohtannaiseen tulee, tästä yhdisteestä raportoivat ensimmäisinä K. Ueda et al. GB-hakemusjulkaisussa 2 080 304A, jossa sitä nimitettiin D-6-fluori-2-metyyli-spiro(kromaani-4,4'-imidatsolidiini)-2',5'-dioniksi. Se valmistettiin vähän samankaltaisella

menetelmällä kuin edellä mainittu R. Sargesin alkuperäinen menetelmä käyttäen lähtöaineena p-fluorifenolia ja edeten 6-fluori-2-metyyli-4-kromanonivälituotteen kautta, joka välituote valmistettiin kondensoimalla p-fluorifenoli krotonihapon kanssa polyfosforihapon ollessa mukana. Tulokseksi saatu 6-fluori-2-metyyli-4-kromanoni kondensoitiin sitten kaliumsyanidin ja ammoniumkarbonaatin kanssa tavanomaisella tavalla, jolloin saatiin lopulta DL-6-fluori-2-metyyli-spiro(kromaani-4,4'-imidatsolidiini)-2',5'-dionia haluttuna diastereoisomeerinä. Viimeksi mainitun DL-yhdisteen resoluutio kiniinimetohydroksidin vesiliuosta käyttäen tuotti sitten viimein tulokseksi halutun D-6-fluori-2-metyyli-spiro(kromaani-4,4'-imidatsolidiini)-2',5'-dionin, jonka oikeampi nimi nykyisessä nimeämisjärjestelmässä on (4S,2R)-6-fluori-2-metyyli-spiro(kromaani-4,4'-imidatsolidiini)-2',5'-dioni.

Tämä keksintö tarjoaa nyt uuden ja erityisen edullisen menetelmän (4S)-6-fluori-spiro(kromaani-4,4'-imidatsolidiini)-2',5'-dionin (sorbiniilin) ja sen (2R)-metyylijohdannaisen valmistamiseksi ainutlaatuisella reaktiosarjalla käyttäen lähtöaineena sopivaa β -(4-fluorifenoksi)alkyylihalogenidiyhdistettä, kuten oheisessa reaktiokaaviossa on esitetty. Tarkemmin määriteltynä keksinnön mukainen menetelmä sisältää seuraavat vaiheet:

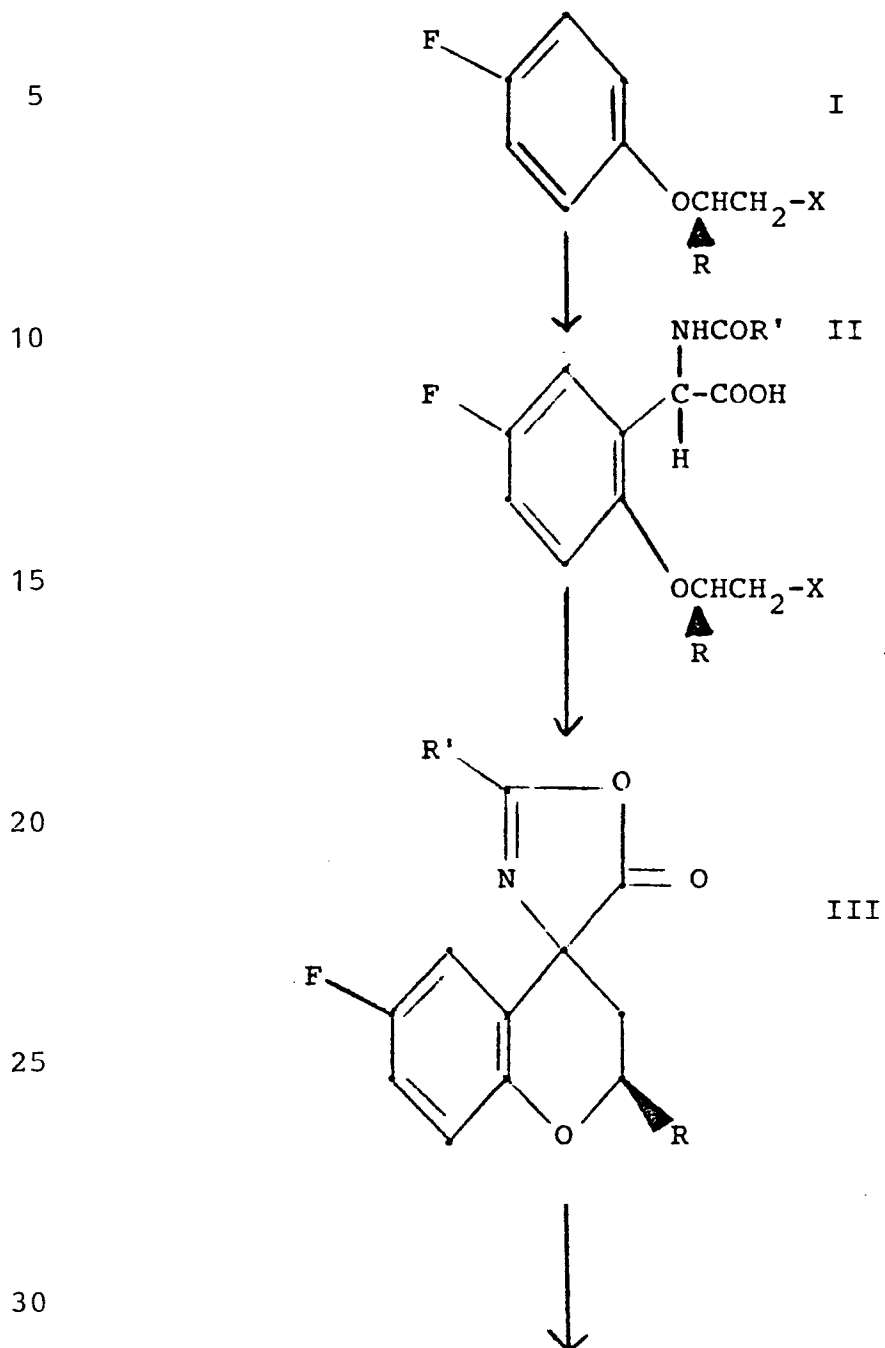
1) sopivan alemman β -(4-fluorifenoksi)alkyylihalogenidin, joka vastaa kaavaa I, jossa R on vety tai metyyli ja X on halogeeni, amidoalkylointi N-bentsoyyli- α -hydroksiglysiinillä tai N-(alempi alkanoyyli)- α -hydroksiglysiinillä, jonka kaava on R'CONHCH(OH)COOH, jossa R' on fenyyli tai 1-4 hiiliatomia sisältävä alkyyli, happamassa väliaineessa sen 2-amidoalkyylijohdannaisen, joka vastaa kaavaa II, jossa sekä R, R' että X ovat edellä määritellyjä, muodostamiseksi välituotteena;

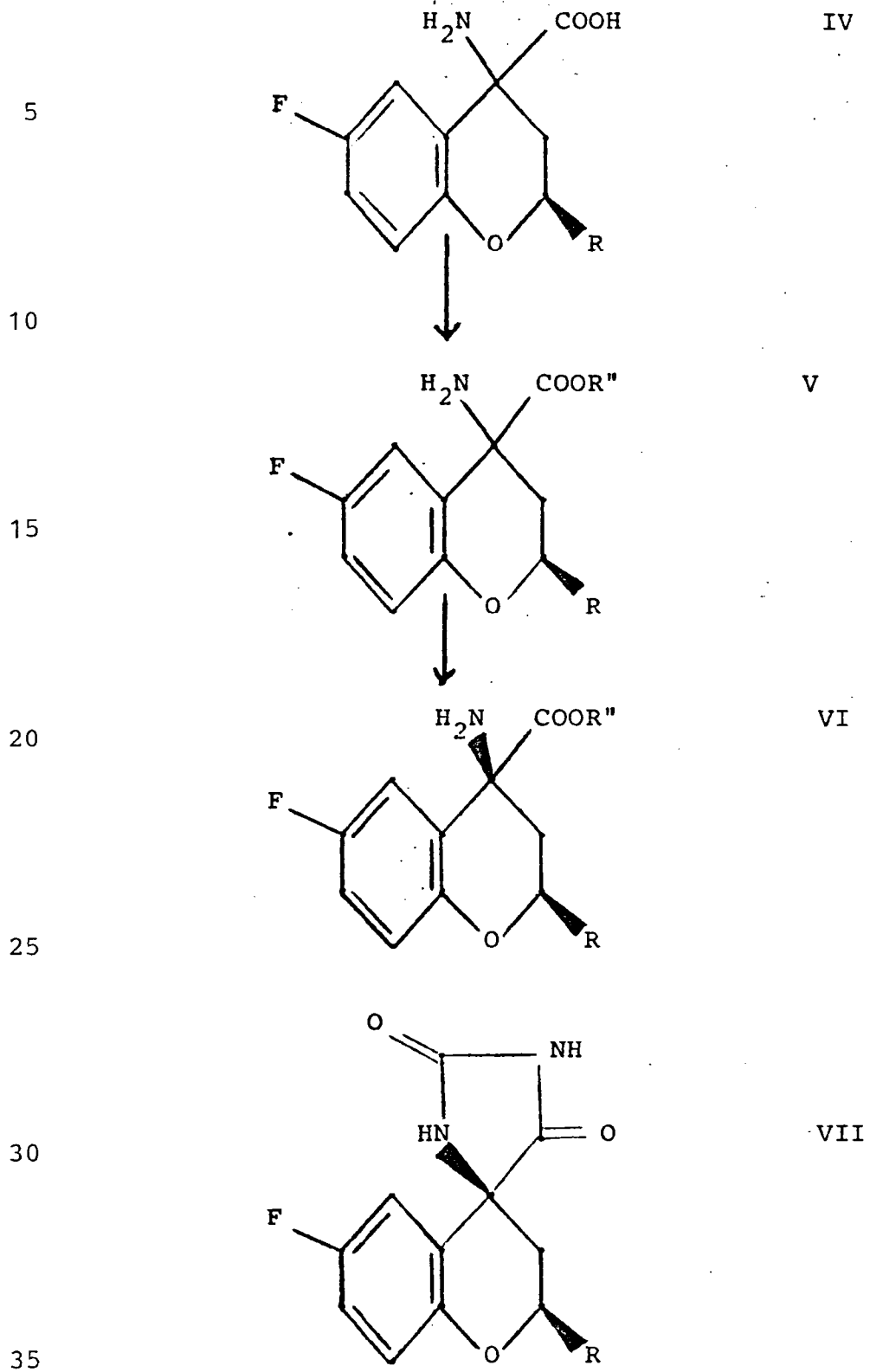
2) mainitun kaavaa II vastaavan amidoalkyylijohdannaisvälituotteen dehydratointi ja spiroalkylointi käsittelemällä sitä jollakin dehydratoivalla aineella ja emäksellä,

jolloin muodostuu haluttu spiroalkyloitu atslaktoniyhdiste, joka vastaa kaavaa III;

3) kaavaa III vastaavan 6-fluori-spiro/[kromaani-4,4'-(2'-fenylioksatsolidin-5'-onin)] tai 6-fluori-spiro/[kromaani-4,4'-(2'-alempi alkyyl)oksatsolidin-5'-onin)] käsittely korkeintaan neljä hiiliatomia sisältävän (alempi alkaani)monokarboksyylihapon ja asianmukaisen halogeenivetyhapon seoksella korotetussa lämpötilassa mainitun spirooksatsolidin-5-oniyhdisteen hydrolysoimiseksi vastaavan halutun spiro-aminohapon, joka vastaa kaavaa IV, hydrohalogeenidisuolaksi;

4) halogeenivetyhappoadditiosuolan muodossa olevan, kaavaa IV vastaavan 4-amino-6-fluorikromaani-4-karboksyylihapon tai (2R)-4-amino-6-fluori-2-metyylikromaani-4-karboksyylihapon esteröinti tionyylikloridia ja asianmukaista alempaa alkanolia käyttäen ja sitä seuraavan seoksen tekeminen emäksiseksi raseemisen metyyli- tai etyyliesteriväli tuotteen, joka vastaa kaavaa V, jossa R" on metyyli tai etyyli, muodostamiseksi;

Reaktiokaavio

Reaktiokaavio (jatkoa)

5) mainitun, kaavaa V vastaavan raseemisen esterivälituotteen resoluutio käsittelemällä sitä α -kymotrypsiinillä halutun (S)-metyyli- tai (S)-metyyliesterin, joka vastaa kaavaa VI, aikaansaamiseksi; ja

5 6) kaavaa VI vastaavan (S)-metyyli- tai (S)-etyyliesterin käsittely alkalimetallisyanidilla happamassa väliaineessa mainitun aminohappoesterin muuttamiseksi halutuksi spiro-hydantoiinirengasyhdisteeksi, joka vastaa kaavaa VII, jossa R on vety (sorbiniili) tai metyyli ((2R)-sorbiniili).

Keksinnön piiriin kuuluu myös erilaisia uusia menetelmässä käytettäviä välituotteita, kuten kaavaa III vastaavat spiro-oksatsolidin-5-oniyhdisteet ja kaavoja V ja VI vastaavat metyyli- ja etyyliesterit sekä 4-amino-6-fluori-
 15 (2R)-metyylikromaani-4-karboksylihappo (kaava IV, R = CH₃). Tyypillisiä ja edullisia, kaavaa III vastaavia spiro-oksatsolidin-5-oniyhdisteitä ovat yhdisteet, joissa R on vety tai metyyli ja R' on bentsoyyli tai asetyyli, kuten esimerkiksi
 20 6-fluori-spiro[kromaani-4,4'-(2'-fenylioksatsolidin-5'-oni)], 6-fluori-spiro[kromaani-4,4'-(2'-metyylioksatsolidin-5'-oni)] ja 6-fluori-(2R)-metyyli-spiro[kromaani-4,4'-(2'-fenylioksatsolidin-5'-oni)]. Tyypillisiä ja edullisia, kaavoja V ja VI vastaavia metyyli- ja etyyliestereitä ovat sellaiset esterit, joissa R on vety tai metyyli ja R" on
 25 metyyli tai etyyli, kuten esimerkiksi metyyli-4-amino-6-fluorikromaani-4-karboksylaatti, (S)-metyyli-4-amino-6-fluorikromaani-4-karboksylaatti, metyyli-4-amino-6-fluori-(2R)-metyylikromaani-4-karboksylaatti ja (4S,2R)-metyyli-4-amino-6-fluori-2-metyylikromaani-4-karboksylaatti.

30 Tämän keksinnön mukainen uusi kuusivaiheinen synteesimenetelmä (4S)-6-fluori-spiro(kromaani-4,4'-imidatsolidiini)-2',5'-dionin (sorbiniilin) ja sen (2R)-metyylijohdannaisen (2-metyylisorbiniilin) valmistamiseksi helposti saatavissa olevista aineista on esitetty kaaviomaisesti edellä
 35 olevan reaktiokaavion avulla.

Kuusivaiheisen synteesisimenetelmän ensimmäisessä vaiheessa asianmukaisen kaavaa I vastaavan alemman β -(4-fluorifenoksi)alkyylihalogenidiyhdisteen amidoalkylointi toteutetaan kondensoimalla mainittu yhdiste N-bentsoyyli- α -hydroksiglysiinin tai N-(alempi alkanoyyli)- α -hydroksiglysiinin, joka on määritelty edellä, kanssa happamassa väliaineessa, jolloin saadaan kaavaa II vastaava 2-amidoalkyylijohdannainen. Hapan väliaine voi olla metaanisulfonihappo, rikkihappo tai rikki- ja etikkahapon seos (esim. 10-50 % rikkihappoa etikkahapossa). Edullinen liuotin on seos, joka sisältää 98-%:ista rikkihappoa ja jääetikkaa painosuhteessa 50:50, erityisesti kustannusnäkökulmasta katsottuna otettaessa huomioon tuotteen saanto ja laatu. Reaktiolämpötila ei ole ratkaiseva, se on esimerkiksi noin 10-40°C ja käytännössä on kätevintä toteuttaa reaktio lähellä huoneen lämpötilaa (ts. noin 20°C:ssa) reaktioajan ollessa yleensä noin 2-48 tuntia. Kaavaa I vastaavan yhdisteen ja N-substituoidun glysiinin moolisuhdekaan ei ole ratkaiseva ja voi vaihdella noin suhteesta 1,2:1,0 suhteeseen 1,0:1,5, vastaavasti. Kondensaatiovaiheen päätyttyä amidoalkyylijohdannainen eristetään reaktioseoksesta helposti tavanomaisin keinoin, esimerkiksi kaatamalla reaktioseos jäiden sekaan tai jäävee-teen ja suodattamalla näin saostettu tuote siitä.

Kuusivaiheisen synteesisimenetelmän toisessa vaiheessa kaavaa II vastaavan amidoalkyylijohdannaisen dehydrotointi ja spiroalkylointi halutun spiroalkyloidun atslaktoniyhdisteen, joka vastaa kaavaa III, muodostamiseksi toteutetaan käsittelemällä kaavan II mukaista yhdistettä dehydratoivalla aineella ja emäksellä joko perätysten tai samanaikaisesti. Dehydratoiva aine on edullisesti korkeintaan neljä hiiliatomia sisältävästä (alempi alkaani)monokarboksylihaposta johdettu happoanhydridi, kuten etikkahappo- tai propionihappoanhydridi tai vastaava tai se on karbodi-imidi, kuten disykloheksyylikarbodi-imidi, N,N'-karbonyylidi-imidatsoli tai 1-sykloheksyyli-3-(2-morfolinoetyyli)karbodiimidimeto-p-tolueenisulfonaatti, tms., kun taas käytettävä

emäs on epäorgaaninen tai orgaaninen emäs ja edullisesti tertiaarinen amiini, kuten trietyyliamiini tai pyridiini, jonka tehtävänä on muuttaa atslaktonivälituote (jota ei eristetä) halutuksi spiroalkyloiduksi johdannaiseksi intramolekulaarisella alkyloinnilla (HX:n irrotessa samanaikaisesti). Kaavaa II vastaava amidoalkyylijohdannainen ja dehydratoiva aine saatetaan tavallisesti ensin kosketuksiin keskenään aproottisessa liuottimessa lämpötilassa, joka on huoneen lämpötilan ja reaktioseoksen kiehumispisteen välillä, noin 20-100°C:n lämpötilan ollessa edullinen. Edullisia aproottisia liuottimia ovat sykliset eetterit, kuten dioksaani ja tetrahydrofuraani, (alempi alkyyli)ketonit, kuten asetoni ja metyylietyyliketoni, halogenoidut hiilivedyt, kuten metyleenikloridi ja dikloorietaani, (alempi alkaani)-monokarboksyylihappojen C₁₋₄-alkyyliesterit, kuten etyyliasetaatit, (alempi alkaani)monokarboksyylihappoamidien N,N-di-C₁₋₄-alkyylijohdannaiset, kuten dimetyyliformamidi, dietyyliformamidi, dimetyyliasetamidi jne. sekä asetonitriili. Tertiaarinen amiini lisätään sitten reaktioseokseen atslaktonivälituotetta (joka muodostuu kaavaa II vastaavan yhdisteen reagoidessa dehydratoivan aineen kanssa) eristämättä käyttäen sitä edullisesti vähintään noin kaksi ekvivalenttia spiroalkyloinnin toteuttamiseksi noin 0-100°C:n lämpötilassa (edullisimmin noin 0-70°C:ssa). Reaktioaika ei ole ratkaiseva ja voi vaihdella noin 0,5 tunnista noin 24 tuntiin. Käytettäessä alussa dehydratoinnissa liuottimena poolitonta liuotinta, kuten tetrahydrofuraania tai metyleenikloridia, on toivottavaa käyttää vähintään yhtä suurta määrää alempaa N,N-dialkyylialkaanihappoamidiliuotinta, kuin mikä on tertiaarisen amiinireagenssin määrä, intramolekulaarisen alkyloinnin kokonaisnopeuden parantamiseksi. Kaavaa II vastaavan yhdisteen ja dehydratoivan aineen moolisuhde ei ole ratkaiseva, mutta on toivottavaa käyttää dehydratoivaa ainetta ylimäärin lähtöaineeseen nähden, edullisesti 0,5 kertaista mooliylimäärää mainittua reagenssia. Dehydratointi-spiroalkylointireaktion päätyttyä haluttu

kaavaa III vastaava spiroalkyloitu atslaktoniyhdiste saadaan helposti talteen reaktioseoksesta millä tahansa monista tavanomaisista keinoista, esimerkiksi suodattamalla reaktioseos ensin tertiaarisen amiinin muodostaman hydro-

5 halogenidisivutuotteen poistamiseksi ja väkevöimällä saatava suodos sitten alipaineessa, minkä jälkeen suoritetaan tarvittaessa lisäpuhdistus jäljempänä tämän selitysoosan kokeellisessa osassa annetuissa esimerkeissä esitetyllä tavalla.

10 Eräässä tämän keksinnön mukaisen menetelmän edellä kuvatun toisen vaiheen edullisessa suoritustavassa amidoalkyylijohtannainen, joka vastaa kaavaa II, jossa X on kloori, bromi tai jodi ja dehydratoiva aine, joka on edullisesti etikkahappoanhydridi, käsitellään huoneen lämpötilassa kahdella ekvivalentilla tertiaarista amiinia. Tässä

15 erikoistapauksessa tertiaarinen amiini, joka on edullisesti trietyyliamiini, katalysoi sekä dehydrataatiota atslaktoniksi että halogeenin korvaamista. Lievästi eksotermisessä reaktiossa haluttua tuotetta muodostuu erittäin hyvällä

20 saannolla alle tunnissa ilman kuumentamista ja se eristetään sen jälkeen helposti reaktioseoksesta, luontevimmin liuotinuutolla.

Eräässä toisessa menetelmän toisen vaiheen suoritustavassa amidoalkyylijohtannainen, joka vastaa kaavaa

25 II, jossa X on bromi tai jodi, käsitellään yhdellä ekvivalentilla happoanhydridiä ja kahdella ekvivalentilla epäorgaanista emästä, kuten alkalimetallikarbonaattia (esim. kaliumkarbonaattia), (alempi alkyyl)ketoniliuottimessa, kuten asetonissa ja huoneen lämpötilassa. Tässä erikoistapauksessa reaktio tapahtuu siististi muutaman tunnin aikana, ilman että kuumentamista tarvitaan. Haluttu kaavaa III

30 vastaava spiroalkyloitu atslaktoniyhdiste eristetään sitten reaktioseoksesta poistamalla seoksesta ensin kiinteät sivutuotteet imusuodattamalla ja haihduttamalla sen jälkeen

35 edellä mainittu orgaaninen liuotin seoksesta.

Tässä yhteydessä on huomattava, että kummassakin edullisessa suoritusmuodossa saavutetaan erittäin hyvät halutun tuotteen saannot (esim. 75-95 %) hyvin lieviä olosuhteita käyttäen, joka seikka on todella epätavallista ja yllättävää, kun kysymyksessä on kvaternaarin hiili-hiili-
 5 sidoksen muodostaminen melko inaktiivista alkylointiainetta käyttäen.

Tämän keksinnön mukaisen synteetiketjun kolmas vaihe käsittää kaavaa III vastaavan 6-fluori-spiro[kromaani-4,4'-(2'-fenyylioksatsolidin-5'-onin)] tai 6-fluori-spiro[kromaani-4,4'-(2-(alempi alkyyli)oksatsolidin-5'-onin)] hydrolysoinnin vastaavaksi 4-amino-6-fluorikromaani-4-karboksyylihapoksi tai sen (2R)-metyyli johdannaiseksi, joka vastaa kaavaa IV, kummankin saatavan hapon ollessa halogeenivetyhappoadditiosuolansa muodossa. Tämä vaihe toteutetaan saattamalla kaavaa III vastaava yhdiste kosketuksiin korkeintaan neljä hiiliatomia sisältävän (alempi alkaani)monokarboksyylihapon ja asianmukaisen halogeenivetyhapon seoksen kanssa korotetussa lämpötilassa, edullisesti kuumentamalla niitä reaktioseoksen kiehumislämpötilassa. Tämä on luontevin tapa toteuttaa kaavan III mukainen hydrolyysi vastaavaksi halutun spiro-aminohapon, jolla on kaava IV, hydrohalogeenidisuolaksi. Edullinen alkaanihappo on muurahaishappo, kun taas edullinen halogeenivetyhappo on väkevä suolahappo.
 15 Yleensä alkaanihappo-halogeenivetyhapposeoksen koostumus on sellainen, että alkaanihapon ja halogeenivetyhapon tilavuussuhde on noin 3:1 - 1:1, vastaavasti. Reaktioaika ei ole ratkaiseva ja vaadittava reaktioaika vaihtelee noin kahdesta tunnista noin kuuteen tuntiin refluksointilämpötilassa, jota seuraa haluttaessa lisäsekoitusjakso huoneen lämpötilassa. Tämän vaiheen päätyttyä haluttu 4-amino-6-fluorikromaani-4-karboksyylihappo tai sen (2R)-metyyli johdannainen eristetään helposti reaktioseoksesta hydrohalogeenidisuolanaan millä tahansa monista tavanomaisista keinoista, esimerkiksi (1) lisäämällä reaktioseokseen vettä,
 25
 30
 35 uuttamalla seos metyleenikloridilla ja suodattamalla ja

sen jälkeen haihduttamalla säästetty vesikerros; tai (2) haihduttamalla reaktioseos ensin ja trituroimalla jäännöstä asetonin tai vastaavan kanssa.

Tämän keksinnön mukaisen kokonaissynteesimenetelmän
5 neljännessä vaiheessa on kysymyksessä kaavaa IV vastaavan
4-amino-6-fluorikromaani-4-karboksyylihapon tai (2R)-4-ami-
no-6-fluori-2-metyylikromaani-4-karboksyylihapon (jotka
kumpikin ovat halogeenivetyhappoadditiosuolan muodossa)
muuttamisesta vastaavaksi metyyli- tai etyyliesteriksi, jo-
10 ka vastaa kaavaa V (jossa R" on metyyli tai etyyli). Tämä
vaihe on helppo toteuttaa millä tahansa tavanomaisella es-
teröintitekniikalla, edullisimmin antamalla hapon reagoida
tionyylikloridin ja halutun sopivan alemman alkanolin kans-
sa tavanomaista menettelytapaa (ks. esimerkiksi L.F. Fieser
15 ja M. Fieser, *Reagents for Organic Synthesis*, osa 1, John
Wiley & Sons, Inc., New York, N.Y., 1967, s. 1160) noudat-
taen. Hapon annetaan reagoida tionyylikloridin kanssa alka-
noliväliaineessa (esim. metanolissa tai etanolissa) noin
-15 - +10°C:n lämpötilassa vastaavan happokloridin muodos-
20 tamiseksi in situ ja viimeksi mainittua välituotetta kuu-
mennetaan sitten lämpötilassa, joka on 50°C:n ja reaktio-
seoksen kiehumispisteen välillä, happokloridin muuttamiseksi
halutuksi esteriksi. Vaikka aika ei tavallisesti ole
ratkaiseva tekijä tässä reaktiossa, vähintään noin tunnin
25 pituista aikaa pidetään toivottavana, mutta tämä luonnol-
lisesti vaihtelee käytettävän reaktiolämpötilan mukaan. Tä-
män vaiheen päätyttyä saatu raseeminen esteri eristetään
helposti reaktioseoksesta tavanomaisella tavalla, esimer-
kiksi väkevöimällä seos ensin alipaineessa ylimääräisen al-
30 kanolin ja muiden haihtuvien aineosien poistamiseksi ja tri-
turoimalla sen jälkeen jäännöstä poolittoman liuottimen, ku-
ten dietyylieetterin kanssa. Näin eristetty spiro-aminohap-
poesteri (V) on halogeenivetyhappoadditiosuolansa muodossa
ja vaatii jatkokäsittelyn emäksellä tavanomaisella tavalla
35 vastaavan vapaan raseemisen spiro-aminohappometyyli- tai
-etyyliesterin (ts. ei suolan), joka vastaa kaavaa V,

aikaansaamiseksi. Tällä tavalla kaavaa IV vastaavan 4-amino-6-fluorikromaani-4-karboksyylihapon halogeenivetyhappoadditiosuola muutetaan lopuksi happokloridivälituotteensa kautta metyyli-4-amino-6-fluorikromaani-4-karboksylaatiksi, joka vastaa kaavaa V. Vaihtoehtoisesti kaavaa V vastaavan esterin halogeenivetyhappoadditiosuolaa voidaan käyttää sellaisenaan, ilman että minkäänlainen lisäkäsittely on välttämätön, menetelmän seuraavassa vaiheessa.

Tämän keksinnön mukaisen kuusivaiheisen synteesisinetelmän viides vaihe käsittää kaavaa V vastaavan raseemisen esterivälituotteen resoluution käsittelemällä mainittua välituotetta α -kymotrypsiinillä halutun kaavaa VI vastaavan (S)-metyyli- tai (S)-etyyliesterin aikaansaamiseksi. Tämä nimenomainen vaihe toteutetaan helposti käsittelemällä mainittua raseemista esteriä lievästi happamassa vesiliuoksessa (pH noin 5) edellä mainitulla proteaasientsyymillä, jolloin entsyymi hydrolysoi selektiivisesti (R)-esterin vastaavaksi hapoksi, kun taas (S)-esteri säilyy suureksi osaksi koskemattomana. Vaikka α -kymotrypsiinin ja muiden vastaavien proteaasien käyttö α -aminohappoestereiden selektiiviseen hydrolysointiin on tunnettua [ks. esimerkiksi J. Bryan Jones ja J.F. Beck teoksessa *Techniques of Chemistry, osa X (Applications of Biochemical Systems in Organic Chemistry)*, toim. Jones, Sih ja Perlman, John Siley & Sons, New York, N.Y., 1970, luku 47, tämä vaihe edustaa ensimmäistä tunnettua spiro-aminohappoesterin resoluutiotausta. Resoluutio toteutetaan laimeassa natriumkloridin vesiliuoksessa tai alkoholissa (so. alemmassa alkanolissa, joka sisältää korkeintaan neljä hiiliatomia), jonka pH pidetään lähellä arvoa 5,0 pH:n säätölaitteen avulla, käyttäen resoluution aikaansaavana ainoana kaupallisesti saatavissa olevaa α -kymotrypsiiniä. Resoluution aikaansaavana aineena käytettävän α -kymotrypsiinin määrä ei ole ratkaiseva, koska sitä tarvitsee ainoastaan olla mukana riittävästi stereospesifisen hydrolyysin katalysoimiseksi, mutta sitä on edullisinta käyttää vähintään noin 5 paino-%

lähtöaineena olevan raseemisen esterisubstraatin määrästä parhaiden mahdollisten tulosten saavuttamiseksi. Vaikka aika ja lämpötila eivät ole resoluutiovaiheessa ratkaisevia tekijöitä, stereoselektiivinen hydrolyysi toteutetaan tavallisesti ympäristön lämpötilassa (esim. 20-25°C:ssa) hydrolysointiajan ollessa sellainen, että pH:n säätölaitteen kautta tapahtuvaa emäksen kulutusta ei enää havaita. Tämän vaiheen päätyttyä haluttu (S)-metyyli- tai (S)-etyyliesteri eristetään helposti vettä sisältävästä reaktioseoksesta sää-
 5 tämällä pH ensin suunnilleen arvoon 1,5 - 2,0 ja uuttamalla seos sitten veteen sekoittumattomalla orgaanisella liuottimella, kuten etyyliasetaatilla, minkä jälkeen säästetyn vesifaasin pH säädetään uudelleen suunnilleen arvoon 10 ja seos uutetaan taas edellä mainitulla orgaanisella liuottimella halutun tuotteen eristämiseksi. Tällä tavalla metyyli-4-amino-6-fluorikromaani-4-karboksylaatti, joka vastaa kaavaa V (jossa R on vety), muutetaan (S)-metyyli-4-amino-6-fluorikromaani-4-karboksylaatiksi, joka vastaa kaavaa VI ja joka on sorbiniilin esiaste. Vastaavalla tavalla metyyli-4-amino-6-fluori-(2R)-metyylikromaani-4-karboksylaatti, joka vastaa kaavaa V (jossa R on CH₃), muutetaan (4S,2R)-metyyli-4-amino-6-fluori-2-metyylikromaani-4-karboksylaatiksi, joka vastaa kaavaa VI ja joka on (2R)-metyylisorbiniilin esiaste.

25 Tämän keksinnön mukaisen monivaiheisen menetelmän kuudes ja viimeinen vaihe käsittää kaavaa VI vastaavan (S)-metyyli-4-amino-6-fluorikromaani-4-karboksylaatin tai (4S,2R)-metyyli-4-amino-6-fluori-2-metyylikromaani-4-karboksylaatin muuttamisen vastaavaksi spiro-hydantoiinirengasyhdisteeksi, joka vastaa kaavaa VII (jossa R on vastaavasti vety tai metyyli). Tämä vaihe on helppo toteuttaa saattamalla kaavaa VI vastaava (S)-metyyli- tai (S)-etyyliesteri kosketukseen alkalimetallisyyanaatin kanssa happamassa väliaineessa mainitun aminohappoesterin muuttamiseksi halutuksi spiro-hydantoiinirengasyhdisteeksi, joka vastaa kaavaa VII [jossa R on vety (sorbiniili) tai metyyli ((2R)-metyy-

lisorbiniili)⁷. Tämä viimeinen muuttamisvaihe toteutetaan käsittelemällä kaavaa VI vastaavaa esterä alkalimetallisyanaatilla, kuten natrium- tai kaliumsyanaatilla, jota käytetään ylimäärin, happamassa väliaineessa, joka on edullisesti korkeintaan neljä hiiliatomia sisältävä (alempi alkaani)monokarboksyylihappo, kuten jääetikka, noin 20-120°C:n lämpötilassa, kunnes edellä mainitun, kaavaa VII vastaavan spiro-hydantoiinirengasyhdisteen muodostuminen on suurin piirtein täydellistä. Vaikka aika ei ole ratkaiseva tekijä kokonaiskonvertointivaiheessa, useimmiten on edullista toteuttaa reaktion alkuosa huoneen lämpötilassa (esim. noin 20°C:ssa) sen kestoajan ollessa vähintään noin 16 tuntia ja päättää reaktio sitten korkeammassa lämpötilassa (esim. noin 100-120°C:ssa) tämän päätösvaiheen kestoajan ollessa noin 2-5 tuntia. Tällä tavalla aminohappoesteri, jolle on suoritettu resoluutio, muutetaan ensin in situ vastaavaksi 4-ureidijohdannaiseksi, joka on huoneen lämpötilassa toteutettavan ensimmäisen reaktion tuote. Tätä viimeksi mainittua tuotetta ei eristetä sellaisenaan, mutta se havaitaan ohutkerroskromatografian (TLC) ja suurpainenestekromatografian (HPLC) avulla samoin kuin vähän hydantoiinilopputuotetta, jota muodostuu hitaasti huoneen lämpötilassa. Kun aminohappoesteri on muuttunut täydellisesti ureidosteriksi, kuumentaminen korkeammassa lämpötilassa mahdollistaa sitten spiro-hydantoiiniyhdisteen muodostumiseen johtavan renkaan sulkeutumisen tapahtumisen (so. etenemisen loppuun asti) nopeasti. Kuten edellä on mainittu, edullinen alkalimetallisyanaatti tähän konvertointiin on natrium- tai kaliumsyanaatti ja sitä tarvitsee olla mukana ainoastaan ekvivalenttinen moolimäärä kaavaa VI vastaavaan lähtöaine-esteriin nähden, mutta on toivottavaa käyttää sitä ylimäärin, edullisesti vähintään yksi mooliekvivalentti ylimäärin. Tämän vaiheen päätyttyä haluttu spirohydantoiinilopputuote eristetään reaktioseoksesta helposti tavanomaisin keinoin, esimerkiksi väkevöimällä reaktioseos ensin alipaineessa ja lisäämällä sitten vettä tuotteen saostamiseksi konsentraa-

tista tai käsittelemällä konsentraatti veteen sekoittumattomalla orgaanisella liuottimella, kuten etyyliasetaatilla, jonka jälkeen syntynyt orgaaninen liuos puhdistetaan ja siitä poistetaan sitten orgaaninen liuotin jne. Tällä tavalla (S)-metyyli-4-amino-6-fluorikromaani-4-karboksylaatti, joka vastaa kaavaa VI (jossa R on vety), muutetaan (S)-metyyli-6-fluori-4-ureidokromaani-4-karboksylaatin kautta kaavaa VII vastaavaksi (4S)-6-fluori-spiro(kromaani-4,4'-imidatsolidiini)-2',5'-dioniksi, joka on sorbiniili, kun taas (4S,2R)-metyyli-4-amino-6-fluori-2-metyylikromaani-4-karboksylaatti, joka vastaa kaavaa VI (jossa R on CH₃), muutetaan (4S,2R)-metyyli-6-fluori-2-metyyli-4-ureidokromaani-4-karboksylaatin kautta kaavaa VII vastaavaksi (4S,2R)-6-fluori-2-metyyli-spiro(kromaani-4,4'-imidatsolidiini)-2',5'-dioniksi, joka on (2R)-metyylisorbiniili.

Vaihtoehtoisesti kaavaa IV vastaava spiro-aminohappohydrohalogenidi voidaan muuttaa halutuksi, kaavaa VII vastaavaksi spiro-hydantoiinirengasyhdisteeksi tunnetulla tavalla, joka käsittää kolme reaktiovaihetta. Tarkemmin määriteltynä tämä vaihtoehtoinen tie käsittää spiro-aminohappohydrohalogenidin käsittelyn alkalimetallisynaatilla vedessä vastaavan 4-ureidohdannaisen muodostamiseksi, jota seuraa viimeksi mainitun raseemisen välituotteen resoluutio joko D-(+)-(1-fenyylieetyyli)amiini- tai L-(-)-efedriinisuošana, jolloin saadaan haluttu diastereoisomeerinen suola, joka sitten syklisoidaan lopulliseksi tuotteeksi jääetikassa kuumentamalla. Tätä menetelmää kuvataan myös tämän selitysosan esimerkeissä 32-37 (4S,2R)-6-fluori-2-metyyli-spiro(kromaani-4,4'-imidatsolidiini)-2',5'-dionin (so. (2R)-metyylisorbiniilin) uudenlaisen, tätä nimenomais-ta tietä käyttäen tapahtuvan syntetisoinnin valaisemiseksi. Kaikki tähän nimenomaiseen vaihtoehtoiseen (2R)-metyylisorbiniilin valmistustiehen sisältyvät välituotteet, ts. 4-amino-6-fluori-(2R)-metyylikromaani-4-karboksylihappo, 6-fluori-(2R)-metyyli-4-ureidokromaani-4-karboksylihappo ja (4S,2R)-6-fluori-2-metyyli-4-ureidokromaani-4-karboksy-

lihapon D-(+)-(1-fenyylietyyli)amiini- ja L-(-)-efedriini-suola, ovat uusia yhdisteitä.

Tämän keksinnön mukaisen kuusivaiheisen synteesisimenetelmän ensimmäiseen vaiheeseen tarvittavat perimmäiset
 5 lähtöaineet, ts. alemmat β -(4-fluorifenoksi)alkyylihalogenidit, jotka vastaavat kaavaa I, jossa R on vety tai metyyli ja X on halogeeni ja N-asyyli- α -hydroksiglysiinit, joiden kaava on R'CONHCH(OH)COOH, jossa R' on fenyyli tai 1-4 hiiliatomia sisältävä alkyyli, ovat tunnettuja, kaupan ole-
 10 via tai kirjallisuudessa esitetyin menetelmin aikaansaata-
 vissa olevia yhdisteitä tai alan asiantuntijat voivat syntetisoida ne helposti käyttäen lähtöaineina tavallisia kemiallisia reagensseja ja käyttäen tavanomaisia orgaanisen synteessin menetelmiä. Tätä koskevia yksityiskohtia annetaan
 15 välittömästi seuraavassa kokeellisessa osassa esitetyissä valmistuksissa A-G, jotka on esitetty tämän keksinnön tarkoituksia varten.

Tämän keksinnön mukaisen menetelmän, jota on kuvattu edellä, tarjoamat edut ovat moninaisia: esimerkiksi väl-
 20 tetään erittäin myrkyllisen brusiinin samoin kuin suurten liuotinmäärien käyttö; reaktiovaiheiden kokonaismäärä vähenee kahdeksasta kuuteen, mikä säästää aikaa ja kustannuksia; tämän menetelmän dehydratointi-spiroalkylointivaiheessa saavutettavat saannot ovat erittäin korkeaa suuruusluok-
 25 kaa; koko menetelmässä ei käytetä akryylnitriiliä eikä kaliumsyanidia, jotka kumpikin vaativat erityisiä käsittelyolosuhteita; menetelmän vaihe (3) mahdollistaa halutun kaavaa IV vastaavan spiro-aminohapon helpon eristämisen, mikä puolestaan tekee mahdolliseksi vastaavan metyyliesterin entsyymaattisen resoluution; ja (2R)-metyylisorbiniilin
 30 (kaava VII, R = CH₃) valmistuksessa 2-asetassa olevan substituentin absoluuttinen konfiguraatio on selvästi todistettu, koska prosessi ei kulje C-2-rasemaatin kautta, vaan alkaa mieluummin vastaavasta rakennekaavan I mukaisesta lähtö-
 35 töaineesta (joka on alunperin luonnonmukaisen (S)-etyylilaktaatin johdannainen).

Valmistus A

2-(4'-fluorifenoksi)etylibromidi valmistettiin yhdessä vaiheessa p-fluorifenolista ja 1,2-dibromietaanista C.S. Marvellin et al. kirjallisuudessa fenoksietylibromidille esittämän standardimenetelmän mukaisesti (ks. C.S. Marvel et al., Organic Synthesis Collective Vol. I, toim. H. Gilman ja A.H. Blatt, Wiley & Sons, Inc., New York, N.Y., 1944, s. 436). Tässä erikoistapauksessa lähtöaineena käytettiin fenolin sijasta p-fluorifenolia. Näin saatu puhdas
 10 lopputuote, ts. 2-(4'-fluorifenoksi)etylibromidi eli 4-(2'-bromietoksi)fluoribentseeni (saanto 86 %), oli väritön kiinteä aine, joka sulii 58-60°C:ssa, ja se karakterisoitiin lähemmin ydinmagneettinen resonanssi -spektroskopiatietojen ja alkuaineanalyysin avulla: NMR (CDCl₃): δ 7,1 (m, 4, aromaattinen CH), 4,3 (t, 2, OCH₂-), 3,7 (t, 2, BrCH₂-).

Alkuaineanalyysi yhdisteelle C₈H₈BrFO:

Laskettu: C 43,84 H 3,65

Saatu: C 44,03 H 3,70

Valmistus B

20 Valmistuksessa A kuvattu menettely toistettiin sillä poikkeuksella, että 1,2-dibromietaanin sijasta reagenssina käytettiin 1,2-dikloorietaania moolisuhteiden säilyessä samoina kuin edellä. Tässä erikoistapauksessa saatu vastaava lopputuote oli 2-(4'-fluorifenoksi)etyylikloridi eli
 25 4-(2'-kloorietoksi)fluoribentseeni (saanto 66 %), väritön öljy, joka karakterisoitiin lähemmin seuraavien NMR-tietojen avulla: NMR (CDCl₃): δ 7,0 (m, 4), 4,2 (t, 2), 3,8 (t, 2).

Valmistus C

30 Liuokseen, joka sisälsi trifenyylifosfiinia (139 g, 0,53 mol) bentseenissä (1,5 l), lisättiin jodia (134,5 g, 0,53 mol) kuudessa erässä. Tulokseksi saatua seosta sekoitettiin sitten kaksi tuntia ympäristön lämpötilassa, jonka jälkeen siihen lisättiin pyridiiniä (79 ml, 0,98 mol) ja
 35 sitten liuos, joka sisälsi 2-(4'-fluorifenoksi)etanolia (50 g, 0,32 mol) bentseeniin (250 ml) liuotettuna ja joka

oli valmistettu US-patenttijulkaisussa 4 341 905 kuvatulla tavalla. Tulokseksi saatua seosta sekoitettiin sitten 18 tuntia huoneen lämpötilassa (noin 20°C:ssa), jonka jälkeen se laimennettiin metanolilla (200 ml). Tässä vaiheessa jo muodostunut kiintoaine erotettiin imusuodattamalla ja suodos pestiin sitten perätysten tuoreilla erillä vettä (500 ml), 10-%:ista natriumvetysulfiitin vesiliuosta (500 ml), vettä (500 ml), 1 N suolahappoa (2 x 500 ml) ja kylläistä NaCl-liuosta (200 ml). Tämän vaiheen päätyttyä bentseeniliuotin poistettiin haihduttamalla alipaineessa ja jäännökseen lisättiin heksaania, jolloin saatiin lopulta 78 g (92 %) puhdasta 2-(4'-fluorifenoksi)etyylijodidia eli 4-(2'-jodietoksi)fluoribentseeniä valkoisena kiinteänä aineena, sp. 41-43°C. NMR (CDCl₃): δ 7,0 (m, 4), 4,2 (t, 2), 3,4 (t, 2).

Valmistus D

Liuokseen, joka sisälsi p-fluorifenolia (7,5 g, 0,067 mol), (S)-etyylilaktaattia (7,9 g, 0,067 mol) ja trifenyylifosfiinia (18,75 g, 0,067 mol) tetrahydrofuraaniin (100 ml) liuotettuna ja jota sekoitettiin, lisättiin pisaroiittain viiden minuutin aikana liuos, joka sisälsi dietyyliatsodikarboksylaattia (12,5 g, 0,067 mol) tetrahydrofuraaniin (50 ml) liuotettuna. Tulokseksi saatua reaktioliuosta sekoitettiin sitten huoneen lämpötilassa (noin 20°C:ssa) 18 tuntia. Tässä vaiheessa tetrahydrofuraani poistettiin haihduttamalla alipaineessa ja jäännökseen lisättiin heksaania (150 ml) kiintoaineiden saostamiseksi. Sakka erotettiin suodattamalla, pestiin heksaanilla ja heitettiin pois. Saatua suodos pestiin sen jälkeen 1 N natriumhydroksidin vesiliuoksella (2 x 50 ml), vedellä (50 ml) ja kylläisellä NaCl-liuoksella (50 ml), jonka jälkeen se kuivattiin vedettömällä magnesiumsulfaatilla. Sen jälkeen kun kuivausaine oli poistettu suodattamalla ja liuottimet haihduttamalla alipaineessa, saatiin öljy, joka tislattiin alipaineessa, jolloin saatiin lopulta 10,2 g (92 %) puhdasta (R)-etyyli-2-(4'-fluorifenoksi)propionaattia, kp. 90-92°C/0,7 mmHg;

$[\alpha]_D^{25} = +37,4^\circ$ ($c = 2,148$, CHCl_3). IR (CHCl_3): 1748 ($\text{C}=\text{O}$) cm^{-1} . NMR (CDCl_3): δ 7,0 (m, 4, aromaattinen CH), 4,8 (q, 1), 4,3 (q, 2), 1,6 (d, 3), 1,3 (t, 3).

Alkuaineanalyysi yhdisteelle $\text{C}_{11}\text{H}_{13}\text{FO}_3$:

5 Laskettu: C 62,26 H 6,13

Saatu: C 62,25 H 6,22

Valmistus E

Suspensioon, joka sisälsi litiumalumiinihydridiä (3,8 g, 0,1 mol) vedettömässä tetrahydrofuraanissa (150 ml),
 10 lisättiin pisaroittain valmistuksessa D kuvatulla tavalla valmistettua (R)-etyyli-2-(4'-fluorifenoksi)propionaattia (27,3 g, 0,129 mol) vedettömässä tetrahydrofuraanissa (100 ml). Tulokseksi saatua reaktioseosta sekoitettiin sitten lisäyksen päätyttyä kolme tuntia. Seokseen, jota sekoitettiin,
 15 lisättiin sitten varovasti pisaroittain 10-%:ista tetrahydrofuraanin vesiseosta (30 ml), kylläistä natriumsulfaatin vesiliuosta (8 ml) ja lopuksi kiinteää natriumsulfaattia (5 g). Reaktioseosta sekoitettiin sitten yön yli (noin 16 tuntia) huoneen lämpötilassa (noin 20°C :ssa) sen
 20 varmistamiseksi, että ylimääräinen hydridi reagoi loppuun. Sen jälkeen muodostunut kiintoaine suodatettiin ja pestiin kuumalla tetrahydrofuraanilla (2 x 75 ml). Yhdistetyt suodos ja pesuliuokset haihdutettiin sen jälkeen alipaineessa tetrahydrofuraanin poistamiseksi ja näin saatu öljymäinen
 25 jäännös liuotettiin sitten metyleenikloridiin (150 ml), jonka jälkeen liuos kuivattiin vedettömällä magnesiumsulfaattilla. Sen jälkeen kun kuivausaine oli poistettu suodattamalla ja liuotin haihduttamalla alipaineessa, saatiin öljy, joka tislattiin alipaineessa, jolloin saatiin lopulta 20,3 g
 30 (94 %) puhdasta (R)-2-(4'-fluorifenoksi)propanolia, kp. 85-95 $^\circ\text{C}$ /0,6 mmHg; $[\alpha]_D^{25} = -33,0^\circ$ ($c = 2,125$, MeOH). NMR (CDCl_3): δ 7,1 (m, 4), 4,4 (m, 1), 3,8 (d, 2), 3,0 (leveäs, OH), 1,3 (d, 3).

Valmistus F

35 Liuokseen, joka sisälsi valmistuksessa E kuvatulla tavalla valmistettua (R)-2-(4'-fluorifenoksi)propanolia

(20 g, 0,0118 mol) ja trifenyylifosfiinia (32,4 g, 0,124 mol) liuotettuna dimetyyliformamidiin (75 ml), lisättiin pisaroittain bromia (19,8 g, 0,124 mol) pitäen lämpötila samalla 25°C:n alapuolella jäähauteen avulla. Reaktioseosta
 5 sekoitettiin sitten huoneen lämpötilassa (noin 20°C:ssa) 18 tuntia. Tämän jälkeen tulokseksi saatu liuos laimennettiin etyyliasetaatilla (500 ml) ja pestiin sitten vedellä (3 x 200 ml), kylläisellä natriumvetykarbonaatin vesiliuoksella (150 ml), vedellä (150 ml) ja kylläisellä NaCl-liuoksella (75 ml). Pesty etyyliasetaattiliuos kuivattiin sitten
 10 vedettömällä magnesiumsulfaatilla ja suodatettiin ja tulokseksi saatu suodos väkevöitiin sen jälkeen alipaineessa, jolloin saatiin liete, joka laimennettiin heksaanilla (250 ml) ja jota sekoitettiin puoli tuntia. Tässä vaiheessa
 15 muodostunut sakka poistettiin suodattamalla ja heksaanisuodos haihdutettiin sen jälkeen alennetussa paineessa, jolloin saatiin öljy, joka tislattiin sitten alipaineessa, jolloin saatiin lopulta 22,16 g (80 %) puhdasta (R)-1-bromi-2-(4'-fluorifenoksi)propania, kp. 83-85°C/0,15 mmHg;
 20 $[\alpha]_D^{25} = -10,2^\circ$ (c = 2,258, MeOH). IR (CDCl₃): 2956 (w), 2922 (w), 1726 (m), 1495 (m) cm⁻¹. NMR (CDCl₃): δ 7,1 (m, 4), 4,5 (m, 1), 3,5 (m, 2), 1,4 (d, 3). Massaspektri (m/e): 233/231 (M⁺), 112 (pohjapiikki, p-fluorifenoli).

Alkuaineanalyysi yhdisteelle C₉H₁₀BrFO:

25 Laskettu: C 46,35 H 4,29

Saatu: C 46,36 H 4,26

Valmistus G

Asetamidi (6 g, 0,1 mol) glyoksyylihappohydraatti (9 g, 0,12 mol) liuotettiin asetoniin (100 ml) ja liuosta
 30 sekoitettiin huoneen lämpötilassa (noin 20°C:ssa) yön yli (16 tuntia). Sen jälkeen asetoni poistettiin alipainehaihdutuksella, jolloin saatiin väritön öljy, joka ei kiteytynyt. Raakatuote (saanto 4,7 g) koostui N-asetyyli- α -hydroksiglysiinin (puhdas monohydraatti sulaa 57°C:ssa julkaisun
 35 Bull. Soc. Chim. Gr. II 1978, 148 mukaan) ja asetamidin seos NMR-analyysin mukaan ja sitä käytettiin välituotteena,

ilman että lisäpuhdistus oli tarpeen. NMR (DMSO- d_6): δ 8,6 (d, 1, NH), 5,4 (d, 1, -CH), 6,7 (H₂O), 2,8 (2 x s), 2,0 (s, 3).

Esimerkki 1

5 Valmistuksessa A kuvatulla tavalla valmistettu 4-(2'-bromietoksi)fluoribentseeni lisättiin hitaasti kylmään metaanisulfonihappoon (620 ml) sekoittaen samalla mekaanisesti. Tulokseksi saadun liuoksen lämpötila pidettiin 15°C:n alapuolella, samalla kun siihen lisättiin useassa erässä
 10 20 minuutin aikana N-bentsoyyli- α -hydroksiglysiiniä (156 g, 0,8 mol), jota on saatavissa yhtiöltä Aldrich Chemical Co, Inc., Milwaukee, Wisconsin, α -hydroksihippuurihappona. Syntyneen liuoksen annettiin sitten lämmitä hitaasti huoneen lämpötilaan (noin 20°C:seen), jonka jälkeen sitä sekoitettiin ympäristön lämpötilassa 40 tuntia. Näin saatu viskoosi
 15 liuos kaadettiin sitten jäiden sekaan (noin 1 l) sekoittaen samalla, jolloin raakatuote saostui keltaisena kiinteänä aineena. Tämä aine kerättiin sitten imusuodattamalla, pestiin vedellä ja sen jälkeen etanolilla ja kuivattiin sitten ilma-
 20 massa vakiopainoon, jolloin saatiin lopulta 310 g (95 %) puhdasta N-bentsoyyli-2-(2'-bromietoksi)-5-fluorifenyyli-glysiiniä valkoisena jauheena sp. 208°C (pehmenee), 216-219°C (hajoaa). Kiteytettäessä se uudelleen metanolista, saatiin analyysiin kelpaava aine, sp. 221°C (pehmenee),
 25 232,5 - 234°C (hajoaa). IR (KBr): 2568-2400 (leveä), 1744 (s), 1632 (s), 1605 (s) cm^{-1} . NMR (CDCl₃/DMSO- d_6): δ 8,9 (d, 1, NH), 8,0 (m, 2, o-bentsoyyli-CH), 7,55 (m, 3, m-, p-bentsoyyli-CH), 7,2 (m, 3, p-fluorifenoksi-CH), 6,1 (d, 1, -CH (NHCO-fenyyli)COOH), 4,4 (t, 2, -CH₂O-), 3,8 (t, 2, -CH₂Br). Massaspektri (m/e): 395,9 (M⁺), 351 (M⁺-COOH).

Alkuaineanalyysi yhdisteelle C₁₇H₁₆NBrFO₄:

Laskettu: C 51,56 H 3,82 N 3,54

Saatu: C 51,42 H 3,96 N 3,64

Esimerkki 2

35 α -hydroksihippuurihappo (1,3 kg, 6,6 mol) lisättiin useassa erässä 25 minuutin aikana 98-%:iseen rikkihappoon

(1,6 l) pitäen lämpötila samalla jäähaudejäähdytystä hyväksikäyttäen 32°C:n alapuolella. Sen jälkeen tulokseksi saatua liuosta sekoitettiin, samalla kun siihen lisättiin hitaasti jatkuvana virtauksena 45 minuutin jakson aikana
 5 4-(2'-bromietoksi)fluoribentseeniä (1,42 kg, 6,5 mol) jääetikkaan (1,6 l) liuotettuna pitäen reaktiolämpötila ulkopuolista jäähdytystä käyttäen alueella 32-36°C. Lisäyksen päätyttyä reaktioseosta sekoitettiin 30°C:ssa 1,5 tuntia. Tässä vaiheessa reaktioliuokseen, jota sekoitettiin, lisät-
 10 tiin jäätä (1,5 kg) ja sen jälkeen 10°C:seen jäähdytettyä vettä (12,5 l) pitäen lämpötila samalla ulkopuolista jäähdytystä käyttäen 25°C:n alapuolella. Tällä tavalla saatua saostunutta tuotetta rakeistettiin sitten yhden tunnin ajan. Aine kerättiin sen jälkeen imusuodattamalla, pestiin
 15 hyvin vedellä (4 l) ja kuivattiin ilmassa vakiopainoon, jolloin saatiin lopulta 2,3 kg (90 %) puhdasta N-bentsoyyli-2-(2'-kromietoksi)-5-fluorifenyyli-2-glysiiniä, joka oli kaikessa suhteessa identtinen esimerkin 1 tuotteen kanssa.

Esimerkki 3

20 Esimerkissä 1 kuvattu menettely toistettiin sillä poikkeuksella, että lähtöaineena käytettiin 4-(2'-bromietoksi)fluoribentseenin sijasta 4-(2'-kloorietoksi)fluoribentseeniä (valmistettu valmistuksessa B kuvatulla tavalla) pitäen moolisuhteet samoina kuin edellä. Tässä nimenomaisessa tapauksessa saatu vastaava lopputuote oli N-bentsoyyli-2-(2'-kloorietoksi)-5-fluorifenyyli-2-glysiini (saanto 92 %), sp. 221-224°C. NMR (DMSO-d₆): δ 9,0 (d, J = 7 Hz), 8,1 (m, 2), 7,8 - 7,1 (m, 6), 6,2 (d, J = 7 Hz), 4,4 (m, 2), 4,0 (m, 2). Massaspektri (m/e): 352/354 (M⁺, Cl-isotooppi), 105 (pohjapiikki C₆H₅C≡O⁺).

Alkuaineanalyysi yhdisteelle C₁₇H₁₅FClnO₄:

Laskettu: C 58,09 H 4,31 N 3,99

Saatu: C 57,56 H 4,38 N 3,81

Esimerkki 4

35 Esimerkissä 1 kuvattu menettely toistettiin sillä poikkeuksella, että lähtöaineena käytettiin 4-(2'-bromi-

etoksi)fluoribentseenin sijasta 4-(2'-jodietoksi)fluoribentseeniä (valmistettu valmistuksessa C kuvatulla tavalla) pitäen moolisuhteet samoina kuin edellä. Tässä nimenomaisessa tapauksessa saatu vastaava lopputuote oli N-bentso-

5 yyli-2-(2'-jodietoksi)-5-fluorifenyyli-*glysiini* (saanto 88 %), sp. 210-220°C (tummenee), 229-232°C (hajoaa). IR (KBr): 3432 (s), 1745 (s), 1632 (s), 1576 (s), 1530 (s), 1498 (s) cm⁻¹. NMR (DMSO-d₆): δ 9,05 (d, 1), 8,2 - 7,0 (m, 8), 6,3 (d, 1), 4,4 (t, 2), 3,6 (t, 2). Massaspektri (m/e): 44 (M⁺),

10 398 (M⁺-HCO₂), 105 (pohjapiikki, C₆H₅C≡O⁺).

Alkuaineanalyysi yhdisteelle C₁₇H₁₅FINO₄:

Laskettu: C 46,09 H 3,42 N 3,16

Saatu: C 46,07 H 3,52 N 3,07

Esimerkki 5

15 Seosta, joka sisälsi 4-(2'-bromietoksi)fluoribentseeniä (4,35 g, 0,02 mol) ja N-asetyyli- α -hydroksiglysiiniä (4,7 g, 0,035 mol 100-%:isen aineen pohjalta laskettuna), joka oli valmistettu valmistuksessa G kuvatulla tavalla, sekoitettiin jäähdyttäen sitä, samalla kun siihen

20 lisättiin pisaroittain viiden minuutin aikana metaanisulfonihappo (13 ml). Tulokseksi saatua reaktioseosta sekoitettiin sitten huoneen lämpötilassa (noin 20°C:ssa) 18 tuntia. Tässä vaiheessa reaktioseos kaadettiin jääveteen ja saostunut tuote kerättiin sitten imusuodattamalla ja kuivattiin

25 vakiopainoon, jolloin saatiin lopulta 3,8 g (56 %) puhdasta N-asetyyli-2-(2'-bromietoksi)-5-fluorifenyyli-*glysiiniä*, sp. 170-178°C (hajoaa). IR (KBr): 3367 (s), 1731 (s), 1595 (s), 1536 (s), 1502 (s) cm⁻¹. NMR (DMSO-d₆): δ 8,6 (d, 1), 7,3 (m, 3), 5,9 (d, 1), 5,5 - 4,5 (leveä, OH), 4,5 (t, 2),

30 3,9 (m, 2), 2,0 (s, 3). Massaspektri (m/e): 334/336 (M⁺, Br).

Esimerkki 6

Esimerkissä 1 kuvattu menettely toistettiin sillä poikkeuksella, että lähtöaineena käytettiin 4-(2'-bromi-

35 etoksi)fluoribentseenin sijasta (R)-1-bromi-2-(4'-fluorifenoksi)propaania (valmistettu valmistuksessa F kuvatulla

tavalla) pitäen moolisuhteet samoina kuin edellä. Tässä ni-
 menomaisessa tapauksessa saatu vastaava lopputuote oli
 N-bentsoyyli-2-[(2'R)-1'-bromipropoksi]-5-fluori-(R,S)-fe-
 nyyliglysiini (saanto 83 %), sp. 203-210°C. NMR (DMSO-d₆):
 5 δ 8,9 (t, 1), 8,2 - 7,1 (m, 8), 6,1 (d, 2), 4,7 (m, 1), 3,7
 (d, 2), 1,3 (dd, 3).

Alkuaineanalyysi yhdisteelle C₁₈H₁₇FBrNO₄:

Laskettu: C 52,73 H 4,18 N 3,42

Saatu: C 52,78 H 4,22 N 3,40

10 Esimerkki 7

Esimerkissä 1 kuvatulla tavalla valmistettua N-bent-
 soyyli-2-(2'-bromietoksi)-5-fluorifenyyli-
 glysiiniä (50 g, 0,126 mol) ja etikkahappoanhydridiä (25 g, 0,252 mol) ref-
 luksoitiin tetrahydrofuraanissa (250 ml) ensin mainitun yh-
 15 disteen muuttamiseksi 4'-[2-(2'-bromietoksi)-5-fluorifenyy-
 li]-2'-fenyylioksatsolidin-5'-oniksi. Reaktioseos jäähdy-
 tettiin sitten 5°C:seen, ja siihen lisättiin pisaroittain
 liuos, joka sisälsi trietyyliamiinia (25,5 g, 0,252 mol)
 dimetyyliformamidissa (35 ml). Tulokseksi saatu reaktioseos
 20 lämmitettiin sitten hitaasti huoneen lämpötilaan (noin
 20°C:seen) ja sitä sekoitettiin ympäristön lämpötilassa 18
 tuntia. Tässä vaiheessa saostunut pieni trietyyliamiini-
 hydrobromidimäärä poistettiin suodattamalla ja pestiin tet-
 rahydrofuraanilla. Tetrahydrofuraani ja ylimääräinen etikka-
 25 happoanhydridi poistettiin sitten haihduttamalla alennetus-
 sa paineessa ja jäljelle jäänyt öljy liuotettiin sen jäl-
 keen etyyliasetaattiin. Tulokseksi saatu orgaaninen liuos
 pestiin sen jälkeen peräkkäin vedellä (kahdesti), 5-%:isel-
 la natriumvetykarbonaatin vesiliuoksella, 1 N suolahapolla
 30 ja kylläisellä natriumkloridin vesiliuoksella, minkä jäl-
 keen se kuivattiin vedettömällä magnesiumsulfaatilla. Sen
 jälkeen kun kuivausaine oli poistettu suodattamalla ja
 liuotin haihduttamalla alennetussa paineessa, saatiin vii-
 mein jäännöstuotteena oranssi öljy sannon ollessa 75-95 %.
 35 Tämä osoittautui olevan suurin piirtein puhdasta 6-fluori-
 spiro[kromaani-4,4'-(2'-fenyylioksatsolidin-5'-onia)],

joka oli laadultaan sopiva jatkoreaktioon. IR (CH_2Cl_2):
 1825 (s), 1819 (s), 1651 (s), 1492 (s) cm^{-1} . NMR (CDCl_3):
 δ 8,2 (m, d, aromaattinen CH), 7,8 (m, 3, m-, p-bentsoyy-
 li-CH), 7,0 (m, 2) ja 6,7 (m, 1, fluoriaromaattinen CH),
 5 4,5 (m, 2, $-\text{CH}_2\text{O}-$), 2,3 (t, 2, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2$). Massaspektri
 (m/e): 297 (M^+), 269 (M^+-CO_2), 253 (M^+-CO_2), 104,9 (pohja-
 piikki, $\text{C}_6\text{H}_5\text{C}\equiv\text{O}^+$).

Esimerkki 8

Suspensioon, joka sisälsi N-bentsoyyli-2-(2'-bromi-
 10 etoksi)-5-fluorifenyyliiglysiiniä (2,363 kg, 6,0 mol) ve-
 dettömässä dimetyyliformamidissa (1,8 l), lisättiin yhdes-
 sä erässä etikkahappoanhydridi (1,218 kg, 11,9 mol). Tu-
 lokseksi saatu seos jäähdytettiin sitten 20°C :seen vesihau-
 teella, jonka lämpötila pidettiin 10°C :ssa, samalla kun
 15 siihen lisättiin hitaasti 40 minuutin aikana trietyyliamiini
 (1,218 kg, 12 mol). Lisäyksen aikana reaktioseos muut-
 tui liuokseksi ja pian sen jälkeen (lisäyksen lopun lähes-
 tyessä) alkoi trietyyliamiinihydrokloridia kiteytyä. Tänä
 aikana reaktioseoksen lämpötila kohosi hitaasti 20°C :sta
 20 55°C :seen ja laski sitten tämän vaiheen päätyttyä
 40°C :seen. Tässä vaiheessa reaktioseos lämmitettiin 30 mi-
 nuutiksi 50°C :seen reaktion loppuunmenon varmistamiseksi.
 Näin saatu reaktioseos jäähdytettiin 25°C :seen ja siihen
 lisättiin tolueenia (6 l) ja vettä (6 l), mikä puolestaan
 25 sai aikaan reaktioseoksen jakautumisen kahdeksi kerroksek-
 si. Erotettu vesikerros uutettiin sitten taas tolueenilla
 (3 l) ja yhdistetyt tolueenikerrokset pestiin sen jälkeen
 vedellä (3 x 3 l) ja kuivattiin sitten vedettömällä magne-
 siumsulfaatilla (900 g). Sen jälkeen kun kuivausaine oli
 30 poistettu suodattamalla ja haihtuvat aineosat haihduttamal-
 la alennetussa paineessa, saatiin viimein haluttua tuotet-
 ta, so. 6-fluori-spiro[$\text{kromaani-4,4'-(2'-fenyylioksatsoli-
 din-5'-onia)}$] kullankeltaisena öljynä (1,866 kg).

Esimerkki 9

35 Esimerkissä 5 kuvatulla tavalla valmistettu N-ase-
 tyyli-2-(2'-bromietoksi)-5-fluorifenyyliiglysiini (1,5 g,

0,0045 mol) liuotettiin dimetyyliformamidiin (5 ml), joka sisälsi etikkahappoanhydridiä (0,9 g, 0,009 mol). Tulokseksi saatua orgaanista liuosta sekoitettiin sitten huoneen lämpötilassa (noin 20°C:ssa), samalla kun siihen lisättiin nopeasti yhdessä erässä trietyyliamiini (0,9 g, 0,009 mol). Näin saatua reaktioseosta sekoitettiin sen jälkeen huoneen lämpötilassa 15 minuuttia ja sen jälkeen 60°C:ssa yhden tunnin ajan. Sen jälkeen reaktioseos jäädytettiin ja laimennettiin etyyliasetaatilla (25 ml), ja muodostunut liuos pestiin sen jälkeen peräkkäin vedellä (2 x 25 ml), 1 N suolahapolla (1 x 15 ml), vedellä (1 x 10 ml) ja kylläisellä NaCl-liuoksella (10 ml). Pesty uuttoliuos kuivattiin sitten vedettömällä magnesiumsulfaatilla ja suodatettiin ja tulokseksi saatu suodos väkevöitiin sen jälkeen alipaineessa öljyksi. Saatua tuote osoittautui olevan puhdasta 6-fluori-spiro[kromaani-4,4'-(2'-metyylioksatsolidin-5'-onia)]saannon ollessa 1,0 g (100 %). NMR (CDCl₃): δ 7,1 (m, 2), 6,7 (m, 1), 4,4 (m, 2), 2,4 - 1,8 (m, 5).

Edellä mainittu tuote karakterisoitiin sitten tarkemmin kuumentamalla sitä 3 N natriumhydroksidin vesiliuoksessa (6 ml) kiehumislämpötilassa palautusjäähdyttäjän alla kaksi tuntia, jäädyttämällä se ja tekemällä se lopuksi happamaksi, jolloin saatiin 0,7 g N-asetyyli-4-amino-6-fluorikromaani-4-karboksyylihappo (saanto 60 % bromietoksilähtöaineen pohjalta laskettuna), sp. 229-234°C (hajoaa). Massaspektri (m/e): 253 (M⁺), 209 (M⁺-CO₂).

Esimerkki 10

Esimerkissä 6 kuvatulla tavalla valmistettu N-bentsoyyli-2-[(2'R)-1'-bromipropoksi]-5-fluori-(R,S)-fenyylyglysiini (25 g, 0,61 mol) ja kaliumkarbonaatti (16,85 g, 0,122 mol) suspendoitiin asetoniin (100 ml) ja suspensioon lisättiin huoneen lämpötilassa (noin 20°C:ssa) etikkahappoanhydridiä (9,2 g, 0,9 mol). Sen jälkeen tulokseksi saatua reaktioseosta sekoitettiin ympäristön lämpötilassa 24 tuntia, jona aikana tapahtui suolan (so. kaliumbromidin) saostuminen. Tämän jälkeen reaktioseos suodatettiin ja saatu

suodos väkevöitiin sitten alipaineessa, jolloin saatiin oranssi öljy (saanto 17 g), joka osoittautui olevan suurin piirtein puhdasta 6-fluori-(2R)-metyyli-spiro[kromaani-4,4'-(2'-fenyylioksatsolidin-5'-onia)]. NMR (CDCl₃): δ 8,2 (m, 2), 7,7 (m, 3), 7,1 (m, 2), 6,7 (m, 1), 4,7 (m, 1), 2,4 - 2,0 (m, 2), 1,5 (m, 3).

Esimerkki 11

Esimerkissä 7 kuvatulla tavalla valmistettu 6-fluori-spiro[kromaani-4,4'-(2'-fenyylioksatsolidin-5'-oni)] (37,4 g, 0,126 mol) liuotettiin muurahaishappoon (125 ml) ja tähän happamaan liuokseen lisättiin väkevää (36 %) suolahappoa (100 ml). Tulokseksi saatua reaktioseosta refluksoitiin sitten kolme tuntia, jonka jälkeen sitä sekoitettiin huoneen lämpötilassa (noin 20°C:ssa) yön yli (noin 16 tuntia). Tässä vaiheessa reaktioseokseen lisättiin vettä (250 ml) ja seos uutettiin sitten kahdesti metyleenikloridilla ja suodatettiin. Saatu vettä sisältävä suodos haihdutettiin sen jälkeen alipaineessa, jolloin saatiin epäpuhdasta 4-amino-6-fluorikromaani-4-karboksyylihappoa hydrokloridisuolana. Tämä suola, joka sisälsi vettä, liuotettiin sitten isopropanoliin ja alkoholiliuos väkevöitiin alipaineessa suurimman osan vedestä poistamiseksi atseotrooppina. Tämä vaihe toistettiin veden täydellisen poistumisen varmistamiseksi ja jäljelle jäänyt öljy liuotettiin sitten asetoniin ja liuokseen lisättiin dietyylieetteriä halutun suolan saostamiseksi siitä. Saostunut tuote kerättiin sitten imusuodattamalla, pestiin dietyylieetterillä ja kuivatettiin alipaineessa vakiopainoon, jolloin saatiin lopulta puhdasta 4-amino-6-fluorikromaani-4-karboksyylihappohydrokloridia 60-85 %:n saannolla; 253-254°C (hajoaa). IR (KBr): 3650-2300 (leveä), 1731 (s, COOH), 1497 (s) cm⁻¹.

Esimerkki 12

Esimerkissä 9 kuvatulla tavalla valmistettua N-asetyyli-4-amino-6-fluorikromaani-4-karboksyylihappoa (4 g, 0,016 mol) refluksoitiin muurahaishapon (15 ml) ja väkevän suolahapon (10 ml) seoksessa kuusi tuntia. Sen jälkeen

haihtuvat aineosat poistettiin reaktioseoksesta alipaineessa haihuttamalla ja tulokseksi saatua kosteaa kiinteää ainetta trituroitiin sitten asetonin kanssa, jonka jälkeen se otettiin talteen imusuodattamalla ja kuivattiin ilmassa vakiopainoon. Tällä tavalla saatiin lopulta 3,5 g (88 %) puhdasta 4-amino-6-fluorikromaani-4-karboksyylihappohydrokloridia, sp. 266-267°C (hajoaa). Puhdas tuote karakteroitiin tarkemmin infrapunaspektrin (IR), ohutkerroskromatografiatutkimusten (TLC) ja suurpainenestekromatografian (HPLC) samoin kuin alkuaineanalyysin avulla.

Alkuaineanalyysi yhdisteelle $C_{10}H_{10}FNO_3 \cdot HCl$:

Laskettu: C 48,50 H 4,48 N 5,66

Saatu: C 48,37 H 4,51 N 5,54

Esimerkki 13

Esimerkissä 10 kuvatulla tavalla valmistettua 6-fluori-(2R)-metyyli-spiro[kromaani-4,4'-(2'-fenyyliaksatsolidin-5'-onia)] (3,0 g, 0,0096 mol) refluksoitettiin muurahaishapon (10 ml) ja väkevän suolahapon (10 ml) seoksessa kuusi tuntia. Tulokseksi saatu reaktioseos jäähdytettiin sitten huoneen lämpötilaan (noin 20°C:seen), jonka jälkeen se haihdutettiin alipaineessa, jolloin saatiin kiinteä massa. Tämä viimeksi mainittu materiaali, so. epäpuhdas 4-amino-6-fluori-(2R)-metyylikromaani-4-karboksyylihappohydrokloridi ja bentsoehappo, liuotettiin sitten veteen ja uutettiin kahdesti dietyylieetterillä. Muodostunut vesikerros säästettiin ja sen Ph säädettiin sitten 1 N natriumhydroksidin vesiliuoksella arvoon 5, jonka jälkeen se haihdutettiin alennetussa paineessa, jolloin saatiin öljy. Tämä öljy liuotettiin sitten isopropanoliin ja sen jälkeen tulokseksi saatu alkoholiliuos haihdutettiin alipaineessa lähes kuivaksi jäännökseksi. Jäännöksen käsitteleminen asetonilla tuotti sitten tulokseksi haluttua tuotetta kiteisenä aineena. Tällä tavalla saatiin lopulta 1,0 g (46 %) puhdasta 4-amino-6-fluori-(2R)-metyylikromaani-4-karboksyylihappoa, sp. 229-233°C (hajoaa). IR (KBr): 1624 (s), 1564 (s), 1489 (s), 1444 (m) cm^{-1} . NMR 8250 MHz, D_2O): δ 7,25 - 6,9 (m,

3), 3,9 (HOD), 4,35 (m, 0,5, CH, toinen diastereoisomeeri), 2,7 - 2,28 (m, 2), 1,5 ja 1,48 (dd, 3).

Esimerkki 14

Hyvin sekoitettuun kylmään metanoliin (75 ml), jota
 5 pidettiin $-10 - 0^{\circ}\text{C}$:n lämpötilassa, lisättiin pisaroittain
 tionyylikloridia (19 ml) jatkaen samalla sekoittamista. Sen
 jälkeen lisättiin esimerkissä 11 kuvatulla tavalla valmis-
 tettu 4-amino-6-fluorikromaani-4-karboksyylihappohydroklo-
 ridi (15 g, 0,071 mol) kiinteänä ja tulokseksi saatu seos
 10 lämmitettiin hitaasti huoneen lämpötilaan (noin 20°C :seen).
 Sen jälkeen kun saatua seosta oli sekoitettu tässä lämpöti-
 lassa neljä tuntia, sitä refluksoitettiin noin 16 tuntia (ts.
 yön yli). Tulokseksi saatu reaktioseos jäädytettiin sitten
 ja metanoli poistettiin haihduttamalla alennetussa painees-
 15 sa, jolloin jäljelle jäi paksu öljy. Tämä aine jähmettyi
 pian ja se lietettiin dietyylieetteriin ennen kuin se otet-
 tiin talteen imusuodattamalla. Tällä tavalla saatiin lo-
 pulta 18 g (97 %) puhdasta metyyli-4-amino-6-fluorikromaa-
 ni-5-karboksylaattihydrokloridia, sp. $200-202^{\circ}\text{C}$ (hajoaa).
 20 Edellä valmistettu kiinteä spiro-aminohappometyyli-
 esterihydrokloridi (18 g) liuotettiin sitten veteen (60 ml),
 joka sisälsi etyyliasetaattia ja liuosta jäädytettiin jää-
 vesihauteella, samalla kun vesikerroksen pH säädettiin ar-
 voon 10. Muodostuneet kaksi kerrosta erotettiin sitten toi-
 25 sistaan ja vesikerros uutettiin sen jälkeen kahdesti etyy-
 liasetaatilla. Yhdistetyt orgaaniset kerrokset pestiin sit-
 ten kylläisellä natriumkloridin vesiliuoksella, kuivattiin
 vedettömällä magnesiumsulfaatilla ja suodatettiin. Sen jäl-
 keen kun kuivausaine oli poistettu suodattamalla ja liuotin
 30 haihduttamalla alennetussa paineessa, saatiin öljymäinen
 jäännös, joka kiteytyi pian. Tulokseksi saatu kiinteä mas-
 sa lietettiin sitten heksaaniin ja otettiin sen jälkeen tal-
 teen imusuodattamalla, jolloin saatiin lopulta 11,71 g
 (73 %) puhdasta metyyli-4-amino-6-fluorikromaani-4-karbok-
 35 sylaattia valkoisena kiinteänä aineena, sp. $64 - 65,5^{\circ}\text{C}$.
 NMR (CDCl_3): δ 7,0 (m, 3, aromaattinen CH), 4,4 (m, 2,

-OCH₂-), 3,8 (s, 3, -OCH₃), 2,8 - 2,3 (m, 1, CH₂), 2,1 - 1,7 (m ja s, 3, -NH₂ ja CH₂).

Alkuaineanalyysi yhdisteelle C₁₁H₁₂FNO₃:

Laskettu: C 58,66 H 5,37 N 6,22

5 Saatu: C 58,48 H 5,24 N 6,03

Esimerkki 15

Esimerkissä 10 kuvatulla tavalla valmistettu 6-fluori-(2R)-metyyli-spiro[kromaani-4,4'-(2'-fenyylioksatsolidin-5'-onia)] (18,6 g, 0,06 mol) refluksoitettiin muurahaishapon (75 ml) ja väkevän suolahapon (30 ml) seoksessa 16 tuntia. Sen jälkeen tulokseksi saatu reaktioseos jäädytettiin huoneen lämpötilaan (noin 20°C:seen) ja väkevöitiin alipaineessa 20 ml:n tilavuuteen. Konsentraatti laimennettiin sitten vedellä (150 ml) ja uutettiin kahdesti dietyylieetterillä. Tulokseksi saatu vesikerros säästettiin ja haihdutettiin sen jälkeen alipaineessa, jolloin saatiin kiinteää ainetta. Tälle aineelle suoritettiin sen jälkeen atseotrooppinen tislauk (kahdesti) veden poistamiseksi haihduttamalla isopropanolin mukana ja puhdistettu aine liuotettiin sitten metanoliin. Tulokseksi saatu metanoliliuos, joka sisälsi 4-amino-6-fluori-(2R)-metyylikromaani-4-karboksylihappohydrokloridia lisättiin sitten tasaisesti sekoittaen kylmään liuokseen, joka sisälsi tionyylikloridia (7 ml) liuotettuna metanoliin (150 ml). Tulokseksi saatua reaktioseosta refluksoitettiin sen jälkeen 18 tuntia ja se jäädytettiin huoneen lämpötilaan. Tässä vaiheessa metanoli poistettiin haihduttamalla alennetussa paineessa ja jäljelle jäänyt ruskea öljy liuotettiin sitten veteen (100 ml) ja uutettiin kahdesti etyyliasetaatilla. Erotettu vesikerros jäädytettiin sitten ja säästettiin ja sen pH säädettiin sen jälkeen 6 N natriumhydroksidin vesiliuoksella arvoon 6 ennen jatkouuttamista etyyliasetaatilla (kahdesti). Orgaaniset kerrokset yhdistettiin, pestiin kylläisellä NaCl-liuoksella ja kuivattiin vedettömällä magnesiumsulfaattilla. Sen jälkeen kun kuivausaine oli poistettu suodattamalla ja liuotin haihduttamalla alennetussa paineessa, saatiin

7,28 g (51 %) puhdasta metyyli-4-amino-6-fluori-(2R)-metyylikromaani-4-karboksylaattia vaaleanruskeana öljynä. IR (CHCl₃): 2947 (w), 1732 (s), 1484 (s), 1425 (m) cm⁻¹. NMR (CHCl₃): δ 7,5 - 6,8 (m, 3), 4,6 (m, 1), 3,8 (s, 3),
 5 2,65 - 1,65 (m, 4, CH₂ ja -NH₂), 1,5 ja 1,3 (dd, 3). Massaspektri (m/e): 239 (M⁺), 180 (M⁺-COOCH₃, pohjapiikki).

Saatu metyyliesteri oli kahden diastereoisomeerin seos. Nämä isomeerit erotettiin keskipainenestekromatografialla käyttäen adsorbenttina silikageeliä ja eluoiden
 10 1 % metanolia sisältävällä kloroformilla. Haluttu (4S,2R)-metyyli-4-amino-6-fluori-2-metyylikromaani-4-karboksylaatti oli toisena eluoituva esteri ja se eristettiin vaaleankeltaisena öljynä, $[\alpha]_D^{25} = +132,2^\circ$ (c = 0,696, CHCl₃). NMR (CDCl₃): δ 7,4 - 6,8 (m, 3), 4,8 - 4,2 (m, 1), 3,8 (s, 3),
 15 2,5 ja 2,3 (dd, 1), 2,1 (s, 2, -NH₂), 1,8 (d, 1), 1,35 (d, 3).

Esimerkki 16

Metyyli-4-amino-6-fluorikromaani-4-karboksylaatti (11,5 g, 0,051 mol), raseeminen spiro-aminohappometyyliesteri, joka valmistettiin esimerkissä 14, liuotettiin
 20 0,125 M natriumkloridin vesiliuokseen (100 ml), jonka pH oli säädetty arvoon 5 lisäämällä siihen 6 N suolahappoa. Seokseen, jota sekoitettiin huoneen lämpötilassa (noin 20°C:ssa), lisättiin sitten α-kymotrypsiiniä (750 mg), jota on saatavissa yhtiöstä Sigma Chemical Company, St.
 25 Louis, Missouri. Hydrolyysi alkoi usean tunnin alkuinduktiojakson jälkeen, mistä alkamisesta oli osoituksena 0,5 N natriumhydroksidin vesiliuoksen kulumisen pH:n säätölaitteesta reaktioliuoksen pH:n säilyttämiseksi arvossa 5,1.
 30 Reaktiota jatkettiin sitten, kunnes emäksen kulutus lakkausi. Sen jälkeen reaktioseoksen pH säädettiin 6 N suolahapolla arvoon 2 ja siihen lisättiin aktiivihiiltä (1 g). Kahden tunnin sekoittamisen jälkeen seokseen lisättiin Supercel:ä (0,5 g) ja sekoittamista jatkettiin vielä kolme
 35 tuntia. Reaktioseos suodatettiin sitten Supercel:n läpi ja uutettiin etyyliasetaatilla. Saadun vesikerroksen pH

säädettiin 6 N natriumhydroksidin vesiliuoksella arvoon 10 ja vesikerros uutettiin etyyliasetaatilla (kolmesti). Yhdistetyt orgaaniset kerrokset pestiin sitten kylläisellä NaCl-liuoksella ja kuivattiin vedettömällä magnesiumsulfaatilla. Sen jälkeen kun kuivausaine oli poistettu suodattamalla ja liuotin haihduttamalla alennetussa paineessa, saatiin 4,17 g puhdasta (S)-metyyli-4-amino-6-fluorikromaani-4-karboksylaattia (saanto 73 % saatavissa olevan enantiomeerin pohjalta laskettuna) värittömänä öljynä, $[\alpha]_D^{25} = +51,2^\circ$ (c = 0,64, CHCl₃). NMR (CDCl₃) identtinen raseemisen aminohappoesterin kanssa.

Esimerkki 17

Esimerkissä 15 valmistettu diastereomeerinen esteri-seos, so. metyyli-4-amino-6-fluori-(2R)-metyylikromaani-4-karboksylaatti (2 g), liuotettiin metanoliin (3 ml) ja liuokseen lisättiin yksi ekvivalentti 1 N suolahappoa (noin 6 ml). Tulokseksi saatu liuos laimennettiin sitten 50 ml:lla tislattua vettä ja pH sen jälkeen säädettiin 0,5 N natriumhydroksidin vesiliuoksella arvoon 5. Lisättiin α -kymotrypsiini (0,2 g) ja reaktioseosta sekoitettiin pH:n säätölaitteen valvoessa pH:ta, kunnes emäksen kulutus lakkasi (vaadittiin puoli ekvivalenttia emästä). Tulokseksi saadun seoksen pH laskettiin sitten arvoon 1,5 6 N suolahapolla, jonka jälkeen seokseen lisättiin aktiivihiihtä (0,5 g) ja supercel:ä (0,5 g). Kahden tunnin sekoittamisen jälkeen seos suodatettiin ja uutettiin sen jälkeen etyyliasetaatilla. Saatu vesikerros jäädytettiin sitten 10°C:seen ja sen jälkeen sen pH säädettiin 6 N natriumhydroksidin vesiliuoksella arvoon 10, jonka jälkeen vesikerros uutettiin etyyliasetaatilla (3 x 25 ml). Orgaaniset kerrokset yhdistettiin, pestiin sen jälkeen kylläisellä NaCl-liuoksella ja kuivattiin vedettömällä magnesiumsulfaatilla. Sen jälkeen kun kuivausaine oli poistettu suodattamalla ja liuotin haihduttamalla alennetussa paineessa, saatiin 0,75 g (38 %) puhdasta (4S,2R)-metyyli-4-amino-6-fluori-2-metyylikromaani-

4-karboksyylaattia, joka oli joka suhteessa identtinen vastaavan, esimerkissä 15 saadun lopputuotteen kanssa.

Esimerkki 18

(S)-metyyli-4-amino-6-fluorikromaani-4-karboksyylaattia (4,17 g, 0,0185 mol), joka oli valmistettu esimerkissä 5 16 kuvatulla tavalla, sekoitettiin natriumsyanaatin (2,55 g, 0,0392 mol) kanssa jääetikassa (40 ml) huoneen lämpötilassa (noin 20°C:ssa) 24 tuntia (täydellinen liukeneminen tapahtui kahden tunnin kuluttua). Tämän vaiheen päätyttyä 10 reaktioseosta kuumennettiin 90°C:ssa kolme tuntia, jonka jälkeen se väkevöitiin alipaineessa 20 ml:n tilavuuteen. Tässä vaiheessa seokseen lisättiin lämmintä vettä (60 ml) ja sen jälkeen seos jäädytettiin ja suodatettiin. Suodatuskakkuna saatu raakatuote kiteytettiin sitten uudelleen 15 isopropanolista, jolloin saatiin 2,58 g (61 %) puhdasta (4S)-6-fluori(kromaani-4,4'-imidatsolidiini)-2',5'-dionia, joka on sorbiniili, sp. 235°C (menee kokoon), 240-241°C; $[\alpha]_D^{25} = +54,1^\circ$ (c = 0,9, MeOH). Tämä tuote oli joka suhteessa identtinen vastaavan lopputuotteen kanssa, josta 20 (oikealle polaroidun valon tasoa kiertävän isomeerin muodossa) raportoi ensimmäisenä R. Sarges US-patenttijulkaisun 4 130 714 esimerkissä I.

Esimerkki 19

Esimerkissä 17 kuvatulla tavalla valmistettua 25 (4S,2R)-metyyli-4-amino-6-fluori-2-metyylikromaani-4-karboksyylaattia (1,84 g, 0,0077 mol) ja natriumsyanaattia (1,0 g, 0,015 mol) sekoitettiin jääetikassa (15 ml) 20 tuntia. Tulokseksi saatua liuosta refluksoitiin sitten neljä tuntia, jonka jälkeen liuos haihdutettiin alipaineessa, 30 jolloin jäljelle jäi jäännös. Tämä jäännös liuotettiin sitten etyyliasetaattiin (50 ml) ja näin saatu orgaaninen liuos pestiin peräkkäisillä 25 ml:n erillä 1 N suolahappoa, vettä, kylläistä natriumvetykarbonaatin vesiliuosta ja kylläistä NaCl-liuosta. Sen jälkeen pesty orgaaninen liuos kuivattiin 35 vedettömällä magnesiumsulfaatilla ja suodatettiin ja saatu suodos haihdutettiin sitten alennetussa paineessa, jolloin

saatiin öljy. Tämä öljy kiteytettiin asetoni-heksaaniseoksesta, jolloin saatiin 1,52 g (79 %) puhdasta (4S,2R)-6-fluori-2-metyyli-spiro(kromaani-4,4'-imidatsolidiini)-2',5'-dionia (joka on 2-metyylisorbiniili) valkoisena kiinteänä aineena, sp. 231-234°C; $[\alpha]_D^{25} = +212,2^\circ$ (c = 0,55, MeOH). Tämä tuote oli joka suhteessa identtinen vastaavan lopputuotteen kanssa, josta (polaroidun valon tasoa oikealle kiertävän isomeerin muodossa) raportoivat ensimmäisinä K. Ueda et al. GB-hakemusjulkaisun 2 030 304A esimerkissä 1.

Esimerkki 20

10 Esimerkissä 10 kuvatulla tavalla valmistettua 6-fluori-(2R)-metyyli-spiro[kromaani-4,4'-(2'-fenyyliaksatsolidiini-5'-onia)] (17 g, 0,55 mol) refluksoitettiin muurahaishapon (70 ml) ja väkevän suolahapon (25 ml) seoksessa viisi tuntia. Tulokseksi saatua reaktioseosta sekoitettiin sitten
 15 huoneen lämpötilassa (noin 20°C:ssa) noin 16 tuntia (so. yön yli) ja lopuksi seos väkevöitiin alipaineessa, jolloin saatiin paksu liete. Tämä liete, joka oli pääasiallisesti epäpuhdasta 4-amino-6-fluori-(2R)-metyylikromaani-4-karboxyylihappohydrokloridia ja bentsoehappoa, laimennettiin vedellä (100 ml) ja uutettiin sen jälkeen kahdesti dietyyli-
 20 eetterillä (2 x 75 ml), jonka jälkeen vesikerros väkevöitiin alipaineessa 50 ml:n tilavuuteen. Vettä sisältävän konsentraatin pH säädettiin sitten 6 N natriumhydroksidin vesiliuoksella arvoon 5,5, jonka jälkeen siihen lisättiin
 25 yhdessä erässä kiinteää natriumsyanaattia (7,94 g, 0,122 mol). Kun reaktioseosta sekoitettiin 18 tuntia (ympäristön lämpötilassa), pH kohosi arvoon 8,8 ja se säädettiin sitten 1 N suolahapolla arvoon 7. Tulokseksi saatua reaktioseosta sekoitettiin sen jälkeen vielä 24 tuntia ympäristön lämpö-
 30 tilassa. Tässä vaiheessa reaktioseos suodatettiin Supercel:n läpi sameuden poistamiseksi ja jäädytettiin sitten noin 10°C:seen, jonka jälkeen sen pH säädettiin 6 N suolahapolla arvoon 2,2. Tätä seosta sekoitettiin sen jälkeen 15 minuuttia ja muodostunut kiinteä aine kerättiin sitten
 35 imusuodattamalla ja kuivattiin alipaineessa vakiopainoon.

Tällä tavalla saatiin lopulta 10,3 g puhdasta 6-fluori-(2R)-metyyli-4-ureidokromaani-4-karboksyylihappoa (saanto 63 % esimerkin 6 N-bentsoyylituotteen pohjalta laskettuna), sp. 186-189°C (hajoaa). IR (KBr): 3485 (s), 3333(s), 1695 (s), 1620 (s), 1594 (s), 1548 (s), 1485 (s) cm⁻¹. NMR (DMSO-d₆, 250 MHz): δ 7,3 - 6,7 (m, 4), 5,6 (d, 2), 4,45 (m, 0,45), 4,15 (m, 0,55), 3,4 (leveä, H₂O), 2,7 (t, 1), 2,2 (dd, 0,55), 1,8 (t, 0,45), 1,35 (dd, 3).

Esimerkki 21

10 Esimerkissä 20 kuvatulla tavalla valmistettu 6-fluori-(2R)-metyyli-4-ureidokromaani-4-karboksyylihappo (1,5 g, 0,005 mol) ja L-(-)-efedriini (0,925 g, 0,0056 mol) sekoi-

tettiin keskenään 6 ml:ssa 10-%:ista vesi-metanoliseosta, jolloin muodostui liuos. Liuotin poistettiin siitä sen jäl-

15 keen haihduttamalla alipaineessa, jolloin saatiin jäykkä-liikkeinen öljy, jota trituroitiin sitten asetonin (10 ml) kanssa. Tämän vaiheen päätyttyä tulokseksi saatua seosta kuumennettiin höyryhauteella öljymäisen suolan liuottami-

seksi ja suolan liuotessa haluttu diastereoisomeeri alkoi

20 kiteytyä. Tulokseksi saatua seosta kuumennettiin sitten vielä viisi minuuttia ja lopulta se jäähdytettiin huoneen lämpötilaan (noin 20°C:seen) ennen suodattamista. Tällä tavalla talteen saatua suolaa kuumennettiin uudelleen ase-

tonissa (15 ml) viisi minuuttia, jonka jälkeen se jäähdy-

25 tettiin ja eristettiin, kuten edellä. Näin saatiin lopulta 0,52 g (22 %) puhdasta (4S,2R)-6-fluori-2-metyyli-4-ureido-

kromaani-4-karboksyylihapon L-(-)-efedriinisulaa, sp. 199,5 - 201°C (hajoaa); $[\alpha]_D^{25} = +45,7^{\circ}$ (c = 1,0, MeOH).

Alkuaineanalyysi yhdisteelle C₁₂H₁₃FN₂O₄:

30 Laskettu: C 61,05 H 6,98 N 9,70

Saatu: C 60,99 H 6,60 N 9,52

Esimerkki 22

Esimerkissä 21 kuvatulla tavalla valmistettua

(4S,2R)-6-fluori-2-metyyli-4-ureidokromaani-4-karboksyyli-

35 hapon L-(-)-efedriinisulaa (1,8 g, 0,0047 mol) refluksoi-

tiin jääetikassa (20 ml) neljä tuntia. Sen jälkeen

tulokseksi saatu seos suodatettiin liukenemattomien aineiden poistamiseksi ja suodos väkevöitiin sitten alipaineessa, jolloin saatiin paksu liete. Tässä vaiheessa seokseen lisättiin vettä (40 ml) halutun tuotteen saostamiseksi, joka tuote otettiin sitten talteen imusuodattamalla ja kuivattiin ilmassa vakiopainoon. Kuivattu tuote liuotettiin sitten asetoniin (15 ml), orgaaninen liuos suodatettiin ja suodos väkevöitiin sitten alipaineessa ja siihen lisättiin heksaania, jolloin saatiin viimein puhdistettua kiinteää tuotetta. Näin saatiin 0,54 g (54 %) puhdasta (4S,2R)-6-fluori-2-metyyli-spiro(kromaani-4,4'-imidatsolidiini)-2',5'-dionia, sp. 230-233°C; $[\alpha]_D^{25} = +212^\circ$ (c = 0,5, MeOH). IR (KBr): 3269 (s), 1778 (s), 1720 (s), 1487 (s) cm^{-1} . NMR (DMSO- d_6 , 250 MHz): δ 8,4 (s, 1), 7,1 (dt, 1), 6,9 (m, 2), 4,8 (m, 1), 3,4 (leveä s, 1), 2,3 (d, 1), 1,85 (t, 1), 1,35 (d, 3). Massaspektri (m/e): 250 (M^+ , pohjapiikki), 207 ($M^+ - \text{HNCO}$).

Alkuaineanalyysi yhdisteelle $\text{C}_{12}\text{H}_{11}\text{FN}_2\text{O}_3$:

Laskettu: C 57,65 H 4,44 N 11,21

20 Saatu: C 57,70 H 4,89 N 10,95

Patenttivaatimukset:

1. Menetelmä (4S)-6-fluori-spiro(kromaani-4,4'-imidatsolidiini)-2',5'-dionin tai sen (2R)-metyylijohdannaisen valmistamiseksi, t u n n e t t u siitä, että vastaava (S)-metyyli- tai (S)-etyyli-4-amino-6-fluorikromaani-4-karboksylaattiesteri käsitellään alkalimetallisyanaattilla happoväliaineessa mainitun aminohappoesterin muuttamiseksi halutuksi spiro-hydantoiinirengasyhdisteeksi.
- 10 2. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että (S)-metyyli- tai (S)-etyyli-4-amino-6-fluorikromaani-4-karboksylaattilähtöaine valmistetaan
- (a) esteröimällä halogeenivetyhappoadditiosuolan
15 muodossa oleva 4-amino-6-fluorikromaani-4-karboksyylihappo tai (2R)-4-amino-6-fluori-2-metyyli-4-karboksyylihappo tiosyylikloridia ja asianmukaista alempaa alkanolia käyttäen, jota seuraa emäskäsittely raseemisen metyyli- tai etyyliesterivälituotteen muodostamiseksi, ja
- 20 (b) suorittamalla mainitulle raseemiselle esterivälituotteelle resoluutio käsittelemällä sitä α -kymotrypsiinillä, jolloin saadaan haluttu (S)-metyyli- tai (S)-etyyliesteri puhtaassa muodossa.
3. Yhdiste, t u n n e t t u siitä, että se on
25 4-amino-6-fluorikromaani-4-karboksyylihapon tai sen (2R)-metyylijohdannaisen metyyli- tai etyyliesteri.
4. Menetelmä 4-amino-6-fluorikromaani-4-karboksyylihapon tai sen (2R)-metyylijohdannaisen valmistamiseksi halogeenivetyhappoadditiosuolansa muodossa, t u n n e t t u
30 t u siitä, että vastaava 6-fluori-spiro[kromaani-4,4'-(2'-fenylioksatsolidin-5'-oni)]- tai 6-fluori-spiro[kromaani-4,4'-(2'-alempi alkyyli)oksatsolidin-5'-oni] yhdiste saatetaan kosketuksiin (alempi alkaani)monokarboksyylihapon ja asianmukaisen halogeenivetyhapon seoksen kanssa
35 seoksen refluksoitumislämpötilassa mainitun spiro-oksatso-

olidin-5-onin hydrolysoimiseksi halutuksi spiro-aminohappo-
hydrohalogenidiksi.

5. Patenttivaatimuksen 4 mukainen menetelmä,
t u n n e t t u siitä, että 6-fluori-spiro[β -kromaani-4,4'-
5 (2'-fenyylioksatsolidin-5'-oni)]- tai 6-fluori-spiro[β -kro-
maani-4,4'-(2'-(alempi alkyyli)oksatsolidin-5'-oni)] läh-
töaine valmistetaan

(a) amidoalkyloimalla asianmukainen alempi β - (4-
fluorifenoksi)alkyylihalogenidi N-bentsoyyli- α -hydroksigly-
10 siinillä tai N-(alempi alkanoyyli)- α -hydroksiglysiinillä
happamssa väliaineessa, jolloin muodostuu välituotteena
sen 2-amidoalkyylijohdannainen, ja

(b) dehydratoimalla ja spiroalkyloimalla mainittu
amidoalkyylijohdannaisvälituote käsittelemällä sitä dehyd-
15 ratoivalla aineella ja emäksellä, jolloin saadaan haluttu
spiroalkyloitu atslaktoniyhdiste.

6. Spiro-oksatsolidin-5-oniyhdiste, t u n n e t t u -
t u siitä, että se on 6-fluori-spiro[β -kromaani-4,4'-(2'-
(alempi alkyyli)oksatsolidin-5'-oni)] tai 6-fluori-spiro-
20 [kromaani-4,4'-(2'-fenyylioksatsolidin-5'-oni)] tai jomman-
kumman (2R)-metyylijohtannainen.

7. Yhdiste, t u n n e t t u siitä, että se on
4-amino-6-fluori-(2R)-metyylikromaani-4-karboksylihappo.

8. Yhdiste, t u n n e t t u siitä, että se on
25 6-fluori-(2R)-metyyli-4-ureidokromaani-4-karboksylihappo.

9. (4S,2R)-6-fluori-2-metyyli-4-ureidokromaani-4-
karboksylihapon amiinisuolo, t u n n e t t u siitä, että
mainittu amiini on D-(+)-(1-fenyylietyyli)amiini tai L-(-)-
efedriini.