

(19)



SUOMI - FINLAND

(FI)

PATENTTI- JA REKISTERIHALLITUS

PATENT- OCH REGISTERSTYRELSEN

FINNISH PATENT AND REGISTRATION OFFICE

(10) **FI 823689 A7**

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

(21) Patentihakemus - Patentansökan - Patent application 823689

(51) Kansainvälinen patenttiluokitus - Internationell patentklassifikation -
International patent classification (IPC⁴)
C07D295/14

(22) Tekemispäivä - Ingningsdag - Filing date 28.10.1982

(23) Saapumispäivä - Ankomstdag - Reception date 28.10.1982

(41) Tullut julkiseksi - Blivit offentlig - Available to the public 30.04.1983

(43) Julkaisupäivä - Publiceringsdag - Publication date 12.06.2019

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

29.10.1981 GB 8132671

(71) Hakija - Sökande - Applicant

1 • Glaxo Group Limited, 980 Great West Road, BRENTFORD MIDDLESEX TW8 9GS, ISO-BRITANNIA, (GB)

(72) Keksijä - Uppfinnare - Inventor

1 • Waterhouse, Ian, United Kingdom, ISO-BRITANNIA, (GB)

2 • Marshall, David Robert, United Kingdom, ISO-BRITANNIA, (GB)

3 • Collington, Eric William, United Kingdom, ISO-BRITANNIA, (GB)

4 • Wallis, Christopher John, United Kingdom, ISO-BRITANNIA, (GB)

5 • Hallett, Peter, United Kingdom, ISO-BRITANNIA, (GB)

(74) Asiamies - Ombud - Agent

Kolster Oy Ab, Salmisaarenaukio 1, 00180 Helsinki

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

Aminosyklopentaanialkeenhappojen valmistus.

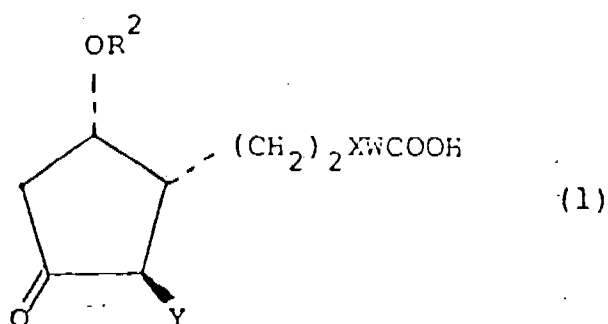
Framställning av aminocyklopentanalkensyror.

Aminosyklopentaanialkeenihappojen valmistus

Tämä keksintö koskee aminosyklopentaanialkeenihappojen, ja erityisesti yleiskaavan (1),

5

10



15

20

25

30

35

jossa X on cis- tai trans-CH=CH-; W on suoraketjuinen tai haaroittunut C₁₋₇-alkyleeni; Y on tyydytetty heterosyklinen aminoryhmä, jonka rengas käsittää 5-8 atomia, ja (a) joka mahdollisesti sisältää renkaassaan ryhmän -O-, -S-, -SO₂- tai -NR⁴- (jossa R⁴ on vety-
 atomi, C₁₋₇-alkyyli tai aralkyyli, jonka alkyyliosaa käsittää 1-4 hiiliatomia), ja (b) joka mahdollisesti on substituoitu yhdellä tai useammalla C₁₋₄-alkyyli-ryhmällä; R² on (i) C₃₋₆-alkenyylili, joka mahdollisesti on substituoitu fenyyllillä (joka on mahdollisesti substituoitu C₁₋₄-alkyyllillä, C₁₋₄-alkoksilla, halogeenilla, C₅₋₇-sykloalkyyllillä tai fenyylialkyyllillä, jonka alkyyliosassa on 1-4 hiiliatomia), bifenyyllillä (joka on mahdollisesti substituoitu C₁₋₄-alkyyllillä, C₁₋₄-alkoksilla tai halogeenilla) tai naftyyllillä, (ii) C₁₋₁₂-alkyyli, (iii) C₁₋₅-alkyyli, joka on substituoitu (a) fenyyllillä [joka on mahdollisesti substituoitu halogeenilla, hydroksilla, C₁₋₆-alkyyllillä, C₁₋₆-alkoksilla, C₁₋₄-hydroksialkoksilla, trifluorimetyyllillä, syaanilla, aryloksilla (esim. fenoksilla), C₅₋₇-sykloalkyyllillä, aralkoksilla (esim. bentsyloksilla), dimetyyliaminometyyllillä, karboksamidilla (-CONH₂), tiokarboksami-

dilla ($-\text{CSNH}_2$), C_{1-4} -alkanoyylillä, $-\text{NR}^5\text{R}^6$:lla (jossa R^5 ja R^6 ovat samoja tai eri ryhmiä ja kumpikin on vety-
 atomi tai C_{1-4} -alkyyli, tai joka on samanlainen hete-
 rosyklinen aminoryhmä kuin edellä määriteltä Y),

5 C_{1-3} -alkyyliitiolla, C_{1-3} -alkyylisulfinyyllillä, C_{1-3} -
 alkyylisulfonyyllillä, fenyylialkyyllillä, jonka alkyyli-
 osassa on 1-3 hiiliatomia, aminosulfonyyllillä, C_{1-3} -
 alkanoyyliaminosulfonyyllillä, fenyylisulfonyyllillä

10 (jonka fenyyliosaa on mahdollisesti substituoitu C_{1-3} -
 alkyyllillä tai C_{1-3} -alkoksilla), nitrolla tai tienyy-
 lillä), (b) tienyyllillä tai furanyyllillä (jotka on mah-
 dollisesti substituoitu C_{1-6} -alkyyllillä, C_{1-6} -alkoksil-
 la, aryyllillä (esim. fenyyllillä) tai fenyylialkyyllillä
 tai -alkoksilla (joiden alkyyli- tai alkoksiosassa

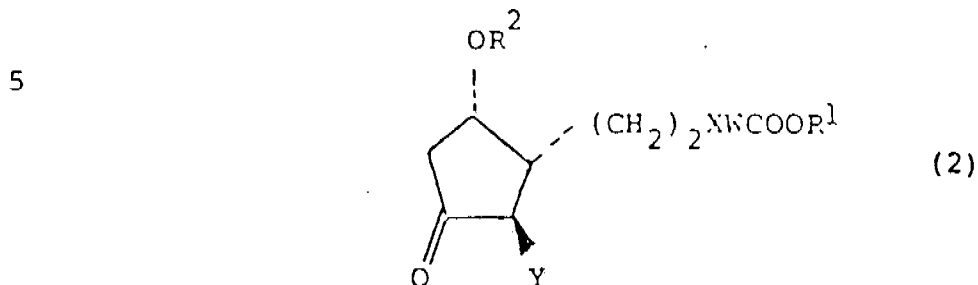
15 on 1-3 hiiliatomia, ja joiden aryyli- tai fenyyli-ryhmä
 on mahdollisesti substituoitu C_{1-3} -alkyyllillä, C_{1-3} -
 alkoksilla tai halogeenilla), aryloksilla (esim. fenok-
 silla), C_{5-7} -sykloalkyyllillä, halogeenilla, nitrolla
 tai tienyyllillä), (c) bifenyyllillä (joka on mahdolli-
 20 sesti substituoitu fenyyllillä tai yhdellä tai kahdella
 C_{1-4} -alkyyli-, C_{1-4} -alkoksi- tai halogeenisubstituen-
 tilla) tai (d) naftyyllillä (joka on mahdollisesti subs-
 tituoitu C_{1-4} -alkyyllillä, C_{1-4} -alkoksilla tai halogee-
 nilla), mukaisten yhdisteiden ja niiden fysiologisesti
 25 hyväksyttävien suolojen ja solvaattien (esim. hydraat-
 tien) valmistamista.

Tässä esitettyjen rakennekaavojen katsotaan kä-
 sittävän kaikkien, kaavojen mukaisten yhdisteiden enan-
 tiomeerit samoin kuin enantiomeerien seokset, mukaan
 30 lukien rasemaatit, vaikkakin esitetty täsmällinen ra-
 kenne koskee vain yhtä enantiomeeria.

Mainituilla yhdisteillä on osoittautunut olevan
 endoperoksidin ja tromboksaanin vastainen vaikutus, ja
 siksi ne ovat kiinnostavia astman ja sydänverisuonten
 35 sairauksien hoidossa.

Tämä keksintö koskee menetelmää kaavan (1) mukai-

sen yhdisteen tai sen suolan tai solvaatin valmistamiseksi, joka menetelmä käsittää kaavan (2)



- 10 mukaisen esterin hydrolysoinnin, jossa kaavassa R^1 on
 (a) $-CR^7R^8R^9$, jossa sekä R^7 että R^8 on fenyyli (mahdollisesti substituoituja C_{1-4} -alkyyllillä, C_{1-4} -alkoksilla, dialkyyliaminolla, jonka alkyyliosassa on 1-4 hiiliatomia, nitrolla tai halogeenilla) ja R^9 on vetyatomi tai
 15 samanlainen substituoitu tai substituimaton fenyyli-ryhmä kuin R^7 ja R^8 ,
 (b) $-CH_2BR^{10}$, jossa B on -O- tai -S- ja R^{10} on C_{1-4} -alkyyli,
 (c) $-CH_2OCOR^{11}$, jossa R^{11} on metyyli tai fenyyli,
 20 $\begin{array}{c} | \\ R^{12} \end{array}$
 (e) tetrahydro-5-okso-2-furanyyli,
 (f) $-CH_2CH_2SiR_3^{13}$, jossa R^{13} on C_{1-6} -alkyyli, esimerkiksi, metyyli,
 25 (g) $-CH_2CCl_3$ tai
 (h) $-SiR^{14}R^{15}R^{16}$, jossa R^{14} , R^{15} ja R^{16} ovat aryylejä (esim. fenyylejä) tai C_{1-6} -alkyylejä ja ainakin yksi niistä on aryyli.

R^1 on edullisesti ryhmä (a), esimerkiksi trifenyylimetyyli (jossa fenyyli-ryhmät ovat mahdollisesti substituoituja metyyllillä, metoksilla tai nitrolla) tai difenyylimetyyli (jossa fenyyli-ryhmät ovat mahdollisesti substituoituja halogeenilla, metyyllillä, metoksilla tai dimetyyliaminolla). Erityisen edullisesti R^1 on
 30 trifenyylimetyyli.
 35

Kaavan (2) mukaisten esterien hydrolyysi suorite-

taan yleensä neutraaleissa tai lievästi happamissa tai lievästi emäksisissä olosuhteissa, mahdollisesti orgaanisessa liuottimessa tai veden ja orgaanisen liuot-

5

timen seoksessa ja soveltuvassa lämpötilassa, tarkoituksenmukaisesti $-5 - +25^{\circ}\text{C}$:ssa, edullisesti huoneen lämpötilassa.

Siten R^1 :n ollessa (a):n, (b):n, (c):n, (d):n, (e):n, (f):n, (g):n tai (h):n mukainen ryhmä hydrolyysi voidaan suorittaa vahvan hapon, edullisesti orgaanisen hapon, kuten trifluorietikkahapon, ollessa läsnä.

10

Mainittuun hydrolyysiin soveltuvia liuottimia ovat tetrahydrofuraani, eetteri, vesi-eetteri-seos ja CH_2Cl_2 . Reaktio voidaan suorittaa huoneen lämpötilassa.

Vaihtoehtoisesti esterit, joissa R^1 on ryhmä (h), voidaan hydrolysoida sellaisella hapolla, kuten esimerkiksi etikkahappo, soveltuvassa liuottimessa (esim. vettä sisältävässä tetrahydrofuraanissa). Tämä reaktio voidaan suorittaa huoneen lämpötilassa.

15

R^1 :n ollessa (b):n mukainen ryhmä hydrolyysi voidaan suorittaa myös neutraaleissa olosuhteissa HgCl_2 :n läsnäollessa (esimerkiksi käyttäen liuottimena CH_3CN :n ja veden seosta). Tällaiset esterit voidaan hydrolysoida myös AgNO_3 :n ollessa läsnä käyttäen liuottimena esimerkiksi puskuroitua, vettä sisältävää tetrahydrofuraania, dioksaania tai dimetoksietaania. Reaktio suoritetaan edullisesti huoneen lämpötilassa.

20

25

Esterit, joissa R^1 on $-\text{CH}_2\text{CCl}_3$, voidaan hydrolysoida käsittelemällä sinkillä esimerkiksi pH-alueella 4,2-7,2. Soveltuvia liuottimia ovat tetrahydrofuraani, dioksaani ja dimetoksietaani. Reaktio suoritetaan edullisesti huoneen lämpötilassa.

30

Esterit, joissa R^1 on $-\text{CH}_2\text{CCl}_3$, voidaan hydrolysoida käsittelemällä sinkillä esimerkiksi pH-alueella 4,2-7,2. Soveltuvia liuottimia ovat tetrahydrofuraani, dioksaani ja dimetoksietaani. Reaktio suoritetaan edul-

35

lisesti huoneen lämpötilassa.

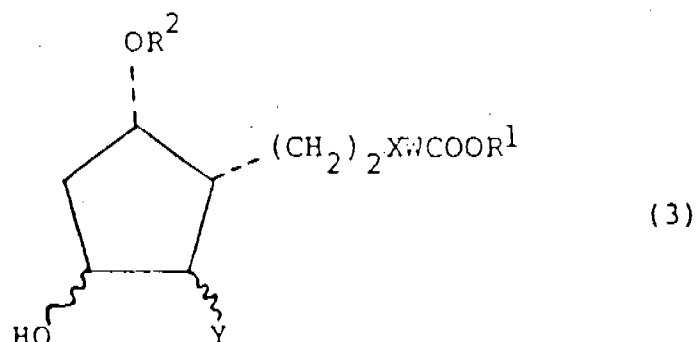
Esterit, joissa R^1 on ryhmä (h), voidaan hydrolysoida myös kvaternaarisella ammoniumfluoridilla (esim. (t-butyyli)₄NF:llä) tai HF:lla käyttäen reaktios-
 5 sa liuottimena esimerkiksi tetrahydrofuraania tai CH_3CN :ä. Tämä reaktio voidaan suorittaa huoneen lämpötilassa.

Esterit, joissa R^1 on (c):n, (d):n tai (e):n mukainen ryhmä, voidaan hydrolysoida myös emäksisissä
 10 olosuhteissa, esimerkiksi epäorgaanisen emäksen, kuten Na_2HPO_4 :n, ollessa läsnä. Liuottimena voi olla esimerkiksi veden ja alkoholin (esim. metanolin) seos, ja reaktio voidaan suorittaa huoneen lämpötilassa.

Muodostunut kaavan (1) mukainen happo on tar-
 15 koituksenmukaista eristää suolana, esimerkiksi suolana, joka on muodostunut orgaanisen emäksen, kuten piperidiinin kanssa. Haluttaessa happo voidaan vapauttaa suolasta ja muuttaa tarvittaessa toiseksi suolaksi. Alunperin eristetty suola voidaan muuttaa myös suoraan
 20 toiseksi suolaksi kationinvaihdolla ilman, että happo vapautuu välillä.

Näin ollen epäorgaanisten emästen kanssa syntyvät suolat voidaan valmistaa lisäämällä emäs liuokseen, jossa on kaavan (1) mukaista happoa vettä sisältävässä
 25 orgaanisessa liuottimeissa. Tietyt suolat voidaan valmistaa myös vaihtamalla kationi; esimerkiksi kalsiumsuola voidaan valmistaa lisäämällä jotakin kalsiumin suolaa (esim. kloridia tai asetaattia) kaavan (1) mukaisen yhdisteen suolan, esimerkiksi amiini- tai alka-
 30 limetallisuolan, liuokseen.

Lisäksi keksintö koskee kaavan (2) mukaisten estereiden valmistamista hapettamalla vastaava kaavan (3) mukainen hydroksiyhdiste



(muu kuin yhdiste, jossa Y on α -asemassa ja renkaaseen liittyvä hydroksyyli β -asemassa).

Soveltuviin hapetusmenetelmiin kuuluu Cr(VI)-hapettimen käyttö soveltuvassa liuottimessa, esimerkiksi kromihapon käyttäminen asetonissa (esim. Jones-reagenssi, käytettynä edullisesti piileväpitoisen silikan, kuten seliitin läsnäollessa) tai CrO₃:n käyttö pyridiinissä. Mainittuja reagensseja käytetään esimerkiksi -20°C:n ja huoneen lämpötilan välillä.

Toinen merkittävä menetelmä on aktivoidun rikki-reagenssin käyttö, esimerkiksi (i) N-kloorisukkinimidi-dimetyylisulfidi-kompleksin käyttö soveltuvassa liuottimessa (esim. tolueenissa tai dikloorimetaanissa) lämpötilan ollessa esimerkiksi -25 - +25°C, edullisesti 0-5°C, (ii) soveltuvalla elektrofiilisella reagenssilla (kuten oksalyylikloridilla, asetyylibromidilla tai diynylikloridilla) aktivoidun dialkyylisulfoksidin (esim. dimetyylisulfoksidin) käyttäminen soveltuvassa liuottimessa (esim. tolueenissa tai dikloorimetaanissa) esimerkiksi -70 - -20°C:n lämpötilassa; disykloheksyyli-karbodi-imidiä voidaan myös käyttää elektrofiilisena reagenssina (edullisesti CF₃COOH:n tai sen pyridinium-suolan läsnäollessa) lämpötilan ollessa -10°C:n ja huoneen lämpötilan välillä ja liuottimien ollessa samoja, tai (iii) pyridiini-SO₃-kompleksin käyttö dimetyylisulfoksidissa lämpötilan ollessa edullisesti 0°C:n ja huoneen lämpötilan välillä.

Hapetusmenetelmän valinta riippuu R¹:n luonteesta.

Y:n ollessa α -asemassa olosuhteet tulisi valita siten, että hapetuksen jälkeen, joka suoritetaan esimerkiksi Cr(VI)-hapetinta käyttäen, tapahtuu epimerisaatio.

5 Jokainen lähtöaineessa esiintyvä ja lopputuotteessa edellytetty hydroksi- tai aminoryhmä tulisi suojata soveltuvalla tavalla tässä reaktiossa.

Kaavan (3) mukaiset yhdisteet voidaan valmistaa esteröimällä vastaavista karboksyylihapoista, so. kaavan (3) mukaisista yhdisteistä, joissa R^1 on vetyatomi. Tavanomaiset esteröintimenetelmät ovat käyttökelpoisia.

10 Kaavan (3) mukaiset yhdisteet, joissa R^1 on (f):n tai (g):n mukainen ryhmä, voidaan esimerkiksi valmistaa käsittelemällä vastaavan karboksyylihapon reaktiivista johdannaista soveltuvalla alkoholilla R^1OH . Reaktiot voidaan esimerkiksi suorittaa $-10^{\circ}C$:n ja huoneen lämpötilan välillä olevassa lämpötilassa käyttäen liuottimena esimerkiksi asetonia.

20 Reaktiivisena johdannaisena on tarkoituksenmukaista käyttää hapon seosanhydridiä, joka on valmistettu esimerkiksi käsittelemällä happoa klooriformaattilla soveltuvan emäksen, esimerkiksi trietyyliamiinin, ollessa läsnä ja lämpötilan ollessa $-12^{\circ}C$.

25 Klooriformaattina voidaan käyttää esimerkiksi C_{1-6} -alkyyli-(esim. isobutyryyli-), aryyli-(esim. fenyyli-) tai aralkyyli-(esim. bentsyyli-) klooriformaattia.

Edelleen kaavan (3) mukaiset yhdisteet, joissa R^1 on (a):n (b):n, (c):n, (d):n, (e):n tai (h):n mukainen ryhmä, voidaan esimerkiksi valmistaa antamalla vastaavan karboksyylihapon reagoida soveltuvan halogeenidin R^{17} -Hal kanssa, jossa Hal on halogeeni ja R^{17} on aikaisemmin tässä kappaleessa määritellyn R^1 :n mukainen ryhmä. Reaktio suoritetaan soveltuvan emäksen, esimerkiksi kalium-t-butoksidin tai steerisesti estetyn amiinin, 30 kuten trietyyliamiinin, N,N-di-isopropyyliamiinin tai

disykloheksyyliamiinin, ollessa läsnä soveltuvassa liuot-
timessa (kuten asetonitriilissä, dimetyylisulfoksidis-
sa, dimetyyliformamidissa tai CH_2Cl_2 :ssa) lämpötilan
ollessa esimerkiksi 0°C :n ja huoneen lämpötilan välil-
lä.

Toisessa esimerkissä kaavan (3) mukaiset yhdis-
teet, joissa R^1 on (a):n mukainen ryhmä, jossa R^9 on
vetyatomi, voidaan valmistaa antamalla vastaavan karbok-
syylihapon reagoida difenyyliidiatsometaanin kanssa käyt-
tämällä liuottimena esimerkiksi bentseeniä ja lämpötilana
esimerkiksi huoneen lämpötilaa.

Kaavan (3) mukaisten estereiden valmistuksessa
tarvittavat kantakarboksyylihapot voidaan valmistaa
GB-patenttijulkaisussa 2075503A esitetyllä tavalla.

Keksinnön mukainen menetelmä soveltuu erityises-
ti jäljempänä määriteltujen kaavan (1) mukaisten yhdis-
teiden valmistukseen.

Kaavan (1) mukaisten yhdisteiden määrittelyssä
edellä mainitut alkyyliryhmät voivat olla suoraketjuui-
sia tai haaroittuneita.

W voi esimerkiksi olla 1-5 atomia käsittävä
suoraketjuinen tai haaroittunut alkyleeni ja on edul-
lisesti $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$.

Kaavan (1) mukaiset yhdisteet pystyvät muodosta-
maan suoloja emästen kanssa, ja niitä käytetään edul-
lisesti kyseisten suolojen muodossa. Esimerkkejä sovel-
tuvista suoloista ovat alkalimetalli- (esim. natrium- ja
kalium-), maa-alkalimetalli- (esim. kalsium- tai magne-
sium-), ammonium-, substituoitunut ammonium- (esim. tro-
metamiini- tai dimetyyliaminoetanoli-), piperatsiini-,
N,N-dimetyylipiperatsiini-, morfoliini-, piperidiini-
ja tertiaariset amino- (esim. trietyyliamiini-) suolat.
Epäorgaaniset suolat ovat edullisia.

X on edullisesti cis- $\text{CH}=\text{CH}$ -ryhmä.

Heterosyklinen aminoryhmä Y voi olla esimerkiksi

5-, 6- tai 7-atominen rengas, esimerkiksi pyrrolidiini, piperidiini, morfoliini, piperatsiini, tiomorfoliini, 1,1-dioksotiomorfoliini, homomorfoliini tai heksametyleeni-imini. Esimerkkejä renkaan toiseen typpiin 5 mahdollisesti liittyneistä substitueista ovat metyyli, etyyli ja bentsyyli. Heterosyklisen renkaan hiiliatomit voivat olla substituoituja esimerkiksi metyyllillä tai etyyllillä. Y on edullisesti piperidiini, morfoliini, homomorfoliini, tiomorfoliini tai 1,1-dioksotiomorfoliini, ja yhdisteet, joissa Y on morfoliini- tai piperidiiniryhmä, ovat erityisen edullisia. 10

Aminoryhmä Y tekee mahdolliseksi sen, että yhdisteet voivat muodostaa suoloja orgaanisten happojen kanssa, esimerkiksi maleaatteja.

15 R^2 voi esimerkiksi olla C_{5-10} -alkyyli (esim. pentyyli tai dekyyli), C_{3-5} -alkenyli (esim. allyyli, joka mahdollisesti on substituoitu fenyyllillä) tai C_{1-5} -alkyyli (esim. metyyli tai propyyli), joka on substituoitu fenyyllillä (joka mahdollisesti on substituoitu 20 C_{1-4} -alkyyllillä (esim. t-butyylillä), C_{5-7} -sykloalkyyllillä (esim. sykloheksyyllillä), C_{1-3} -alkyyli- tiolla (esim. metyyli- tiolla), fenyylialkyyllillä, jonka alkyyli- osassa on 1-3 hiiliatomia (esim. bentsyyllillä) tai tienyyllillä), furanyylillä tai tienyyllillä (jotka mahdolli- 25 sesti ovat fenyyli- substituoituja), bifenyyllillä (joka mahdollisesti on substituoitu C_{1-3} -alkyyllillä (esim. metyyllillä), C_{1-3} -alkoksilla (esim. metoksilla), halo- geenilla (esim. kloorilla) tai fenyyllillä), tai naftyy- lillä.

30 R^2 on edullisesti fenyylialkyyli-ryhmä, jonka alkyyliosaa käsittää 1-3 hiiliatomia, ja jonka fenyyli- ryhmä on substituoitu jollakin seuraavista ryhmistä: C_{1-3} -alkyyli- tiolla, tienyyli tai fenyyli, joka on mahdol- lisesti substituoitu C_{1-3} -alkyyllillä, C_{1-3} -alkoksilla, halogeenilla tai fenyyllillä; tai se on tienyylialkyyli, 35 jonka alkyyliosaa käsittää 1-3 hiiliatomia ja tienyyli-

osa on fenyyli­substitu­oitu, tai sinnamyyli.

Erityisen edullisia R^2 -ryhmiä ovat fenyyli­alkyyliryhmät, joiden alkyyliosana on C_{1-3} -alkyleeniketju ja fenyyli­ryhmä on fenyyli­substitu­oitu, edullisesti para-asemaan (joka fenyyli­substituentti on mahdollisesti substitu­oitu C_{1-3} -alkyyli­llä, C_{1-3} -alkoksilla tai halogeenilla tämän lisäsubstituentin ollessa edullisesti meta- ja vielä edullisemmin para-asemassa), tai tienyyli­metyyli­ryhmä (erityisesti 4-tienyyli­metyyli­ryhmä), joka on substitu­oitu fenyyli­ryhmällä, edullisesti para-asemaan, tai sinnamyyli.

Erityisen merkittäviä R^2 -ryhmiä ovat bentsyyli­ryhmät, jotka on substitu­oitu (edullisesti para-asemaan) fenyyli­llä, 4-metoksifenyyli­llä tai 4-metyyli­fenyyli­llä.

Erityisen edullisella yhdisteryhmällä on kaava (1), jossa X on cis-CH=CH-,

Y on -CH₂CH₂-,

Y on morfoliini tai piperidiini ja

R^2 on fenyyli­alkyyli, jonka alkyyliosana käsittää 1-3 hiiliatomia, ja jonka fenyyli­ryhmä on substitu­oitu fenyyli­llä (joka on mahdollisesti substitu­oitu C_{1-3} -alkyyli­llä, C_{1-3} -alkoksilla tai halogeenilla), fenyyli­tienyyli­metyyli tai sinnamyyli,

ja erityisen edullisia ovat myös kyseisten yhdisteiden fysiologisesti hyväksyttävät suolat ja solvaatit (esim. hydraatit).

Erityisen tärkeitä viimeksi mainitun ryhmän yhdisteitä ovat ne, joissa Y on morfoliini ja R^2 on 1,1'-bifenyyli­metyyli, jonka para-asemassa on metyyli-, metoksi- tai kloorisubstituentti tai meta-asemassa metoksisubstituentti, 1,1'-bifenyyli­propyyli, 2-fenyyli­tien-4-yyli­metyyli tai sinnamyyli, ja ne, joissa Y on piperidiini ja R^2 on 1,1'-bifenyyli­metyyli tai 4'-metoksi-1,1'-bifenyyli­metyyli. Erityisen tärkeitä ovat

$\langle 1\alpha(Z), 2\beta, 5\alpha \rangle - (+) - 7 - \langle 5 - \langle \langle (1,1'\text{-bifenyl}) - 4\text{-yyli} \rangle \text{metoksi} \rangle - 2 - (4\text{-morfolinyyli}) - 3\text{-oksosyklopentyyli} \rangle - 4\text{-hepteenihappo}$
 ja $\langle 1R - \langle 1\alpha(Z), 2\beta, 5\alpha \rangle \rangle - (-) - 7 - \langle 5 - \langle \langle (1,1'\text{-bifenyl}) - 4\text{-yyli} \rangle \text{metoksi} \rangle - 2 - (4\text{-morfolinyyli}) - 3\text{-oksosyklopentyyli} \rangle - 4\text{-hepteenihappo}$ sekä niiden hydraatit ja suolat, erityisesti kalsium-, piperidiini-, piperatsiini- ja N,N-dimetyylipiperatsiinisuolet. Kalsiumsuolat ovat erityisen merkittäviä.

Yleensä kaavan (1) mukaiset yhdisteet, joiden sillä hiiliatomilla, johon $-(CH_2)_2XCOOH$ -ryhmä on liittynyt, on R-konfiguraatio, (ja kyseistä isomeeria sisältävät seokset) ovat edullisia.

Seuraavat esimerkit valaisevat keksintöä. Lämpötilat esitetään celsiusasteina. Esimerkeissä käytetään seuraavia lyhenteitä:

TLS - ohutkerroskromatografia adsorbenttina SiO_2 ,

PE - petrolieetteri (kiehuu $40-60^\circ C$:ssa),

THF - tetrahydrofuraani,

EA - etyyliasetaatti,

HOAc - etikkahappo,

DMSO - dimetyylisulfoksidi,

DMF - dimetyyliformamidi.

Kromatografiassa käytettiin adsorbenttina silikageeliä ellei toisin ole mainittu. Kuivauksella tarkoitetaan kuivaamista $MgSO_4$:llä. "Hyflo" on suodatuksen apuaine.

Osa seuraavista välituotteista on kuvattu GB-patenttijulkaisussa 2075503A.

Välituote 1

$\langle 1\alpha(Z), 2\beta, 3\alpha, 5\alpha \rangle - (+) - 7 - \langle 5 - \langle \langle (1,1'\text{-bifenyl}) - 4\text{-yyli} \rangle \text{metoksi} \rangle - 3\text{-hydroksi} - 2 - (4\text{-morfolinyyli}) \text{syklopentyyli} \rangle - 4\text{-hepteenihappo}$

Välituote 2

$\langle 1R - \langle 1\alpha(Z), 2\beta, 3\alpha, 5\alpha \rangle \rangle - (+) - 7 - \langle 5 - \langle \langle (1,1'\text{-bifenyl}) - 4\text{-yyli} \rangle \text{metoksi} \rangle - 3\text{-hydroksi} - 2 - (4\text{-morfolinyyli}) \text{syklopentyyli} \rangle - 4\text{-hepteenihappo}$

Välituote 3

$\{1\alpha(Z), 2\beta, 5\alpha\}-(+)-7-\{5-\{[(1,1'\text{-bifenyl})-4\text{-yyli}]\text{-metoksi}\}-2-(4\text{-morfolinyyli})-3\text{-oksosyklopentyyli}\}-4\text{-hepteenihappo}$

5

Välituote 4

$\{1R-\{1\alpha(Z), 2\beta, 5\alpha\}\}-(+)-7-\{5-\{[(1,1'\text{-bifenyl})-4\text{-yyli}]\text{-metoksi}\}-2-(4\text{-morfolinyyli})-3\text{-oksosyklopentyyli}\}-4\text{-hepteenihappo}$

Välituote 5

10 $\{1\alpha(Z), 2\beta, 5\alpha\}-(+)-\text{trifenyyylimetyyli}\{7-\{5-\{[(1,1'\text{-bifenyyli})-4\text{-yyli}]\text{metoksi}\}-2-(4\text{-morfolinyyli})-3\text{-okso- syklopentyyli}\}\}-4\text{-heptenoaatti}$

15 Liuokseen, jossa oli välituotetta 3 (1,5 g) ja trietyyliamiinia (0,88 ml) CH_2Cl_2 :ssa (9 ml), lisättiin 2°C :ssa trifenyylimetyylikloridia (1,315 g). Seosta pidettiin 1 tunti $2-4^\circ\text{C}$:ssa, jonka jälkeen se laimennettiin fosfaattipuskurilla (pH 6, 75 ml) ja eetterillä (75 ml). Eetterikerros pestiin vedellä (2 x 25 ml), kuivattiin ja haihdutettiin. Jäännös puhdistettiin kromatografisesti käyttäen eluenttina eetteriä, jolloin
20 saatiin otsikon mukaista yhdistettä vaahtona (1,843 g). Alkuaineanalyysi

Saatu: C 80,21; H 6,9; N 2,1

Laskettu $\text{C}_{48}\text{H}_{49}\text{NO}_5$:lle: C 80,1; H 6,9; N 1,95 %.

25

Välituote 6

$\{1R-\{1\alpha(Z), 2\beta, 5\alpha\}\}-(+)-\text{trifenyyylimetyyli}\{7-\{5-\{[(1,1'\text{-bifenyl})-4\text{-yyli}]\text{metoksi}\}-2-(4\text{-morfolinyyli})-3\text{-oksosyklopentyyli}\}\}-4\text{-heptenoaatti}$

30 $5-10^\circ\text{C}$:een jäähdytettyyn, sekoitettuun liuokseen, jossa välituotteen 2 metaanisulfonaattia (1 g) ja trifenyylimetyylikloridia (0,6 g) CH_2Cl_2 :ssa, lisättiin trietyyliamiinia (0,6 ml). Seosta sekoitettiin alle 10°C :n lämpötilassa vielä 0,5 tuntia, jonka jälkeen lisättiin vielä trietyyliamiinia (1,7 ml) ja sen
35 jälkeen liuos, jossa oli pyridiini-rikkitrioksidi-kompleksia (1,1 g) DMSO:ssa (5 ml). Jäähdytyschaude poistet-

tiin, ja seosta sekoitettiin ympäristön lämpötilassa 1,5 tuntia. Lisättiin vettä (30 ml), ja seosta uutettiin eetterillä (2 x 20 ml). Yhdistetyt uutteen pestiin vedellä (15 ml), 1M sitruunahapolla (8 ml) ja vedellä (10 ml), kuivattiin ja haihdutettiin. Jäännös puhdistettiin kromatografisesti käyttäen eluenttina eetteri-PE-seosta (2:1), jolloin saatiin otsikon mukais-
 5 ta yhdistettä vaahtona (0,75 g).

Alkuaineanalyysi

10 Saatu: C 80,0; H 6,7; N 1,8
 Laskettu $C_{48}H_{49}NO_5$:lle: C 80,1; H 6,9; N 1,95 %
 $[\alpha]_D^{22} = -7,3^\circ$ (CHCl₃)

Välituote 7

15 $[1\alpha(Z), 2\beta, 5\alpha]$ -(+)-difenyylimetyyli- $[7-[5-[[(1,1'$ -bifenyli)-4-yyli]-metoksi]-2-(4-morfolinyyli)-3-oksosyklo-
 pentyyli]]-4-heptenoaatti

Seosta, jossa oli välituotetta 3 (0,5 g) ja difenyylidiatsometaania (0,6 g) bentseenissä (15 ml), sekoitettiin ympäristön lämpötilassa 4 tuntia. Liuotin poistettiin alipaineessa, ja jäännös puhdistettiin kromatografisesti käyttäen eluenttina eetteriä, jolloin saatiin otsikon mukaista yhdistettä öljynä (0,484 g).

Alkuaineanalyysi

20 Saatu: C 78,3; H 7,0; N 2,15
 25 Laskettu $C_{42}H_{45}NO_5$:lle: C 78,35; H 7,05; N 2,1 %

Välituote 8

$[1R-[1\alpha(Z), 2\beta, 5\alpha]]$ -(-)-asetyloksimetyyli- $[7-[5-[[(1,1'$ -bifenyli)-4-yyli]-metoksi]-2-(4-morfolinyyli)-3-oksosyklo-
 pentyyli]]-4-heptenoaatti

30 Liuosta, jossa oli välituotetta 4 (0,436 g) asetonissa (6 ml) sekä trietyyliamiinia (0,3 ml) ja bromimetyyliasettaattia (0,3 g), sekoitettiin 20°C:ssa 2 tuntia. Seos kaadettiin fosfaattipuskuriin (pH 6,5, 50 ml), ja sitä uutettiin eetterillä (3 x 50 ml). Yhdistetyt
 35 uutteen kuivattiin ja haihdutettiin, jolloin saatiin

öljy. Kromatografisen puhdistuksen jälkeen, jossa käytettiin eluenttina eetteriä, saatiin otsikon mukaista yhdistettä öljynä (0,351 g).

Alkuaineanalyysi

5 Saatu: C 69,8; H 7,3; N 2,4

Laskettu $C_{32}H_{39}NO_7$:lle: C 69,9; H 7,15; N 2,55 %

$[\alpha]_D^{21,5} = -8,8^\circ$ ($CHCl_3$)

Välituote 9

10 a) $[1\alpha(Z), 2\beta, 5\alpha]-(+)-2,2,2$ -trikloorietyyli $\{7-[5-[(1,1'$ -bifenyl)-4-yyli]metoksi}-2-(4-morfolinyyli)-3-oksosyklopentyyli]-4-heptenoaatti

15 Isobutyryliklooriformaattia (0,68 ml) lisättiin $-12^\circ C$:een jäähdytettyyn, sekoitettuun liuokseen, jossa oli välituotetta 3 (0,8 g) ja trietyyliaminiä (0,92 ml) asetonissa (32 ml), typpeä suojakaasuna käyttäen. Puolen tunnin kuluttua lisättiin 2,2,2-trikloorietanolia (0,76 ml), ja lisäksi puolen tunnin kuluttua seoksen annettiin lämmetä $0^\circ C$:een. 3,5 tunnin kuluttua seos laimennettiin fosfaattipuskurilla (pH 6,5, 60 ml),
20 ja sitä uutettiin eetterillä (3 x 65 ml). Yhdistetyt uutteet kuivattiin ja haihdutettiin, ja jäännös puhdistettiin aluksi kromatografisesti käyttäen eluenttina eetteri-PE-seosta (1:1) ja sen jälkeen trituroimalla eetterillä, jolloin saatiin otsikon mukaista yhdistettä
25 kiinteänä (0,22 g), sp. $86,5-88^\circ C$.

b) $[1\alpha(Z), 2\beta, 5\alpha]-(+)-(2$ -trimetyylisilyylietyyli) $\{7-[5-[(1,1'$ -bifenyl)-4-yyli]metoksi}-2-(4-morfolinyyli)-3-oksosyklopentyyli]-4-heptenoaatti

30 Otsikon mukainen yhdiste (sp. $43,5-45^\circ C$) valmistettiin välituotteesta 3 ja trimetyylisilylietanolista. Puhdistus kromatografisesti käyttäen eluenttina eetteri-PE-seosta (1:2).

Välituote 10

$\{1R-\{1\alpha(Z), 2\beta, 3\alpha, 5\alpha\}\}-(+)\text{-metoksimetyyli}\{7-\{5-\{[(1,1'\text{-bifenyl})-4\text{-yyli}\}\text{metoksi}\}-3\text{-hydroksi-2-(4-morfolinyyli)-syklopentyyli}\}\}-4\text{-heptenoaatti}$

- 5 Liuokseen, jossa oli välituotetta 2 (0,98 g) ja disykloheksyyliamiinia (0,44 ml) DMF:ssa (10 ml), lisättiin samalla sekoittaen kloorimetyylimetyylieetteriä (0,16 ml). 15 minuutin kuluttua seos laimennettiin fosfaattipuskurilla (pH 6, 50 ml) ja uutettiin EA:lla (3 x 50 ml). Yhdistetyt uutteen pestiin vedellä (50 ml), kuivattiin ja haihdutettiin, ja jäännös puhdistettiin kromatografisesti käyttäen eluenttina EA-metanoli-seosta (9:1), jolloin saatiin otsikon mukaista yhdistettä öljynä (0,8 g).

15 Alkuaineanalyysi

Saatu: C 70,55; H 7,9; N 3,1

Laskettu $C_{31}H_{41}NO_6$:lle: C 71,1; H 7,9; N 2,7 %

$[\alpha]_D^{25,5} = +61,0^\circ$ ($CHCl_3$)

Välituote 11

- 20 $\{1R-\{1\alpha(Z), 2\beta, 5\alpha\}\}-(+)\text{-metoksimetyyli}\{7-\{5-\{[(1,1'\text{-bifenyl})-4\text{-yyli}\}\text{metoksi}\}-2-(4-morfolinyyli)-3\text{-oksosyklopentyyli}\}\}-4\text{-heptenoaatti}$

- 25 Kylmään ($0^\circ C$) sekoitettuun liuokseen, jossa oli välituotetta 10 (0,53 g) ja trietyyliamiinia (1,1 ml) CH_2Cl_2 :ssa, lisättiin pyridiini-rikkitrioksidi-kompleksia (0,64 g) DMSO:ssa (5 ml). Seoksen annettiin 3 tunnin kuluessa lämmetä ympäristön lämpötilaan, ja sitten se kaadettiin fosfaattipuskuriin (pH 6, 50 ml) ja sitä uutettiin EA:lla (3 x 30 ml). Yhdistetyt uutteen kuivattiin ja haihdutettiin, ja jäännös puhdistettiin kromatografisesti käyttäen eluenttina EA:n ja PE:n (kp. $60-80^\circ C$) seosta (17:3), jolloin saatiin otsikon mukaista yhdistettä kiinteänä (0,34 g), sp. $47,5-48,5^\circ C$.

- 35 $[\alpha]_D^{26} = -7,45^\circ$ ($CHCl_3$)

Esimerkki 1

$\{1,2,3,4\}^{(1)} - 7 - \{5 - \{[1,1' - \text{bifenyl} - 4 - \text{yyli}] \text{metoksi} - 2 - (4 - \text{morfolinyyli}) - 3 - \text{oksosyklopentyyli} \} - 4 - \text{hepteeni} - \text{hapon ja piperidiinin muodostama yhdiste (1:1)}$

(Menetelmä a)

Jäähdytettyyn (jää/vesi) sekoitettuun suspensioon, jossa oli välituotetta 1 (60 g) ja trifenyylimetyyli-
tylikloridia (35,4 g) CH_2Cl_2 :ssa (240 ml) lisättiin
trietyyliamiinia (36,5 ml). Tätä seosta sekoitettiin
10 alle 10°C :n lämpötilassa 0,5 tuntia, jonka jälkeen lisät-
tiin vielä trietyyliamiinia (98 ml) ja sen jälkeen
pyridiini-rikkitrioksidi-kompleksia (66,5 g) DMSO:ssa
(240 ml). Jäähdytysaine poistettiin, ja seoksen lämpö-
tilan annettiin 1,75 tunnin kuluessa nousta 21°C :een.
15 Lisättiin vettä (600 ml), ja seosta uutettiin eetteril-
lä (1 x 420 ml, 1 x 300 ml). Yhdistetyt uutteen pestiin
vedellä (600 ml), 1M sitruunahappoliuoksella (480 ml)
ja vedellä (600 ml), ja käsiteltiin sitten trifluori-
etikkahapolla (60 ml) 20 minuuttia 20°C :ssa. Liuos
20 neutraloitiin huolellisesti 8 %-isellä NaHCO_3 -liuoksella
(830 ml), ja kerrokset erotettiin. Eetterikerros pes-
tiin 20 %-isellä NaCl -liuoksella (600 ml), kuivattiin
(Na_2SO_4), ja laimennettiin 1450 ml:ksi (24-kertaiseen
tilavuuteen) eetterillä ja sekoitettiin 20°C :ssa, sillä
25 aikaa kun lisättiin piperidiiniä (9,36 g) eetteris-
sä (50 ml). Seosta pidettiin 5°C :ssa yön yli, ja sitten
se suodatettiin, pestiin eetterillä (3 x 180 ml) ja
kuivattiin (3 h/1 mmHg, 21°C), jolloin saatiin otsikon
mukaista yhdistettä (40,9 g), sp. $101-104^\circ\text{C}$. TLC SiO_2
30 CH_2Cl_2 -MeOH-HOAc- H_2O (95:4:0,5:0,5) $R_f = 0,31$.

Menetelmä b)

Liuesta, jossa oli välituotetta 5 (0,512 g) eetterissä (8 ml), sekoitettiin trifluorietikkahapon (0,7 ml) kanssa 20°C:ssa 0,5 tuntia. Lisättiin eetteriä (25 ml), ja seos kaadettiin 15 %-iseen fosfaattipuskuriin (pH 6) vesiliuokseen (30 ml). Kerrokset erotet-

tiin, ja eetterikerros pestiin kyllästetyllä NaCl-liuoksella (20 ml), kuivattiin ja haihdutettiin. Jäännöstä eetterissä (10 ml) käsiteltiin piperidiinillä (0,068 g) 20°C:ssa 2 tuntia. Saatu kiinteä aine erotettiin suodattamalla, pestiin eetterillä (3 x 4 ml) ja kuivattiin, jolloin saatiin otsikon mukaista yhdistettä (0,328 g), sp. 103-106°C.

Menetelmä c)

0°C:een jäähdytettyyn liuokseen, jossa oli välituotetta 7 (0,3 g) CH₂Cl₂-eetteri-seoksessa (1:1, 3 ml), lisättiin pisaroittain samalla sekoittaen trifluorietikkahappoa (3 ml). 15 minuutin kuluttua jäähdytyshaude poistettiin, ja seosta sekoitettiin ympäristön lämpötilassa 2,25 tuntia. Seos laimennettiin fosfaattipuskurilla (pH 6, 250 ml) ja uutettiin eetterillä (3 x 30 ml). Yhdistetyt uutteet pestiin kyllästetyllä NaCl-liuoksella (20 ml), kuivattiin ja haihdutettiin. Jäännöksen eetteriliuosta (15 ml) käsiteltiin piperidiinillä (0,046 g) 20°C:ssa 1,5 tuntia. Saatu kiinteä aine erotettiin suodattamalla, pestiin eetterillä (2 x 10 ml) ja kuivattiin, jolloin saatiin otsikon mukaista yhdistettä (0,11 g), sp. 95,5-99°C.

Menetelmä d)

Seosta, jossa oli välituotetta 9a (28 mg) ja aktivoitua sinkkipölyä (n. 0,5 g) THF:ssa (4 ml) sekä fosfaattipuskuria (pH 6,35, 0,8 ml), sekoitettiin kiiwaasti ympäristön lämpötilassa 3 tuntia. Seos laimennettiin fosfaattipuskurilla (pH 6,35, 20 ml), ja sitä uutettiin eetterillä (3 x 20 ml). Yhdistetyt uutteet kuivattiin ja haihdutettiin, ja jäännös puhdistettiin kromatografisesti käyttäen eluenttina eetteriä. Eetteriin (1 ml) liuotettua öljyä käsiteltiin piperidiinillä (ylimäärin), ja sitä pidettiin 19 tuntia 4°C:ssa. Sakka erotettiin suodattamalla, kuivattiin ja haihdutettiin, jolloin saatiin otsikon mukaista yhdistettä kiinteänä (9 mg), sp. 97,5-99°C.

Menetelmä e)

5 Liuosta, jossa oli välituotetta 9b (40 mg) tri-
fluorietikkahapossa (0,8 ml), pidettiin 20°C:ssa 10 mi-
nuuttia, sitten se kaadettiin fosfaattipuskuriin (pH 6,5,
10 50 ml) ja uutettiin EA:lla (2 x 50 ml). Yhdistetyt
uutteet pestiin fosfaattipuskurilla (pH 6,5, 2 x 40 ml),
kuivattiin ja haihdutettiin, ja jäännös puhdistettiin
kromatografisesti käyttäen eluenttina eetteriä. Eet-
teriin liuotettua jäännöstä käsiteltiin piperidiinillä
(ylimäärin), jolloin saatiin otsikon mukaista yhdis-
tettä kiinteänä (4 mg), sp. 94-96,5°C.

Esimerkki 2

15 $[1R-[1\alpha(Z), 2\beta, 5\alpha]]-(-)-7-[5-[(1,1'-bifenyl)-4-yyli]-$
 $metoksi]-2-(4-morfolinyyli)-3-oksosyklopentyyli]-4-$
penteenihapon ja piperidiinin muodostama yhdiste (1:1)
Menetelmä a)

20 Liuosta, jossa oli välituotetta 6 (0,7 g) CH_2Cl_2 -
eetteri-seoksessa (1:1, 20 ml) sekä trifluorietikkahap-
poa (0,75 ml), sekoitettiin 10°C:ssa 1,5 tuntia. Seos
25 laimennettiin fosfaattipuskurilla (pH 6, 75 ml), ja
sitä uutettiin eetterillä (2 x 30 ml). Yhdistetyt
uutteet pestiin kyllästetyllä NaCl-liuoksella (20 ml),
kuivattiin ja haihdutettiin. Eetteriin (15 ml) liuotet-
tua jäännöstä käsiteltiin piperidiinillä (100 mg) ym-
päristön lämpötilassa 1 tunti. Saatu kiinteä aine ero-
tettiin suodattamalla, pestiin eetterillä (2 x 10 ml)
ja kuivattiin, jolloin saatiin otsikon mukaista yhdis-
tettä (0,36 g), sp. 97-101,5°C.

Alkuaineanalyysi

30 Saatu: C 72,4; H 8,4; N 4,9
Laskettu $C_{29}H_{35}NO_5 \cdot C_5H_{11}N$:lle: C 72,6; H 8,2; N 4,9 %.
 $[\alpha]_D^{24} = -10,8^\circ (CHCl_3)$.

*N.
ei mahdollinen
kuvi
nöllä
suh
het
happo*

Menetelmä b)

Liuosta, jossa oli välituotetta 8 (50 mg) metanolissa (6 ml), käsiteltiin 0,5M Na_2HPO_4 :lla (1,5 ml) ja sekoitettiin 20°C:ssa 30 tuntia. Seos väkevöitiin alipaineessa 20°C:ssa, laimennettiin fosfaattipuskurilla (pH 6,5, 30 ml); ja sitä uutettiin EA:lla (4 x 20 ml). Yhdistetyt uutteet kuivattiin ja haihdutettiin, ja jäännös puhdistettiin kromatografisesti käyttäen eluentina eetteriä, jolloin saatiin öljy. Eetteriin (0,5 ml) liuotettua öljyä käsiteltiin piperidiinillä (10 mg) ja pidettiin 0°C:ssa 16 tuntia. Saostuma erotettiin suodattamalla, pestiin eetterillä (2 x 2 ml) ja kuivattiin, jolloin saatiin otsikon mukaista yhdistettä (11 mg), sp. 101-102,5°C.

Menetelmä c)

0°C:een jäähdytettyyn liuokseen, jossa oli välituotetta 11a (0,5 g) (CH_2Cl_2 -eetteri-seoksessa (1:1, 3 ml), lisättiin pisaroittain samalla sekoittaen trifluorietikkahappoa (3 ml). Jäähdytysauke poistettiin, ja seoksen annettiin lämmetä ympäristön lämpötilaan tunnin kuluessa. Seos neutraloitiin 8 %-isellä NaHCO_3 -liuoksella, kaadettiin fosfaattipuskuriin (pH 6, 50 ml), ja sitä uutettiin eetterillä (4 x 50 ml). Yhdistetyt uutteet kuivattiin ja haihdutettiin, ja eetteriin (5 ml) liuotettua jäännöstä käsiteltiin piperidiinillä (135 mg). Saostunut kiinteä aine erotettiin suodattamalla, pestiin eetterillä ja kuivattiin, jolloin saatiin otsikon mukaista yhdistettä (0,23 g), sp. 93-99°C.

Esimerkki 3

(1 α (2), 2 β , 5 α)-(+) -7-[5-[[(1,1'-bifenyl)-4-yyli]-metoksi]-2-(4-morfolinyyli)-3-oksosyklopentyyli]-4-hepteenihappo

Suspensiota, jossa oli esimerkissä 1 valmistettua tuotetta (2 g) vedessä (50 ml) ja fosfaattipusku-

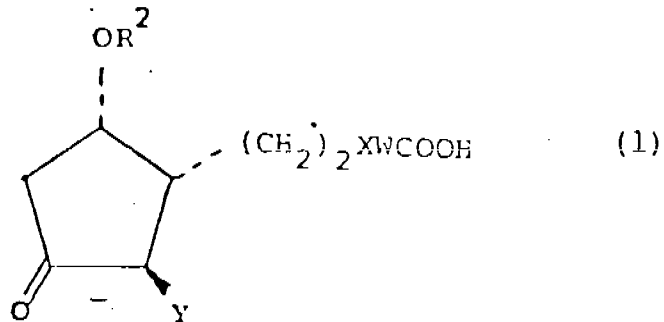
rissa (pH 6, 100 ml), uutettiin eetterillä (4 x 50 ml).
Yhdistetyt uutteenet kuivattiin ja haihdutettiin, jolloin
saatiin kiinteätä ainetta (1,69 g). Osa siitä kitey-
tettiin eetteri-isopentaani-seoksesta, jolloin saatiin
5 otsikon mukaista yhdistettä, sp. 99-100°C.

Patenttivaatimukset

1. Menetelmä kaavan (1),

5

10



15

20

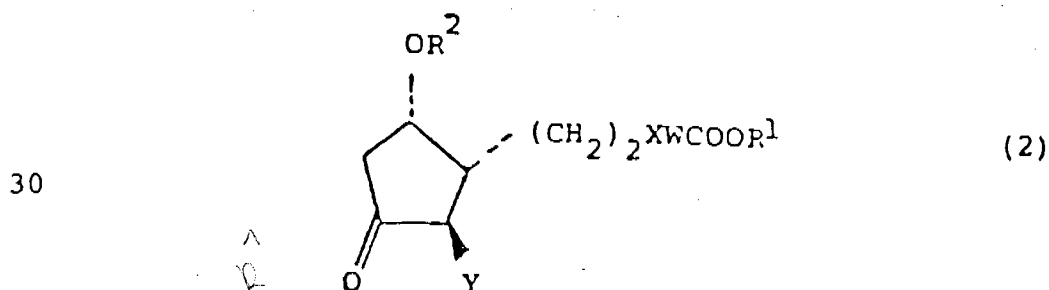
25

30

35

jossa X on cis- tai trans-CH=CH-; W on suoraketjuinen tai haaroittunut C_{1-7} -alkyleeni; Y on tyydytetty heterosyklinen aminoryhmä, jonka rengas käsittää 5-8 atomia, ja (a) joka mahdollisesti sisältää renkaaseen ryhmän -O-, -S-, -SO₂- tai NR⁴ (jossa R⁴ on vetyatomi, C_{1-7} -alkyyli tai aralkyyli, jonka alkyyliosaa käsittää 1-4 hiiliatomia), ja (b) joka mahdollisesti on substituoitu yhdellä tai useammalla C_{1-4} -alkyyli ryhmällä; R² on (i) C_{3-6} -alkenyylillä, joka mahdollisesti on substituoitu fenyyllillä (joka on mahdollisesti substituoitu C_{1-4} -alkyyllillä, C_{1-4} -alkoksilla, halogeenilla, C_{5-7} -sykloalkyyllillä tai fenyylialkyyllillä, jonka alkyyliosassa on 1-4 hiiliatomia), bifenyyllillä (joka on mahdollisesti substituoitu C_{1-4} -alkyyllillä, C_{1-4} -alkoksilla tai halogeenilla) tai naftyyllillä, (ii) C_{1-12} -alkyyli, (iii) C_{1-5} -alkyyli, joka on substituoitu (a) fenyyllillä (joka on mahdollisesti substituoitu halogeenilla, hydroksilla, C_{1-6} -alkyyllillä, C_{1-6} -alkoksilla, C_{1-4} -hydroksialkoksilla, trifluorimetyyllillä, syaanilla, aryloksilla (esim. fenoksilla), C_{5-7} -sykloalkyyllillä, aralkoksilla (esim. bentsyloksilla), dimetyyliaminometyyllillä, karboksamidilla (-CONH₂), tiokarboksamidilla (-CSNH₂), C_{1-4} -alkanoyyllillä, -NR⁵R⁶:lla (jossa R⁵ ja

R^6 ovat samoja tai eri ryhmiä ja kumpikin on vetyatomi
 tai C_{1-4} -alkyyli, tai joka on samanlainen heterosyklinen
 aminoryhmä kuin edellä määriteltä Y), C_{1-3} -alkyylioli-
 la, C_{1-3} -alkyyლისulfinyyllillä, C_{1-3} -alkyyლისulfonyyllil-
 lä, fenyylialkyyllillä, jonka alkyyliosassa on 1-3 hii-
 liatomia, aminosulfonyyllillä, C_{1-3} -alkanoyyliaminosul-
 fonyyllillä, fenyyლისulfonyyllillä (jonka fenyyliosassa on
 mahdollisesti substituoitu C_{1-3} -alkyyllillä tai C_{1-3} -
 alkoksilla), nitrolla tai tienyyllillä), (b) tienyyllillä
 tai furanyyllillä (jotka on mahdollisesti substituoitu
 C_{1-6} -alkyyllillä, C_{1-6} -alkoksilla, aryyllillä (esim. fe-
 nyyllillä) tai fenyylialkyyllillä tai -alkoksilla (joi-
 den alkyyli- tai alkoksiosassa on 1-3 hiiliatomia, ja
 joiden aryyli- tai fenyyli-ryhmä on mahdollisesti substi-
 tuoitu C_{1-3} -alkyyllillä, C_{1-3} -alkoksilla tai halogeenil-
 la), aryloksilla (esim. fenoksilla), C_{5-7} -sykloalkyyllil-
 lä, halogeenilla, nitrolla tai tienyyllillä), (c) bife-
 nyyllillä (joka on mahdollisesti substituoitu fenyyllil-
 lä tai yhdellä tai kahdella C_{1-4} -alkyyli-, C_{1-4} -alkoksi
 tai halogeenisubstituentilla) tai 8d) naftyyllillä (joka
 on mahdollisesti substituoitu C_{1-4} -alkyyllillä, C_{1-4} -
 alkoksilla tai halogenilla), mukaisen yhdisteen ja sen
 fysiologisesti hyväksyttävien suolojen ja solvaattien
 (esim. hydraattien) valmistamiseksi, t u n n e t t u
 siitä, että kaavan (2),



jossa R^1 on
 (a) $-CR^7R^8R^9$, jossa sekä R^7 että R^8 on fenyyli (mah-
 35 dollisesti substituoituja (C_{1-4} -alkyyllillä, C_{1-4} -alkok-

silla, dialkyyliaminolla, jonka alkyyliosassa on 1-4 hiiliatomia, nitrolla tai halogeenilla) ja R^9 on vety-
 atomi tai samanlainen substituoitu tai substituoimaton
 fenyyli-ryhmä kuin R^7 ja R^8 ,

5 (b) $-CH_2BR^{10}$, jossa B on -O- tai -S- ja R^{10} on C_{1-4} -
 alkyyli,

(c) $-CH_2OCOR^{11}$, jossa R^{11} on C_{1-4} -alkyyli tai metoksi,

(d) $-CHOC(OR^{12})CH_3$, jossa R^{12} on metyyli tai fenyyli,

10 (e) tetrahydro-5-okso-2-furanyyli,

(f) $-CH_2CH_2SiR_3^{13}$, jossa R^{13} on C_{1-6} -alkyyli, esimerkiksi
 metyyli,

(g) $-CH_2CCl_3$ tai

15 (h) $-SiR^{14}R^{15}R^{16}$, jossa R^{14} , R^{15} ja R^{16} ovat aryyylejä
 (esim. fenyyylejä) tai C_{1-6} -alkyyylejä ja ainakin yksi
 niistä on aryyli, mukainen esteri hydrolysoidaan ja sen
 jälkeen (alkuperäisen tuotteen ollessa suolan muodossa)
 vapautetaan happo suolasta ja/tai suola muutetaan toi-
 seksi suolaksi tai (alkuperäisen tuotteen ollessa happo)
 20 käsitellään happoa emäksellä suolan muodostamiseksi.

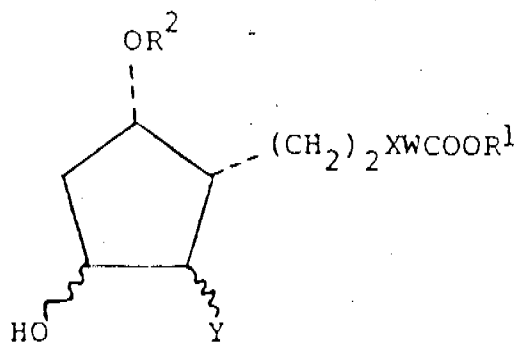
2. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä,
 t u n n e t t u siitä, että R^1 on (a):n mukainen ryhmä.

3. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä,
 t u n n e t t u siitä, että R^1 on trifenyylimetyyli.

25 4. Patenttivaatimuksen 2 tai 3 mukainen menetel-
 mä, t u n n e t t u siitä, että reaktio suoritetaan
 orgaanisen hapon läsnäollessa.

5. Patenttivaatimuksen 2 tai 3 mukainen menetel-
 mä, t u n n e t t u siitä, että reaktio suoritetaan
 30 trifluorietikkahapon läsnäollessa.

6. Minkä tahansa edellä esitetyn patenttivaati-
 muksen mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä,
 että kaavan (2) mukainen yhdiste valmistetaan hapetta-
 malla vastaava kaavan (3)



(3)

mukainen hydroksiyhdiste (muu kuin yhdiste, jossa Y on α -asemassa ja renkaassa liittyvä hydroksyyli β -asemassa).

7. Minkä tahansa edellä esitetyn patenttivaatimuksen mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että

W on C_{1-5} -alkyleeni,

X on cis-CH=CH-,

Y on piperidiini, morfoliini, homomorfoliini, tiomorfoliini tai 1,1-dioksotiomorfoliini ja

R^2 on fenyylialkyyli-ryhmä, jonka alkyyliosaa käsittää 1-3 hiiliatomia, ja jonka fenyyli-ryhmä on substituoitu C_{1-3} -alkyyli- tai fenyyli-ryhmällä, jotka ovat mahdollisesti substituoituja C_{1-3} -alkyyli- lla, C_{1-3} -alkoksilla, halogeenilla tai fenyyli- lla, tai se on tienyyli-alkyyli, jonka alkyyliosassa on 1-3 hiili- atomia, ja jonka tienyyli-ryhmä on fenyyli-substituoitu, tai sinnamyyli.

8. Minkä tahansa edellä esitetyn patenttivaatimuksen mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että

X on cis-CH=CH-,

W on $-CH_2CH_2-$,

Y on morfoliini tai piperidiini ja

R^2 on fenyylialkyyli, jonka alkyyliosassa on 1-3 hiili- atomia, ja jonka fenyyli-ryhmä on substituoitu fenyyli- lla (joka puolestaan on mahdollisesti substituoitu C_{1-3} -alkyyli- lla, C_{1-3} -alkoksilla tai halogeenilla),

fenyyilitienyyylimetyyli tai sinnamyyli.

5 9. Minkä tahansa edellä esitetyn patenttivaatimuksen mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että valmistettu yhdiste on $[1\alpha(Z), 2\beta, 5\alpha]-(+)-7-[5-[[(1,1'-bifenyl)-4-yyli]metoksi]-2-(4-morfolinyyli)-3-oksosyklopentyyli]-4-hepteenihappo$ tai sen suola tai hydraatti.

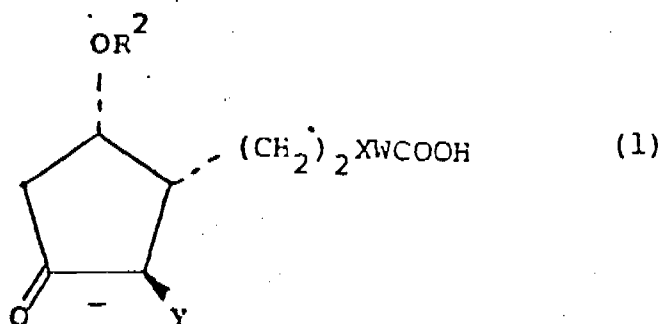
10 10. Minkä tahansa patenttivaatimuksen 1-8 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että valmistettu yhdiste on $[1R-[1\alpha(Z), 2\beta, 5\alpha]]-(-)-7-[5-[[(1,1'-bifenyl)-4-yyli]metoksi]-2-(4-morfolinyyli)-3-oksosyklopentyyli]-4-hepteenihappo$ tai sen suola tai hydraatti.

Patentkrav:

1. Förfarande för framställning av en förening med formeln (1)

5

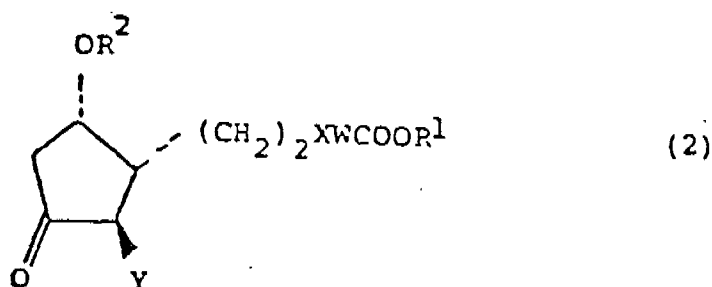
10



vari X är cis- eller trans-CH=CH-; W är rakkedjad eller förgrenad C₁₋₇-alkylen; Y betecknar en mättad heterocyklisk aminogrupp, vilken har 5-8 ringkomponenter och (a) eventuellt i ringen innehåller -O-, -S-, -SO₂-, -NR⁴ (vari R⁴ är en väteatom, C₁₋₇-alkyl eller aralkyl med en C₁₋₄-alkyldel); och/eller (b) eventuellt är substituerad med en eller flera C₁₋₄-alkylgrupper; R² är (i) C₃₋₆-alkenyl, som eventuellt substituerats med fenyl (nämnda fenyl eventuellt substituerad med C₁₋₄-alkyl, C₁₋₄-alkoxi, halogen, C₅₋₇-cykloalkyl eller fenyl-(C₁₋₄)-alkyl, bifenyl [som eventuellt substituerats med C₁₋₄-alkyl, C₁₋₄-alkoxi eller halogen), eller naftyl; (ii) C₁₋₁₂-alkyl; (iii) C₁₋₅-alkyl som substituerats med (a) fenyl (som eventuellt substituerats med halogen, hydroxi, C₁₋₆-alkyl, C₁₋₆-alkoxi, C₁₋₄-hydroxialkoxi, trifluormetyl, cyano, aryloxi (t.ex. fenoxi), C₅₋₇-cykloalkyl, aralkoxi (t.ex. bensyloxi), dimetylaminometyl, karboxamido (-CONH₂), tiokarboxamido (-CSNH₂), C₁₋₄-alkanoyl, -NR⁵R⁶ (vari R⁵ och R⁶ är lika eller olika och vardera betecknar en väteatom eller C₁₋₄-alkyl, eller vari -NR⁵R⁶ är en mättad heterocyklisk aminogrupp såsom ovan definierats för Y), C₁₋₃-alkyltio, C₁₋₃-alkylsulfinyl, C₁₋₃-alkylsulfonyl, fenylalkyl med en C₁₋₃-alkyldel, aminosulfonyl, C₁₋₃-alkanoylaminosulfonyl, fenylsulfonyl (vari fenyldelen eventuellt är substituerad med C₁₋₃-alkyl eller

C_{1-3} -alkoxi), nitro eller tienyl⁷, (b) tienyl eller furanyl
 /vari tienyl- och furanylgrupperna eventuellt är substitue-
 rade med C_{1-6} -alkyl, C_{1-6} -alkoxi, aryl (t.ex. fenyl) eller
 fenyl- (C_{1-3}) -alkyl eller fenyl- (C_{1-3}) -alkoxi (vari aryl-
 5 eller fenylgruppen i vart och ett fall eventuellt substitu-
 erats med C_{1-3} -alkyl, C_{1-3} -alkoxi eller halogen), aryloxi
 (t.ex. fenoxi), C_{5-7} -cykloalkyl, halogen, nitro eller tienyl⁷,
 (c) bifenyl (som eventuellt substituerats med fenyl eller en
 eller två C_{1-4} -alkyl-, C_{1-4} -alkoxi- eller halogensubstituen-
 10 ter), eller (d) naftyl (som eventuellt substituerats med
 C_{1-4} -alkyl, C_{1-4} -alkoxi eller halogen); och de fysiologiskt
 godtagbara salten och solvaten (t.ex. hydraten) därav,
 k ä n n e t e c k n a t därav, att man hydrolyserar en ester
 med formeln (2)

15



20

- vari R^1 är
 25 (a) $-CR^7R^8R^9$, varvid R^7 och R^8 vardera är fenyl (eventuellt
 substituerad med C_{1-4} -alkyl, C_{1-4} -alkoxi, di- (C_{1-4}) alkylami-
 no, nitro eller halogen) och R^9 är en väteatom eller en subs-
 tituerad eller osubstituerad fenylgrupp såsom definierats
 för R^7 och R^8 ;
 30 (b) $-CH_2BR^{10}$, varvid B är -O- eller -S- och R^{10} är C_{1-4} -al-
 kyl;
 (c) $-CH_2OCOR^{11}$, vari R^{11} är C_{1-4} -alkyl eller metoxi;
 (d) $-CHOC(OR^{12})CH_3$, vari R^{12} är metyl eller fenyl;
 35 (e) tetrahydro-5-oxo-2-furanyl;

(f) $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{SiR}_3^{13}$, vari R^{13} är C_{1-6} -alkyl, t.ex. metyl;

(g) $-\text{CH}_2\text{CCl}_3$; eller

(h) $-\text{SiR}^{14}\text{R}^{15}\text{R}^{16}$, vari R^{14} , R^{15} och R^{16} är aryl (t.ex. fenyl) eller C_{1-6} -alkyl, varvid åtminstone en av R^{14} , R^{15} och R^{16} är aryl, och eventuellt därefter (då utgångsprodukten är i form av ett salt) frigör den följande syran från saltet och/eller omvandlar saltet till ett annat salt, eller (då utgångsprodukten är en syra) behandlar syran med en bas för bildande av ett salt.

2. Förfarande enligt patentkravet 1, k ä n n e - t e c k n a t därav, att R^1 är en grupp av typ (a).

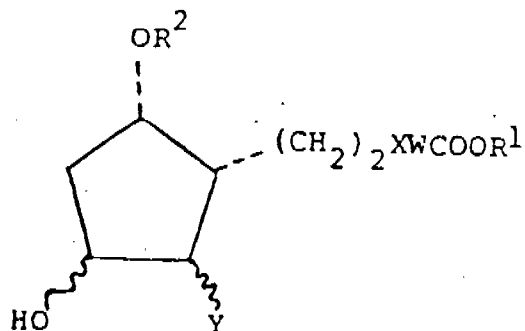
3. Förfarande enligt patentkravet 1, k ä n n e - t e c k n a t därav, att R^1 är trifenylmetyl.

4. Förfarande enligt patentkravet 2 eller 3, k ä n n e t e c k n a t därav, att det utföres i närvaro av en organisk syra.

5. Förfarande enligt patentkravet 2 eller 3, k ä n n e t e c k n a t därav, att det utföres i närvaro av en trifluorättiksyra.

6. Förfarande enligt något av patentkraven 1-5, k ä n n e t e c k n a t därav, att det inkluderar steget för framställning av föreningen med formeln (2) genom oxidering av en motsvarande hydroxiförening med formeln (3)

25



(3)

30

(vilken är en annan förening än den, vari Y befinner sig i α -ställning och ringhydroxigruppen befinner sig i β -ställning).

7. Förfarande enligt något av de föregående patentkraven, k ä n n e t e c k n a t därav, att W är C_{1-5} -alkylen, X är cis-CH=CH-, Y är piperidino, morfolino, homomorfolino, tiomorfolino eller 1,1-dioxotiomorfolino, och
 5 R^2 är en fenylalkylgrupp, vari alkyl delen innehåller 1-3 kolatomer och fenyl delen är substituerad med någon av grupperna: C_{1-3} -alkyltio, tienyl eller fenyl, som eventuellt substituerats med C_{1-3} -alkyl, C_{1-3} -alkoxi, halogen eller fenyl; eller är tienylalkyl, vari alkyl delen innehåller
 10 1-3 kolatomer och tienylgruppen är substituerad med en fenylgrupp; eller cinnamyl.

8. Förfarande enligt något av de föregående patentkraven, k ä n n e t e c k n a t därav, att X är cis-CH=CH-, W är $-CH_2CH_2-$, Y är morfolino eller piperidino, och R^2 är
 15 fenyl- (C_{1-3}) -alkyl, vari fenylgruppen är substituerad med fenyl (vilken fenylsubstituent eventuellt substituerats med C_{1-3} -alkyl, C_{1-3} -alkoxi eller halogen); fenyltienylmetyl; eller cinnamyl.

9. Förfarande enligt något av de föregående patentkraven, k ä n n e t e c k n a t därav, att den framställa
 20 föreningen är $\angle \overline{1\alpha}(Z), 2\beta, 5\alpha \overline{7}-(\pm)-7-\angle \overline{5}-\angle \overline{7}(1,1'$ -bifenyl)-4-yl $\overline{7}$ metoxi $\overline{7}$ -2-(4-morfolinyl)-3-oxocyklopentyl $\overline{7}$ -4-heptenonsyra eller ett salt eller ett hydrat därav.

10. Förfarande enligt något av ptentkraven 1-8,
 25 k ä n n e t e c k n a t därav, att den framställda föreningen är $\angle \overline{1R}-\angle \overline{1\alpha}(Z), 2\beta, 5\alpha \overline{7} \overline{7}-(-)-7-\angle \overline{5}-\angle \overline{7}(1,1'$ -bifenyl-4-yl $\overline{7}$ metoxi $\overline{7}$ -2-(4-morfolinyl)-3-oxocyklopentyl $\overline{7}$ -4-heptenonsyra eller ett salt eller ett hydrat därav.

Viitejulkaisuja - Anförda publikationer

Julkisia suomalaisia patenttihakemuksia: - Offentliga finska patentansökningar:

811350 1070 295/14)

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

FI 1000 80000 10000

CH

DE 14 2927855 1070 295/10)

DK

FR

GB

NO

SE

US

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

Viitejulkaisuja - Anförda publikationer

Julkisia suomalaisia patenttihakemuksia: - Offentliga finska patentansökningar:

811850 16070 295/14)

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

FI 140 80000 10000

CH

DE 14 2927855 16070 295/10)

DK

FR

GB

NO

SE

US

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