

S U O M I - F I N L A N D

(FI)

Patentti- ja rekisterihallitus
Patent- og registerstyrelsen

(12) PATENTTIJULKAISU
PATENTSKRIFT

(10) **FI 101304 B**

(45) Patentti myönnetty - Patent beviljats 29.05.98

(51) Kv.lk.6 - Int.kl.6

C 07D 471/04, 487/04, 498/04, 513/04
C 07K 5/06

(21) Patenttihakemus - Patentansökning 924312

(22) Hakemispäivä - Ansökningsdag 25.09.92

(24) Alkupäivä - Lõpdaq 25.09.92

(41) Tullut julkiseksi - Blivit offentlig 28.03.93

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

27.09.91 US 767281 P

(73) Haltija - Innehavare

1. Merrell Dow Pharmaceuticals Inc., 2110 East Galbraith Road, Cincinnati, OH 45215, USA, (US)

(72) Keksijä - Uppfinnare

1. **Warshawsky, Alan M.**, 10713 Shadowcrest Court, Cincinnati, OH 45242, USA, (US)
2. **Flynn, Gary A.**, 7121 Euclid Road, Cincinnati, OH 45243, USA, (US)

(74) Asiamies - Ombud: **Kolster Oy Ab**, Iso Roobertinkatu 23, 00120 Helsinki

(54) Keksinnön nimitys - Uppfinningens benämning

Menetelmä terapeuttisesti käyttökelpoisten trisyklisten karboksialkyyl johdannaisten valmistamiseksi

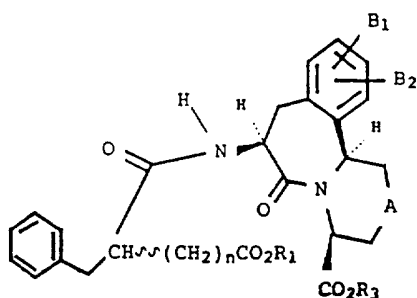
Förfarande för framställning av terapeutiskt användbara tricycliska karboxialkylderivat

(56) Viitejulkaisut - Anförda publikationer

FI A 886005, FI A 914905, FI A 916017, FI A 943363 (C 07D 471/04), FI B 84481 (C 07D 471/04),
EP A 322914, EP A 481522 (C 07D 471/04), EP A 492396 (C 07K 125/06), EP A 249224 (C 07K 5/06),
US A 4584294 (A 61K 31/55), **US A 4973585 (C 07D 513/04)**

(57) Tiivistelmä - Sammandrag

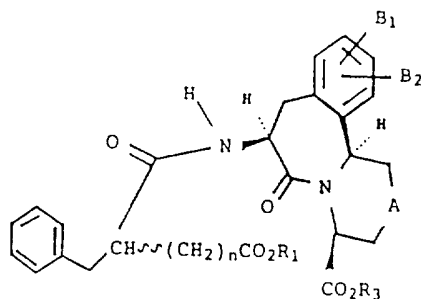
Keksintö kohdistuu menetelmään seuraavan
kaavan mukaisten yhdisteiden valmistami-
seksi,



NR, tai NCOR₅, jolloin R₄ on vety, C₁-C₄-alkyyli tai Ar-Y-ryhmä ja R₅ on -CF₃, C₁-C₁₀-alkyyli tai Ar-Y-ryhmä; R₃ on vety tai -CH₂OC(O)C(CH₃)₃; R₁ on vety, C₁-C₄-alkyyli tai -CH₂OC(O)-C(CH₃)₃; ja n on kokonaisluku 1 - 3, ja jotka ovat hyödyllisiä enkefalinaasin ja ACE:n inhibiittoreina.

joissa B_1 ja B_2 ovat toisistaan riippumatta vety, hydroksi, $-OR_2$, jossa R_2 on C_1 - C_4 -alkyyli tai $Ar-Y$ -ryhmä, jossa Ar on aryyli ja Y on vety tai C_1 - C_4 -alkyyli; tai joissa B_1 ja B_2 ovat liittyneet viereisiin hiili-atomeihin, voivat B_1 ja B_2 yhdessä mainittujen viereisten hiilten kanssa muodostaa bentseenirenkaan tai metyleenidioksin; A on sidos, metyleeni tai happi, rikki tai

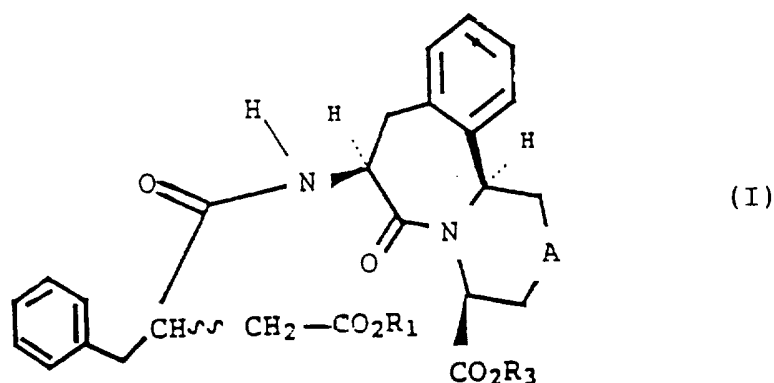
Uppfinningen avser ett förfarande för framställning av föreningar med följande formel:



vari B_1 och B_2 självständigt är väte, hydroxi, $-OR_2$, vari R_2 är C_1 - C_4 -alkyl eller en Ar-Y-grupp, vari Ar är aryl och Y är väte eller C_1 - C_4 -alkyl; eller då B_1 och B_2 är bundna till närliggande kolatomer, kan B_1 och B_2 tillsammans med nämnda närliggande kolatomer bilda en bensenring eller metylendioxi; A är en bindning, metylen eller syre, svavel eller NR_4 eller $NCOR_5$, varvid R_4 är väte, C_1 - C_4 -alkyl eller en Ar-Y-grupp och R_5 är $-CF_3$, C_1 - C_{10} -alkyl eller en Ar-Y-grupp; R_3 är väte eller $-CH_2OC(O)C(CH_3)_3$; R_1 är väte, C_1 - C_4 -alkyl eller $-CH_2OC(O)C(CH_3)_3$; och n är ett heltal 1-3, och vilka är användbara som enkefalin och ACE-inhibitorer.

Menetelmä terapeuttisesti käyttökelpoisten trisyklisten karboksialkyylijohdannaisten valmistamiseksi

Keksinnön kohteena on menetelmä terapeuttisesti käyttökelpoisten 7-(1-okso-2-karboksimetyyli-3-fenyylipropyyli)amino-5-okso-pyrrolo- ja -6-okso-pyrido- ja -pyrat-sino[2,1-a][2]-bentsatsepiini- ja -[1,4]oksatsino- ja -tiatsino[3,4-a][2]bentsatsepiini-4-karboksyylihappojohdannaisten valmistamiseksi, jolla on kaava I



jossa

A on sidos, metyleeni, happi, rikki, NH tai NCOCF_3 ;

R_1 on vety, C_1 - C_4 -alkyyli tai $-\text{CH}_2\text{OC}(\text{O})-\text{C}(\text{CH}_3)_3$; ja

R_3 on vety tai $-\text{CH}_2\text{OC}(\text{O})\text{C}(\text{CH}_3)_3$;

Uudet kaavan I mukaiset yhdisteet ovat käyttökelpoisia enkefalinaasin ja angiotensiinikonvertaasin (ACE:n) estäjinä.

Enkefalinaasi tai spesifisemmin endopeptidaasi-21.11 on nisäkkäiden ektoentsyymi, joka liittyy tiettyjen verenkierron säätelypeptidien metaboliseen hajoamiseen. Tämä entsyymi, joka on Zn^{+2} -metallopeptidaasi, lohkaisee ekstrasellulaariset peptidit hydrofobisten jäännösten aminoryhmässä ja siten inaktivoi peptidit säätelylähetteinä.

Enkefalinaasi liittyy useiden verenkierron säätelypeptidien, kuten β -endorfiinin ja enkefaliinien, atriaalisen natriureettisen peptidin (ANP) ja muiden verenkierron säätelypeptidien, metaboliseen hajoamiseen.

Endorfiinit ovat luonnossa esiintyviä polypeptidejä, jotka sitoutuvat opiaattireseptoreihin useilla aivojen alueilla, ja siten ne vaikuttavat analgeettisesti nostamalla kipukynnystä. Endorfiinit esiintyvät useissa muodoissa, kuten α -endorfiini, β -endorfiini, γ -endorfiini samoin kuin enkefaliinit. Enkefaliinit eli Met-enkefaliini ja Leu-enkefaliini ovat pentapeptidejä, jotka esiintyvät aivokudoksen, selkäytimen ja ruoansulatuskanavan hermonpääätteissä. Muiden endorfiinien tavoin enkefaliinit vaikuttavat analgeettisesti sitoutumalla opiaattireseptoreihin aivoissa. Kun enkefalinaasi inhiboidaan, luonnossa esiintyvien endorfiinien ja enkefaliinien metabolinen hajoaminen estyy, jolloin saadaan voimakas endorfiini- tai enkefaliinivälitteinen analgeettinen vaikutus. Niinpä enkefalinaasin inhibointi olisi hyödyllinen potilaalla, joka kärsii akuutista tai kroonisesta kivusta. Enkefalinaasin inhiboinnilla olisi myös antidepressiivinen vaikutus ja se vähentäisi opiaattien ja morfiinin antamisen lopettamiseen liittyviä vieroitusoireita.

ANP luetaan kuuluvaksi luonnossa esiintyvien peptidien sukuun, jotka peptidit liittyvät verenpaineen, samoin kuin natrium- ja vesitasojen homeostaattiseen säätelyyn. ANP:n pituuden on havaittu vaihtelevan noin 21 aminohaposta noin 126 aminohappoon ja sen yleisessä rakenteessa on yksi tai useampi 17 aminohapon disulfidisilmukka ja useita amino- ja karboksiloppuisia sekvenssejä, jotka ovat liittyneet kystiiniosaan. ANP:n on havaittu sitoutuvan spesifisiin sitoutumiskohtiin useissa kudoksissa, kuten munuaisessa, lisämunuaisessa, aortassa ja verisuoniston sileässä lihaksessa, ja sen affiniteetti vaihtelee noin 50 pikomolaarisesta (pM) noin 500 nanomolaariseen (nM) [Needleman, *Hypertension* 7 (1985) 469]. Lisäksi uskotaan, että ANP sitoutuu spesifisiin reseptoreihin aivoissa ja se mahdollisesti toimii neuromodulaattorina samoin kuin konventionaalisenä perifeerisenä hormonina.

ANP:n biologisia ominaisuuksia ovat voimakkaat diureettiset/natriureettiset ja vasodilatoriset/hypotensiiviset vaikutukset samoin kuin reniinin ja aldosteronin eritystä inhiboiva vaikutus [deBold, *Science* 230 (1985) 767]. Kun enkefalinaasi inhiboidaan, estyvät luonnostaan esiintyvän ANP:n metabolinen hajoaminen, jolloin saadaan voimakkaita ANP-välitteisiä diureettisia, natriureettisia, hypotensiivisiä, hypoaldosteronisia vaikutuksia. Tämän vuoksi enkefalinaasin inhibointi olisi hyödyllistä potilaalla, joka kärsii tautitiloista, joihin liittyy poikkeavuus nesteissä, elektrolyyteissä, verenpaineessa, intraokulaarisessa paineessa, reniinissä tai aldosteronihomöostaasissa, joita ovat, keksintöä rajoittamatta, verenpainetauti, munuaissairaudet, hyperaldosteronemia, sydämen liikakasvu, glaukooma ja kongestiivinen sydämen vajaatoiminta.

Lisäksi kaavan I mukaiset yhdisteet ovat angiotensiiniä konvertoivan entsyymin (ACE) inhibiittoreita. ACE on peptidyyldipeptidaasi, joka katalysoi angiotensiinin I konversiota angiotensiiniksi II. Angiotensiini II on vaso-konstriktori, joka myös stimuloi aldosteronin eritystä lisämunuaisten kuoressa. Niinpä ACE:n inhibointi olisi hyödyllistä potilaalla, joka kärsii sellaisista tautitiloista kuin verenpainetauti ja kongestiivinen sydämen vajaatoiminta [katso William W. Douglas, "Polypeptides - Angiotensin, Plasma Kinins and Others" Goodmanin ja Gillmanin teoksen *The Pharmacological Basis of Therapeutics* luvussa 27, 7. painos (1985) 652 - 653, MacMillan Publishing Co., New York, New York]. Lisäksi on esitetty, että ACE-inhibiittorit ovat hyödyllisiä hoidettaessa kognitiivisiä häiriöitä [DE-patenttihakemus 3 901 291-A, julkinen 3.8.1989].

Tässä käytettynä termillä "C₁-C₄-alkyyli" tarkoitetaan tyydyttynyttä suoraketjuista tai haarautunutta hiilivetyryhmää, jossa on 1 - 4 hiiliatomia, ja joita ovat

metyyli, etyyli, propyyli, isopropyyli, n-butyli, isobutyli, tertiaarinen butyli ja vastaavat.

Tässä käytettynä merkki "~~" viittaa sidokseen kiraaliatomiin, joissa ei ole stereokemialla. Kaavan I mukaisissa yhdisteissä joissa A on sidos, ymmärretään olevan 5-jäseninen rengas.

Kuten minkä tahansa rakenteellisesti läheisten, tiettyä geneeristä käyttökelpoisuutta omaavien yhdisteiden ollessa kysymyksessä tietyt ryhmät ja konfiguraatiot ovat edullisia kaavan I mukaisten yhdisteiden kohdalla niiden käytön suhteen.

Kaavan I mukaiset yhdisteet, joissa R_1 ja R_2 ovat vety, ovat edullisia.

Tietenkin on ymmärrettävä, että kaavan I mukaiset yhdisteet voivat esiintyä erilaisissa isomeerisissä konfiguraatioissa käsittäen rakenteelliset samoin kuin stereoisomeerit. Lisäksi on ymmärrettävä, että käsillä oleva keksintö sisältää ne kaikki kaavan I mukaiset yhdisteet jokaisessa niiden erilaisessa rakenteellisessä ja stereoisomeerisessä konfiguraatiossa yksittäisinä isomeereinä ja isomeerien seoksena.

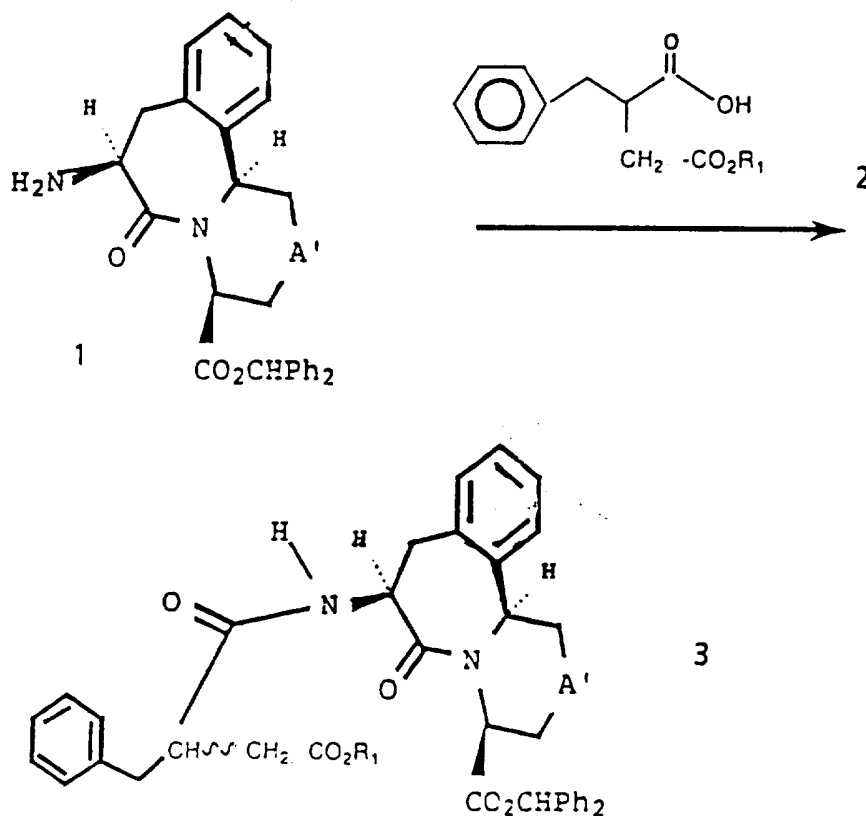
Seuraava kaavan I mukainen spesifinen yhdiste on erityisen edullinen käsillä olevan keksinnön mukaisten yhdisteiden lopullisessa käyttötarkoituksessa enkefaliinaasin estäjinä ja angiotensiinikonvertaasin estäjinä: [4S-[4 α , 7 α (R*), 12b β]]-7-[(1-okso-2-karboksimetyyli-3-fenyylipropyyli)amino]-1,2,3,4,6,7,8,12b-oktahydro-6-okso-pyrido[2,1-a][2]bentsatsepiini-4-karboksyylihappo (MDL 101,287).

Keksinnön mukaiselle menetelmälle uusien, terapeuttisesti käyttökelpoisten, kaavan I mukaisten yhdisteiden valmistamiseksi on tunnusomaista se mitä on esitetty patenttivaatimuksen 1 tunnusmerkkiosassa.

Täten kaavan I mukaiset yhdisteet, joissa A on sidos, metyleeni, happi, rikki tai NH, R_1 on t-butyli ja R_2

on difenyyylimetyyli, voidaan valmistaa käyttämällä sinänsä tunnettuja menetelmiä ja alan ammattimiesten hyväksymiä tekniikoita. Yleinen synteettinen kaavio näiden yhdisteiden valmistamiseksi on esitetty kaaviossa A, jossa kaikki substituentit, ellei toisin ole mainittu, on määritelty aikaisemmin.

Kaavio A



A' = sidos, -CH₂-, O, S tai NH

Kaavan I mukaiset yhdisteet, joissa A on sidos, metyleeni, happi, rikki tai NH, voidaan valmistaa antamalla sopivan rakenteen 2 mukaisen 3-fenyyli-2-karbalkoksiaalkyylipropionihappoyhdisteen reagoida sopivan rakenteen 1 mu-

kaisen aminoyhdisteen kanssa. Esimerkiksi sopivan rakenteen 1 mukaisen aminoyhdisteen voidaan antaa reagoida sopivan rakenteen 2 mukaisen 3-fenyyli-2-karbalkoksiaalkyyli-propionihappoyhdisteen kanssa, kun läsnä on liitosreagenssia, kuten yhdisteitä EEDQ (1-etoksikarbonyyli-2-etoksi-1,2-dihydrokinoliini), DCC (1,3-disykloheksyylikarbodiimidi) tai dietyylisyaanifosfonaatti, sopivassa aproottisessa liuottimessa, kuten metyleenikloridissa, jolloin saadaan kaavan I mukaista trisyklistä yhdistettä.

Vaihtoehtoisesti voidaan rakenteen 2 mukainen 3-fenyyli-2-karbalkoksiaalkyylipropionihappoyhdiste konvertoida vastaavaksi 3-fenyyli-2-karbalkoksiaalkyylipropionihapoksi, happokloridiksi, jota seuraa reaktio sopivalla rakenteen 1 mukaisella aminoyhdisteellä, jolloin saadaan sopiva kaavan I mukainen yhdiste.

Kuten taulukossa 1 on esitetty, voidaan rakenteen 3 mukaisten yhdisteiden R_1 ja R_3 ryhmiä manipuloida käyttämällä sinänsä tunnettuja ja alan ammattimiesten hyväksymiä menetelmiä ja tekniikoita vastaavien rakenteiden 4 - 9 mukaisten yhdisteiden saamiseksi.

Esimerkiksi rakenteen 3 mukaisen yhdisteen sekä difenyyylimetyyliesterifunktionaalisuus että t-butyylimesterifunktionaalisuus voidaan poistaa käyttämällä trifluoretikkahappoa, jolloin saadaan tarkoituksenmukainen rakenteen 4 mukainen dikarboksyylihappoyhdiste.

Esimerkiksi sopiva rakenteen 3 mukainen trisyklinen yhdiste, jossa R_1 on t-butyyli ja R_3 on difenyyylimetyyli, on yhteydessä sopivan happaman liuottimen, kuten trifluorietikkahapon kanssa. Reagoivia aineita sekoitetaan yhdessä huoneenlämmössä 1 - 24 tuntia. Rakenteen 4 mukainen karboksyylihappoyhdiste otetaan talteen reaktiovyöhykkeestä sinänsä tunnetuilla uuttomenetelmillä. Se voidaan puhdistaa silikageelikromatografisesti.

Sopivan rakenteen 4 mukaisen dikarboksyylihappoyhdisteen molemmat karboksyylihappofunktionaalisuudet voi-

daan esterifiöidä uudelleen käyttämällä sinänsä tunnettuja ja hyväksyttyjä menetelmiä ja tekniikoita. Esimerkiksi rakenteen 5 mukainen dipivaloyylimetyylietteriesteriyhdiste voidaan valmistaa käsittelemällä rakenteen 4 mukaista dikarboksyylihappoyhdistettä kloorimetyylipivalaatin 2 molaarisilla ekvivalenteilla sopivassa aproottisessa liuotimessa, kuten dimetyyliformamidissa, yhdessä ei-nukleo-fiilisen emäksen, kuten kesiumkarbonaatin, kanssa.

Sopivan rakenteen 3 mukaisen trisyklisen yhdisteen, jossa R_1 on C_1 - C_4 -alkyyli ja R_3 on difenyyylimetyyli, difenyyylimetyyliesterifunktionaalisuus voidaan selektiivisesti poistaa käyttämällä sinänsä tunnettua katalyyttistä hydrausta, jolloin saadaan sopiva rakenteen 6 mukainen C_1 - C_4 -alkyyliesteri/karboksyylihappoyhdiste. Esimerkiksi rakenteen 6 mukainen C_1 - C_4 -alkyyliesteri/karboksyylihappoyhdiste voidaan valmistaa käsittelemällä sopivaa rakenteen 3 mukaista trisyklistä yhdistettä, jossa R_1 on C_1 - C_4 -alkyyli ja R_3 on difenyyylimetyyli, palladioidun hiilen katalyyttisellä määrällä ja ammoniumformaatin molaarisella ylimäärällä. Reagoivat aineet ovat tyypillisesti kontaktissa toistensa kanssa sopivassa polaarisisessa orgaanisessa liuotimessa, kuten metanolissa. Reagoivat aineet ovat kosketuksissa toistensa kanssa tyypillisesti huoneenlämmössä 3 minuutista 24 tuntiin. Rakenteen 6 mukainen C_1 - C_4 -alkyyliesteri/karboksyylihappoyhdiste voidaan ottaa talteen reaktiovyöhykkeestä suodattamalla ja haihduttamalla liuotin.

Sopivan rakenteen 6 mukaisen C_1 - C_4 -alkyyliesteri/karboksyylihappoyhdisteen karboksyylihappofunktionaalisuus voidaan esteröidä uudelleen, jolloin saadaan sopivaa rakenteen 7 mukaista C_1 - C_4 -alkyyliesteri/pivaloyylimetyylietteriesteriä. Esimerkiksi rakenteen 7 mukainen C_1 - C_4 -alkyyliesteri/pivaloyylioksimetyyliesteriyhdiste voidaan valmistaa käsittelemällä sopivaa rakenteen 6 mukaista C_1 - C_4 -alkyyliesteri/karboksyylihappoyhdistettä kloorimetyyli-

lipivalaatin 1 molaarisella ekvivalentilla sopivassa aproottisessa liuottimessa, kuten dimetyyliformamidissa, yhdessä ei-nukleofiilisen emäksen, kuten kesiumkarbonaatin, kanssa.

5 Sopivan rakenteen 7 mukaisen C_1 - C_4 -alkyyliesteri/pivaloyylimetyylietteriesterin, jossa C_1 - C_4 -alkyyliesteri ei ole t-butyylili, C_1 - C_4 -alkyyliesterifunktionaalisuus voidaan hydrolysoida sinänsä tunnetusti emäksisissä olosuhteissa, kuten litiumhydroksidi metanolissa, jolloin saadaan raken-

10 teen 8 mukaista karboksyylihappo/pivaloyylimetyylietteriesteriä.

Kaavan I mukaiset yhdisteet, joissa R_1 on pivaloyylimetyyliesteri ja R_3 on vety, voidaan valmistaa monivaiheprosessissa.

15 Esimerkiksi sopivan rakenteen 3 mukaisen trisykli-

sen yhdisteen, jossa C_1 - C_4 -alkyyliesteri ei ole t-butyylili, sopivan C_1 - C_4 -alkyyliesteri/difenyylimetyyliesterin C_1 - C_4 -alkyyliesterifunktionaalisuus voidaan hydrolysoida sinänsä tunnetusti emäksisissä olosuhteissa, kuten litiumhydroksi-

20 di metanolissa, jolloin saadaan välituotteena karboksyylihappo/difenyylimetyyliesteriyhdistettä.

Sopivan välituotteen karboksyylihappo/difenyylimetyyliesteriyhdisteen karboksyylihappofunktionaalisuus voidaan sitten esteröidä uudelleen, jolloin saadaan välituote, joka on pivaloyylioksimetyyliesteri/difenyylimetyyliesteriyhdiste. Esimerkiksi pivaloyylioksimetyyli/difenyylimetyyliesteriyhdistevälituote voidaan valmistaa käsittelemällä sopivaa karboksyylihappo/difenyylimetyyliesteriyhdistevälituotetta kloorimetyyliformamidin 1 molaarisella ekvivalentilla sopivassa aproottisessa liuottimessa, kuten dimetyyliformamidissa yhdessä ei-nukleofiilisen emäksen, kuten kesiumkarbonaatin, kanssa.

Sopivan pivaloyylioksimetyyli/difenyylimetyyliesteriyhdistevälituotteen difenyylimetyyliesterifunktionaalisuus voidaan tunnetusti poistaa hydraamalla, jolloin

saadaan rakenteen 9 mukaista pivaloyylioksimetyyli/karboksyylihappoyhdistettä. Rakenteen 9 mukainen pivaloyylioksimetyyli/karboksyylihappoyhdiste voidaan valmistaa käsittelemällä sopivaa välituotetta, pivaloyylioksimetyyli/difenyyylimetyyliesteriyhdistettä palladioidun hiilen katalyyttisellä ylimäärällä ja ammoniumformiaatin molaarisella ylimäärällä. Reagoivat aineet ovat tyypillisesti kosketuksissa toistensa kanssa sopivassa polaarisisessa orgaanisessa liuottimessa, kuten metanolissa. Reagoivat aineet ovat kosketuksissa toistensa kanssa tyypillisesti huoneenlämmössä ajanjakson 3 minuutista 24 tuntiin. Rakenteen 9 mukainen pivaloyylioksimetyyli/karboksyylihappoyhdiste voidaan ottaa talteen reaktiovyöhykkeestä suodattamalla ja haihduttamalla liuotin.

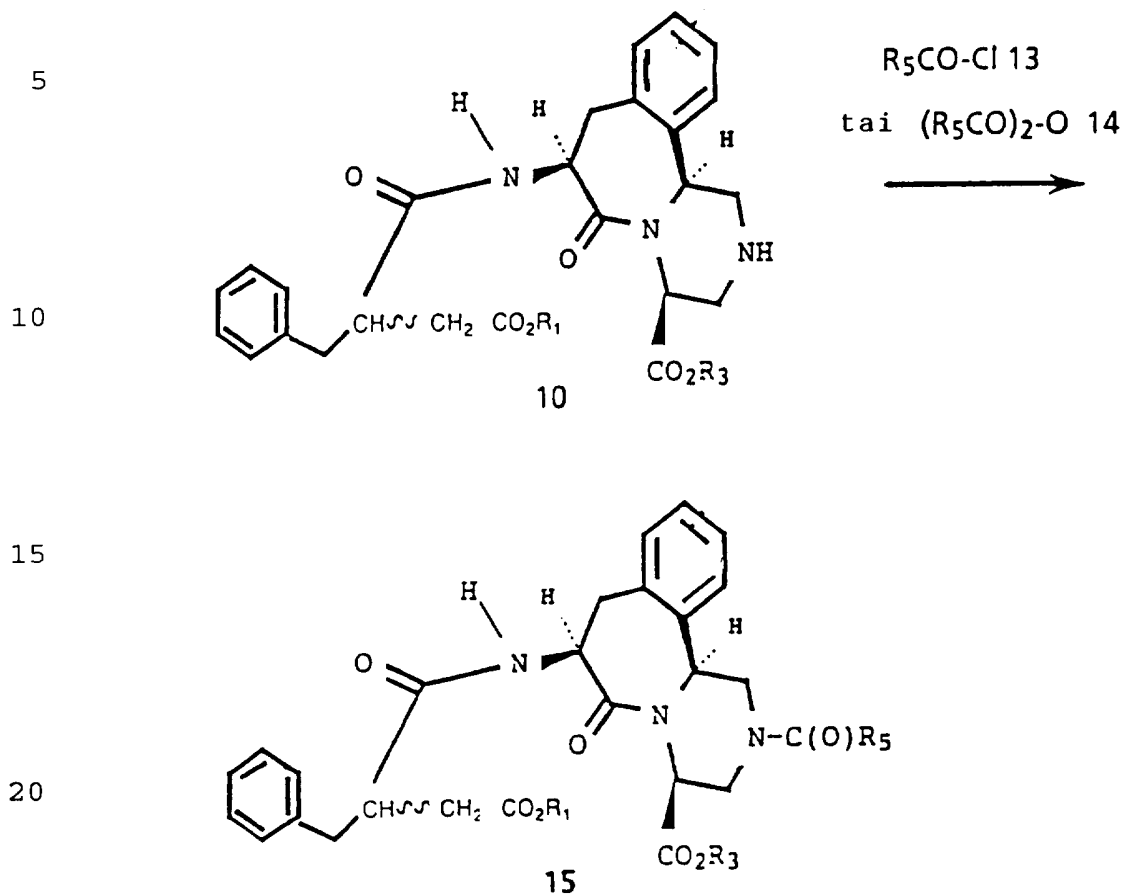
Taulukko 1

Molekyylien R_1 ja R_2 käsittely

Yhdiste	R_1	R_2
<u>4</u>	H	H
<u>5</u>	$-\text{CH}_2\text{OCOC}(\text{CH}_3)_3$	$-\text{CH}_2\text{OCOC}(\text{CH}_3)_3$
<u>6</u>	$\text{C}_1\text{-C}_4\text{-alkyyli}$	H
<u>7</u>	$\text{C}_1\text{-C}_4\text{-alkyyli}$	$-\text{CH}_2\text{OCOC}(\text{CH}_3)_3$
<u>8</u>	H	$-\text{CH}_2\text{OCOC}(\text{CH}_3)_3$
<u>9</u>	$-\text{CH}_2\text{OCOC}(\text{CH}_3)_3$	H

Ne kaavan I mukaiset yhdisteet, joissa A on $-\text{NCOCF}_3$, voidaan valmistaa sinänsä tunnetuilla ja alan ammattimiesten hyväksymillä menetelmillä ja tekniikoilla. Yleinen synteettinen proseduuri näiden yhdisteiden valmistamiseksi on kuvattu kaaviossa C. Kaikki kaaviossa C esitetyt substituentit ovat, kuten edellä on määritelty, jollei toisin ole mainittu.'

Kaavio C



jolloin R_5 on $-\text{CF}_3$.

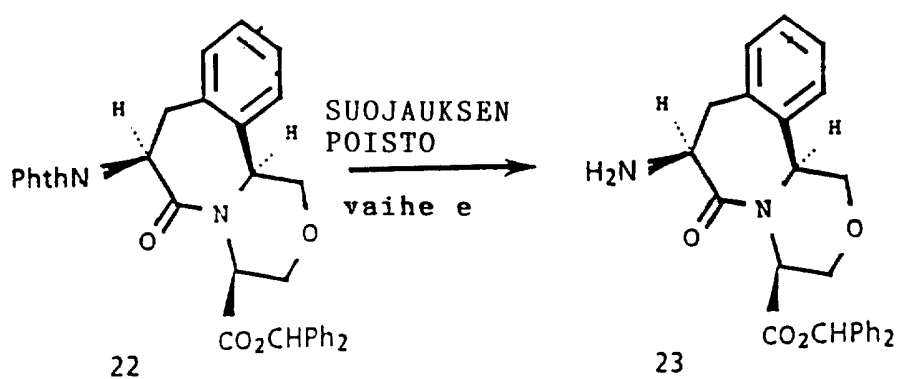
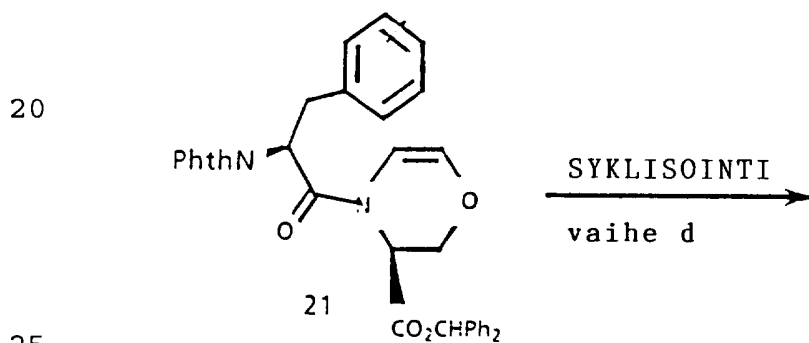
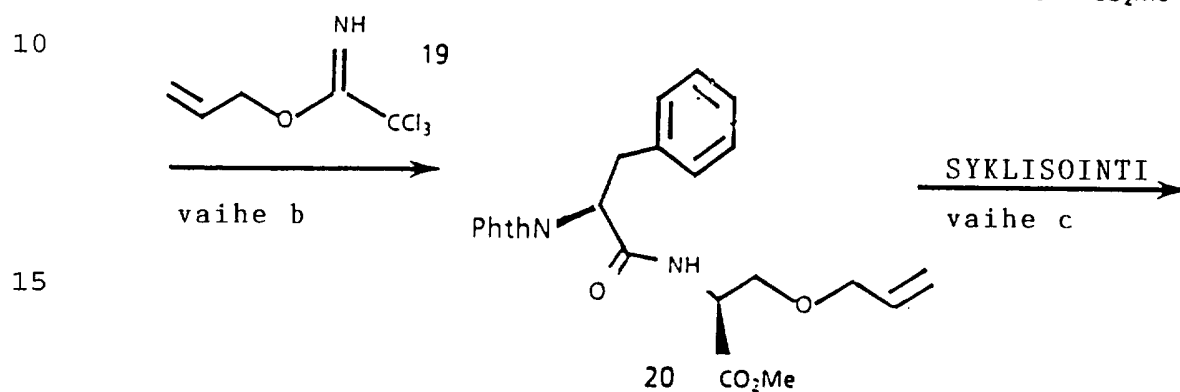
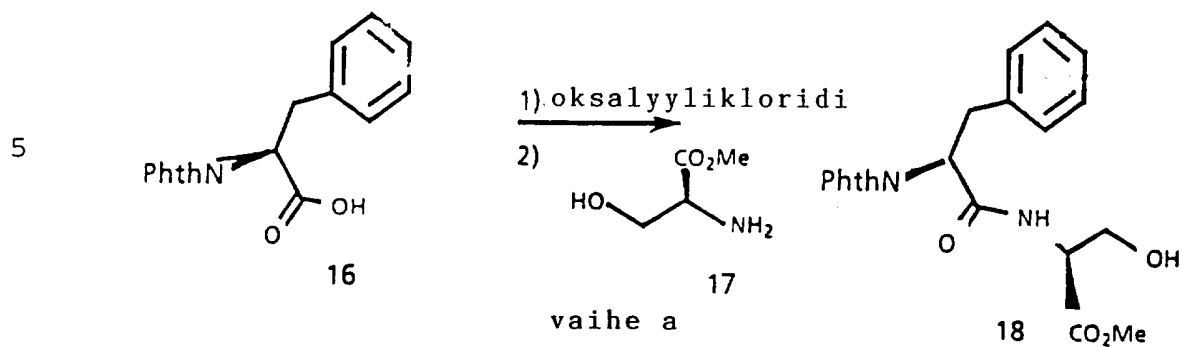
Kaavio C antaa käyttöön yleisen synteettisen proseduurin sellaisten kaavan I mukaisten yhdisteiden valmistamiseksi, joissa A on $-\text{NCOCF}_3$. Sopiva rakenteen 10 mukainen aminoyhdiste asyloidaan sinänsä tunnetulla tavalla käyttämällä sopivaa rakenteen 13 mukaista asyylikloridia tai sopivaa rakenteen 14 mukaista anhydridiä, jolloin saadaan vastaava rakenteen 15 mukainen N-asyyliaminoyhdiste.

Ryhmiä R_1 ja R_3 voidaan käsitellä sinänsä tunnetuilla ja alan ammattimiesten hyväksymillä menetelmillä ja tekniikoilla, kuten edellä kaaviossa A ja taulukossa 1 on osoitettu.

5 Kaavioissa A ja C käytetyt lähtöaineet ovat alan ammattimiehille helposti saatavilla. Esimerkiksi tiettyjä rakenteen 1 mukaisia trisyklisiä aminoyhdisteitä, joissa A on S, on kuvattu EP-patenttijulkaisussa 249 223 (16.12.87) ja tietyt toiset rakenteen 1 mukaiset yhdisteet, joissa A on metyleeni, voidaan valmistaa, kuten Flynnin ja Beightin EP-patenttihakemuksessa 34 533-A (11.6.1987) on kuvattu.

10 Rakenteen 1 mukaiset trisykliset aminoyhdisteet, joissa A on O, voidaan valmistaa, kuten kaaviossa D on kuvattu. Kaikki kaaviossa D esitetyt substituentit ovat, kuten edellä on määritelty, jollei toisin ole mainittu.

Kaavio D



Kaavio D antaa käyttöön yleisen synteettisen proseduurin sellaisten rakenteen 1 mukaisten aminoyhdisteiden valmistamiseksi, joissa A on O.

5 Vaiheessa a sopiva rakenteen 16 mukainen ftaaliimidillä blokattu (S)-fenyylialaniinijohdannainen konvertoidaan vastaavaksi happokloridiksi ja sitten sen annetaan reagoida sopivan rakenteen 17 mukaisen L-seriinimetyyliesterin kanssa, jolloin saadaan vastaava rakenteen 18 mukainen 1-okso-3-fenyylipropyyli-L-seriinimetyyliesteri.

10 Esimerkiksi sopivan rakenteen 16 mukaisen ftaaliimidillä blokattun (S)-fenyylialaniinijohdannaisen voidaan antaa reagoida oksalyylidikloridin kanssa sopivassa aproottisessa liuottimessa, kuten metyleenikloridissa. Sitten näin saatu happokloridi voidaan liittää sopivalla rakenteen 17 mukaisella L-seriinimetyyliesterillä käyttämällä N-metyylimorfoliinia sopivassa aproottisessa liuottimessa, kuten dimetyyliformamidia, jolloin saadaan sopivaa rakenteen 18 mukaista 1-okso-3-fenyylipropyyli-L-seriinimetyyliesteriä.

15 Vaiheessa b sopivan rakenteen 18 mukaisen 1-okso-3-fenyylipropyyli-L-seriinimetyyliesterin hydroksifunktionaalisuus allyloidaan rakenteen 19 mukaisen allyyli-imidaatin kanssa, jolloin saadaan vastaavaa, rakenteen 20 mukaista 1-okso-3-fenyylipropyyli-L-seriini-O-allyylimetyyliesteriä.

20 Esimerkiksi sopivan rakenteen 18 mukaisen 1-okso-3-fenyylipropyyli-L-seriinimetyyliesterin annetaan olla kosketuksissa rakenteen 19 mukaisen allyyli-imidaatin 2 molaaristen ekvivalenttien ja sopivan emäksen, kuten trifluorimetaanisulfonihapon molaarisen ekvivalentin, kanssa. Reagoivat aineet ovat tyypillisesti kosketuksessa toistensa kanssa sopivassa orgaanisessa liuotinseoksessa, kuten metyleenikloridi/sykloheksaanissa. Reagoivia aineita sekoitetaan tyypillisesti huoneenlämmössä inertissä ilmakehässä ajanjakso 2 tunnista 24 tuntiin. Rakenteen 20 mukai-

nen 1-okso-3-fenyylipropyyli-L-seriini-O-allyylimetyyliesteri otetaan talteen reaktiovyöhykkeestä sinänsä tunnetuilla uuttomenetelmillä. Se voidaan puhdistaa silikageelikromatografialla tai kiteyttämällä.

5 Vaiheessa c sopiva rakenteen 20 mukainen 1-oksi-3-fenyylipropyyli-L-seriini-O-allyylimetyyliesteri syklisoidaan, jolloin saadaan vastaava rakenteen 21 mukainen (4S)-enamiini.

10 Esimerkiksi sopivan rakenteen 20 mukaisen 1-okso-3-fenyylipropyyli-L-seriini-O-allyylimetyyliesterin annetaan ensin olla kosketuksessa otsoni/happi-seoksen molaarisen ylimäärän kanssa. Reagoivat aineet ovat tyypillisesti kosketuksissa toistensa kanssa sopivassa orgaanisessa liuottinseoksessa, kuten metyleenikloridi/metanolissa. Reagoi-
15 via aineita sekoitetaan tyypillisesti ajanjakso 5 minuuttista 30 minuuttiin tai siihen asti, kunnes sininen väri on pysyvä, ja lämpötilavälillä -78 - -40 °C. Reaktio sammutetaan metyylisulfidiylimäärällä ja näin saatu väli-
20 tuote, aldehydiyhdiste, otetaan talteen reaktiovyöhykkeestä sinänsä tunnetuilla uuttomenetelmillä.

Sitten tämän aldehydiyhdisteen annetaan olla kosketuksessa trifluorietikkahapon kanssa sopivassa aproottisessa liuottimessa, kuten metyleenikloridissa, jolloin saadaan vastaava rakenteen 21 mukainen (4S)-enamiini.

25 Vaiheessa d sopiva rakenteen 21 mukainen (4S)-enamiini syklisoidaan, jolloin saadaan vastaava rakenteen 22 mukainen (4S)-trisyklinen yhdiste happokatalysoidulla Friedel-Crafts-reaktiolla. Esimerkiksi sopiva rakenteen 21 mukainen (4S)-enamiini voidaan konvertoida vastaavaksi rakenteen 22 mukaiseksi (4S) trisykliseksi yhdisteeksi käsittelemällä trifluorimetaanisulfonihapon ja trifluori-
30 asetanhydridin seoksella sopivassa aproottisessa liuottimessa, kuten metyleenikloridissa.

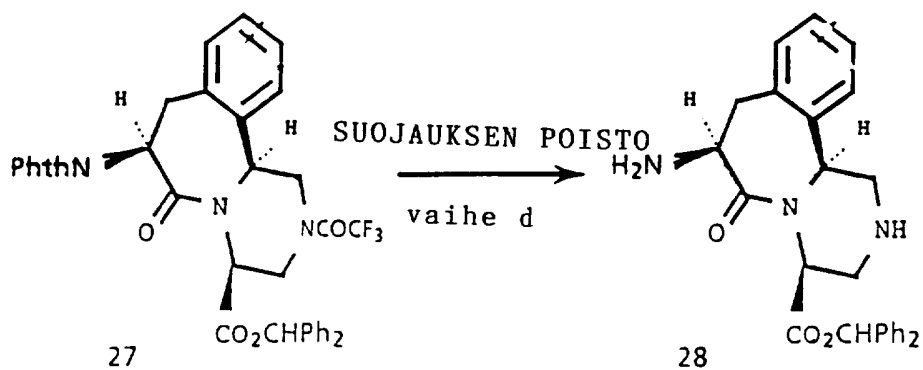
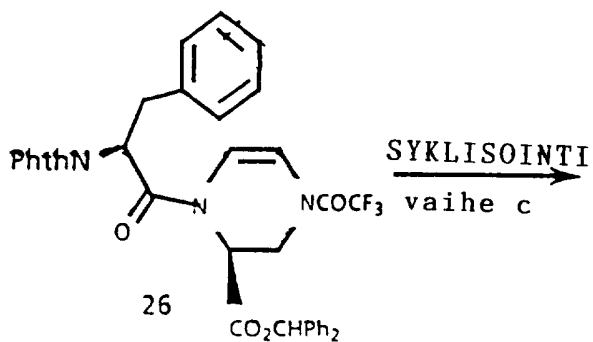
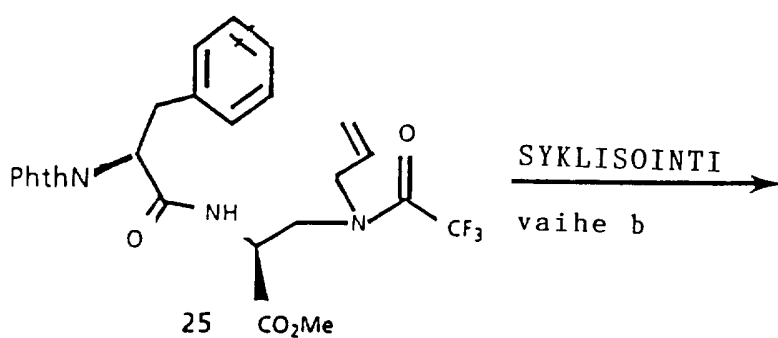
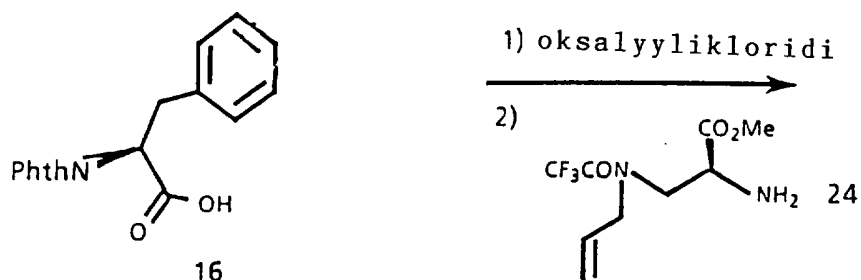
35 Vaiheessa d voi olla tarpeellista esteröidä uudelleen karboksifunktionaalisuus työskentelyolosuhteista joh-

5 tuen. Esimerkiksi raa'an tuotteen käsittelyä bromidifenyyli-
limetaanilla sopivassa aproottisessa liuottimessa, kuten
dimetyyliformamidissa, yhdessä ei-nukleofiilisen emäksen,
kuten kesiumkarbonaatin, kanssa voidaan käyttää vastaavan
(4S)-difenyylimetyyliesterin saamiseksi.

10 Vaiheessa e sopivan rakenteen 22 mukaisen (4S)-tri-
syklisen yhdisteen ftaali-imidisuojaryhmä poistetaan, jol-
loin saadaan vastaavaa rakenteen 23 mukaista aminoyhdis-
tettä, jossa A on O. Esimerkiksi sopivan rakenteen 22 mu-
kaisen (4S)-trisyklisen yhdisteen ftaali-imidisuojaryhmä
voidaan poistaa käyttämällä hydratsiinimonohydraattia so-
pivassa proottisessa liuottimessa, kuten metanolissa, vas-
taavan rakenteen 23 mukaisen (4S)-trisyklisen yhdisteen
saamiseksi.

15 Rakenteen 1 mukaiset trisykliset aminoyhdisteet,
joissa A on NH, voidaan valmistaa kaavion E mukaisesti.
Kaaviossa E kaikki esitetyt substituentit ovat, kuten
edellä on määritelty, jollei toisin ole mainittu.

Kaavio E



20

25

30

35

Kaavio E antaa käyttöön vaihtoehtoisen yleisen synteettisen proseduurin sellaisten rakenteen 1 mukaisten aminoyhdisteiden valmistamiseksi, joissa A on NH.

5 Vaiheessa a sopiva rakenteen 16 mukainen ftaaliimidillä blokattu (S)-fenyylialaniinijohdannainen konvertoidaan vastaavaksi happokloridiksi, sitten sen annetaan reagoida sopivan rakenteen 24 mukaisen 3-trifluoriasetyyliamino-3-allyyli-L-2-aminopropionihapon metyyliesterin kanssa vastaavan rakenteen 25 mukaisen 1-okso-3-fenyylipropyyli-N-trifluoriasetyyli-N-allyyli-L-aminohapon metyyliesterin saamiseksi, kuten edellä kaavion D vaiheessa a on kuvattu.

10 Vaiheessa b sopiva rakenteen 25 mukainen 1-okso-3-fenyylipropyyli-N-trifluoriasetyyli-N-allyyli-L-aminohapon metyyliesteri syklisoidaan vastaavan rakenteen 26 mukaisen enamiinin saamiseksi, kuten edellä kaavion D vaiheessa c on kuvattu.

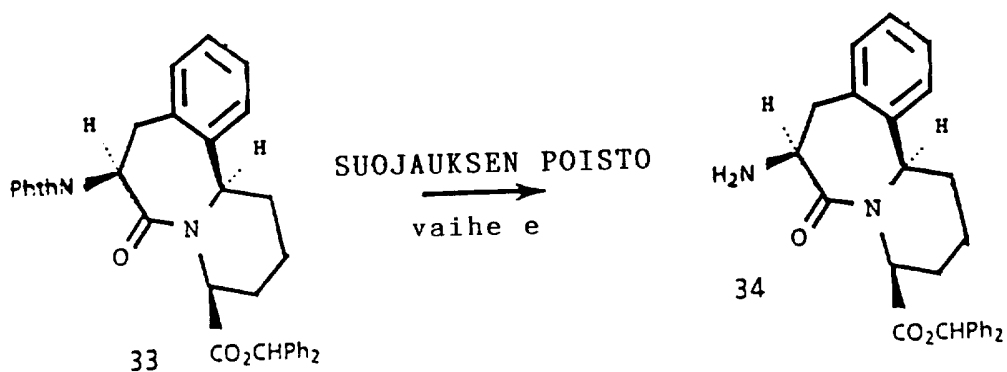
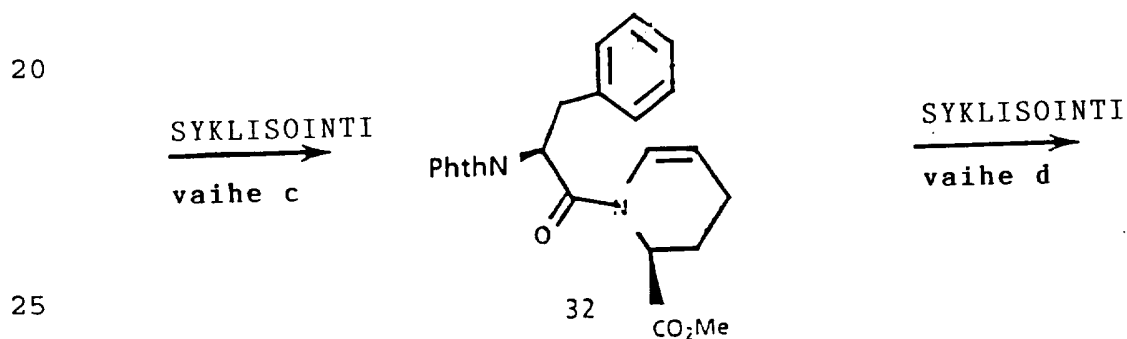
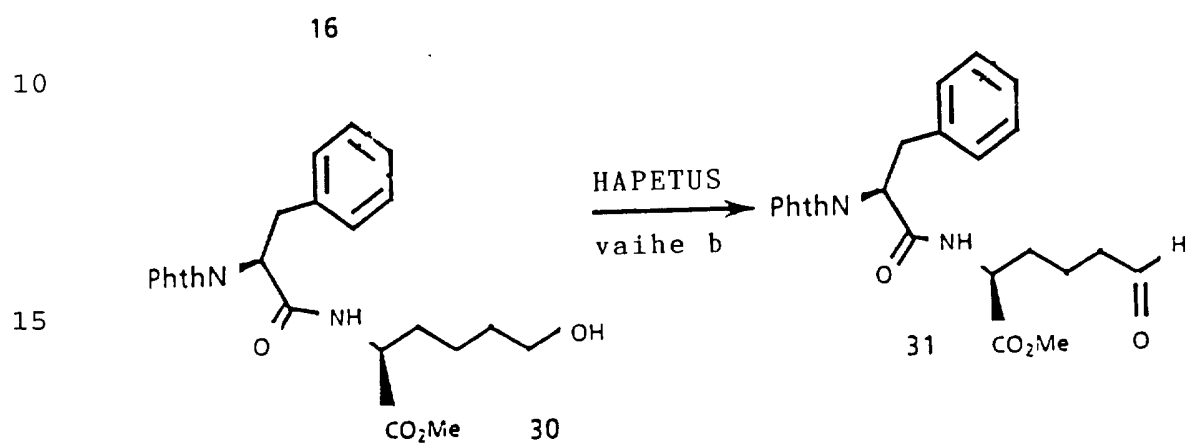
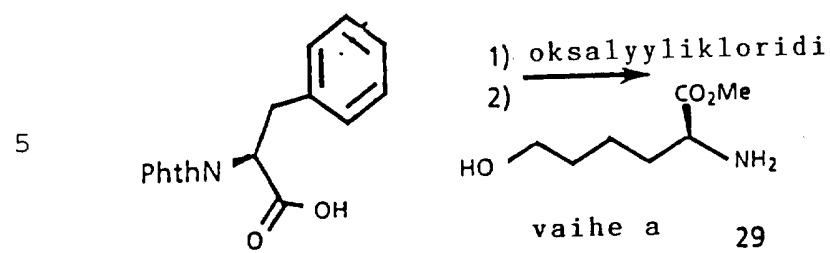
15 Vaiheessa c sopiva rakenteen 26 mukainen (4S)-enamiini syklisoidaan vastaavan rakenteen 27 mukaisen (4S)-trisyklisen yhdisteen saamiseksi, kuten edellä kaavion D vaiheessa d on kuvattu.

20 Vaiheessa d sopivan rakenteen 27 mukaisen (4S)-trisyklisen yhdisteen ftaali-imidisuojaryhmä poistetaan, jolloin saadaan vastaava rakenteen 28 mukainen (4S)-aminoyhdiste, jossa A on NH, kuten kaavion D vaiheessa e on kuvattu.

25 Rakenteen 1 mukaiset trisykliset aminoyhdisteet, joissa A on metyleeni, voidaan valmistaa kaavion F mukaisesti. Kaaviossa F kaikki esitetyt substituentit ovat, kuten edellä on määritelty, jollei toisin ole mainittu.

30

Kaavio F



Kaavio F antaa käyttöön yleisen synteettisen proseduurin sellaisten rakenteen 1 mukaisten aminoyhdisteiden valmistamiseksi, joissa A on metyleeni.

Vaiheessa a sopiva rakenteen 16 mukainen ftaaliimidillä blokattu (S)-fenyylialaniinijohdannainen konvertoidaan vastaavaksi happokloridiksi, sitten sen annetaan reagoida sopivan rakenteen 29 mukaisen aminohapon metyyliesterin kanssa liittämisreaktiossa. Esimerkiksi sopivan rakenteen 16 mukaisen ftaaliimidillä blokatun (S)-fenyylialaniinijohdannaisen voidaan antaa reagoida oksalylikloridin kanssa sopivassa aproottisessa liuottimessa, kuten metyleenikloridissa. Näin saatu happokloridi voidaan sitten liittää sopivaan rakenteen 29 mukaiseen aminohapon metyyliesteriin käyttämällä N-metyylimorfoliinia sopivassa aproottisessa liuottimessa, kuten dimetyyliformamidissa sopivan rakenteen 30 mukaisen 1-okso-3-fenyylipropyyliaminohapon metyyliesterin saamiseksi.

Vaiheessa b sopivan rakenteen 30 mukaisen 1-okso-3-fenyylipropyyliaminohapon metyyliesterijohdannaisen hydroksimetyleenifunktionaalisuus voidaan hapettaa sopivan rakenteen 31 mukaisen aldehydin saamiseksi sinänsä tunnetuilla ja hyväksytyillä hapetusmenetelmillä. Esimerkiksi sopivan rakenteen 30 mukaisen 1-okso-3-fenyylipropyyliaminohapon metyyliesterijohdannaisen hydroksimetyleenifunktionaalisuus voidaan hapettaa sopivaksi rakenteen 31 mukaiseksi aldehydiksi Swernin hapetusmenetelmillä käyttämällä oksalylikloridia ja dimetyylisulfoksidia sopivassa aproottisessa liuottimessa, kuten metyleenikloridissa.

Vaiheessa c sopiva rakenteen 31 mukainen aldehydi voidaan syklisoida sopivaksi rakenteen 32 mukaiseksi enamiiniksi happokatalyyysillä. Esimerkiksi sopiva rakenteen 31 mukainen aldehydi voidaan syklisoida sopivaksi rakenteen 32 mukaiseksi enamiiniksi käsittelemällä trifluoretikkahapolla sopivassa aproottisessa liuottimessa, kuten metyleenikloridissa.

Vaiheessa d sopiva rakenteen 32 mukainen enamiini voidaan konvertoida vastaavaksi rakenteen 33 mukaiseksi trisykliseksi yhdisteeksi happokatalysoidulla Friedel-Crafts-reaktiolla. Esimerkiksi sopiva rakenteen 32 mukainen enamiini voidaan konvertoida vastaavaksi rakenteen 33 mukaiseksi trisykliseksi yhdisteeksi käsittelemällä tri-fluorimetaanisulfonihapon ja trifluoriasetanhydridin seoksella sopivassa aproottisessa liuottimessa, kuten metyleenikloridissa.

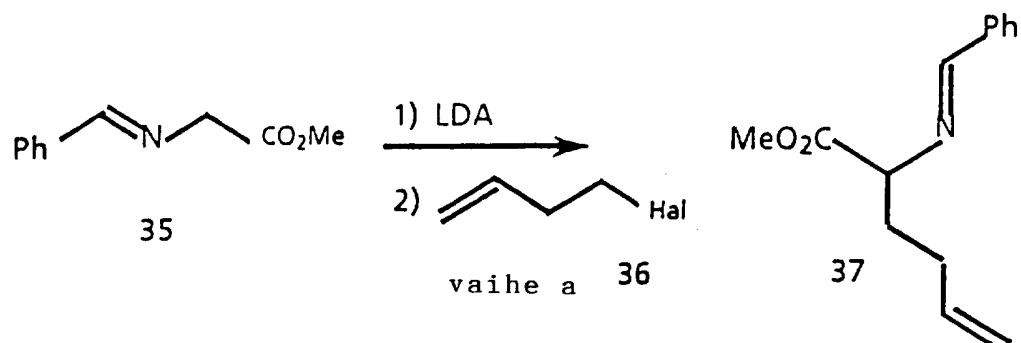
Vaiheessa d voi olla tarpeellista esteröidä uudelleen karboksifunktionaalisuus työskentelyolosuhteista johtuen. Esimerkiksi raa'an tuotteen käsittelyä bromidifenyyylimetaanilla sopivassa aproottisessa liuottimessa, kuten dimetyyliformamidissa, yhdessä ei-nukleofiilisen emäksen, kuten kesiumkarbonaatin kanssa voidaan käyttää vastaavan difenyyylimetyyliesterin saamiseksi.

Vaiheessa e sopiva rakenteen 33 mukaisen trisyklisen yhdisteen ftaali-imidisuojaryhmä voidaan poistaa käyttämällä sinänsä tunnettuja ja hyväksyttyjä proseduureja. Esimerkiksi sopivan rakenteen 33 mukaisen trisyklisen yhdisteen ftaali-imidisuojaryhmä voidaan poistaa käyttämällä hydratsiinimonohydraattia sopivassa proottisessa liuottimessa, kuten metanolissa, vastaavan rakenteen 34 mukaisen aminoyhdisteen saamiseksi.

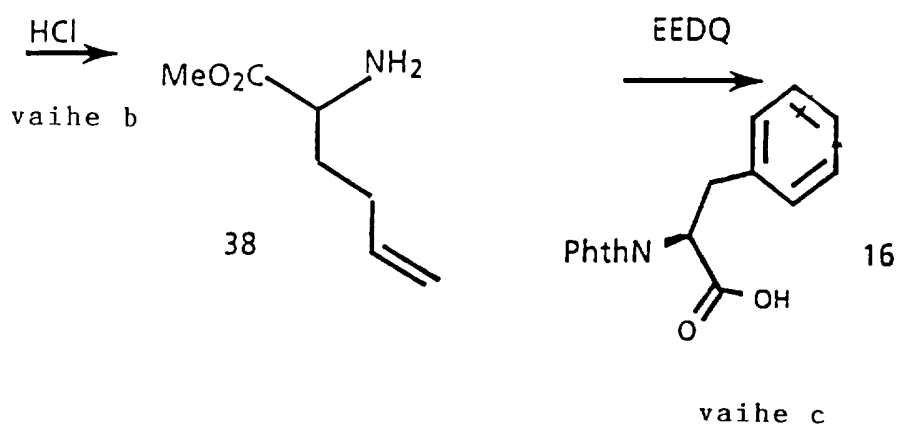
Kaavan I mukaiset yhdisteet, joissa A on sidos, voidaan valmistaa käyttämällä sinänsä tunnettuja ja alan ammattimiesten hyväksymiä proseduureja. Kaaviossa G annetaan käyttöön yleinen synteettinen proseduuri näiden yhdisteiden valmistamiseksi, jossa kaikki esitetyt substituentit ovat, kuten edellä on määritelty, jollei toisin ole mainittu.

Kaavio G

5

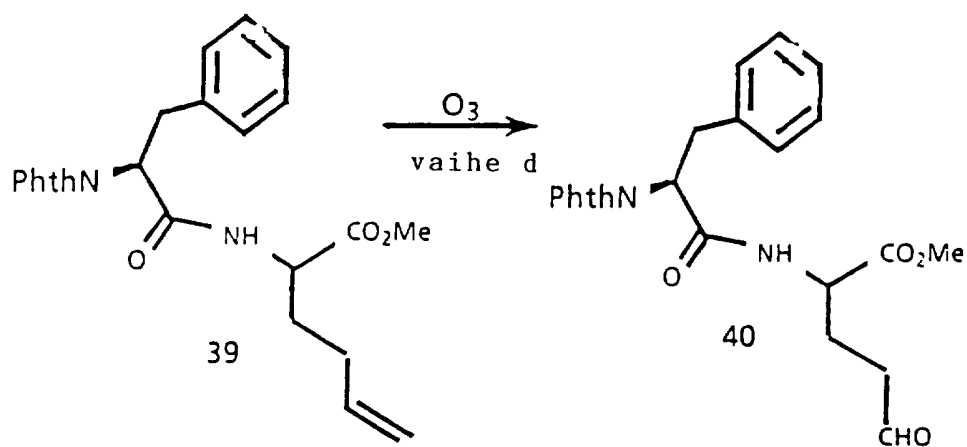


10



15

20



25

30

Kaavio G antaa käyttöön yleisen synteettisen proseduurin sellaisten kaavan I mukaisten yhdisteiden valmistamiseksi, joissa A on sidos.

Vaiheessa a rakenteen 35 mukaista N-(fenyyylimetyyleeni)glysiinimetyyliesteriä voidaan käsitellä yhdellä ekvivalentilla ei-nukleofiilistä emästä, kuten litiumdiisopropyyliamidia, sopivassa aproottisessa liuottimessa, kuten terahydrofuraanissa, ja tämän jälkeen lisätään rakenteen 36 mukaista 4-halobuteenia rakenteen 37 mukaisen 2-(3-butenyyli)-N-(fenyylimetyyleeni)glysiinimetyyliesterin saamiseksi.

Vaiheessa b rakenteen 37 mukainen 2-(3-butenyyli)-N-(fenyylimetyyleeni)glysiinimetyyliesteri voidaan hydrolysoida happamissa olosuhteissa, kuten suolahapossa, sopivassa aproottisessa liuottimessa, kuten etyylietterissä rakenteen 38 mukaisen 2-(3-butenyyli)glysiinimetyyliesterin saamiseksi.

Vaiheessa c sopiva rakenteen 38 mukainen amidiyhdiste voidaan valmistaa antamalla sopivan rakenteen 16 mukaisen ftaali-imidillä suojatun (S)-fenyylialaniiniyhdisteen reagoida rakenteen 39 mukaisen 2-(3-butenyyli)glysiinimetyyliesterin kanssa kytkeytymisolosuhteissa, kuten EEDQ:n kanssa, sopivassa aproottisessa liuottimessa, kuten metyleenikloridissa.

Vaiheessa d sopivan rakenteen 39 mukaisen amidiyhdisteen olefiinifunktionaalisuus voidaan konvertoida sopivaksi rakenteen 40 mukaiseksi aldehydiyhdisteeksi hapettavassa lohkaisussa, kuten käsittelemällä otsonilla sopivassa liuotinseoksessa, kuten metyleenikloridissa ja metanolissa.

Kaavan I mukaiset yhdisteet, joissa A on sidos, voidaan valmistaa sopivasta rakenteen 40 mukaisesta aldehydistä edellä kaavion F vaiheissa c - e sekä kaaviossa A kuvatun prosessin mukaisesti.

Sellaiset yksittäiset kaavan I mukaisten yhdisteiden 3(S)- ja 3(R)-esterit, joissa A on sidos, voidaan valmistaa sopivasta rakenteen 40 mukaisesta aldehydistä prosessissa, joka on kuvattu edellä kaavion F vaiheessa c erottamalla syklisointireaktiossa muodostuneiden enamiiniyhdisteiden 3(S)- ja 3(R)-esterit ja lopettamalla prosessin siten kuin kaavion F vaiheissa d - e ja kaaviossa A on kuvattu.

Ryhmiä R_1 ja R_3 voidaan käsitellä sinänsä tunnetuilla ja hyväksytyillä proseduureilla ja kuten edellä kaaviossa A ja taulukossa 1 on kuvattu.

Kaavioiden D - G yleisissä synteettisissä proseduureissa käytetyt lähtöaineet ovat alan ammattimiehille helposti saatavilla. Esimerkiksi N^a -(bentsyylioksidikarbonyyli)- β -(amino)-L-alaniinia kuvataan julkaisussa *J. Am. Chem. Soc.* 107 (24) (1985) 7105, N-(fenyyli-metyyleeni)glysiinimetyyliesteriä julkaisussa *J. Org. Chem.* 41 (1976) 3491 ja allyylitriklooriasetimidaattia julkaisussa *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* (11) (1985) 2247.

Enkefalinaasin inhiboimiseksi sen tarpeessa olevassa potilaassa tälle annetaan tehokas enkefalinaasia inhiboiva määrä kaavan I mukaista yhdistettä.

Tässä käytettynä termillä "**potilas**" tarkoitetaan lämmänverisiä eläimiä tai nisäkkäitä, kuten hiiriä, rottia ja ihmisiä. Potilas on enkefalinaasia inhiboivan hoidon tarpeessa silloin, kun potilas kärsii akuutista tai kroonisesta kivusta ja potilas tarvitsee endorfiini- tai enkefaliinivälitteisen analgeettisen vaikutuksen. Lisäksi potilas tarvitsee enkefalinaasia inhiboivaa hoitoa silloin, kun potilas kärsii tautitilasta, jota kuvaavat epänormaali tilanne nesteissä, elektrolyyteissä, verenpaineessa, intraokulaarisessa paineessa, reniinissä tai aldosteronihomöostaasissa, kuten, keksintöä rajoittamatta, verenpainetauti, munuaissairaudet, hyperaldosteronemia, sydämen liikakasvu, glaukooma ja kongestiivinen sydämen vajaato-

minta. Näissä tapauksissa potilas tarvitsee ANP-välitteistä diureettista, natriureettista, hypotensiivistä, hypoaldosteroneemista vaikutusta. Enkefalinaasin inhibointi tarjoaisi endorfiini- tai enkefalinaasivälitteisen analgeettisen vaikutuksen inhiboimalla endorfiinien ja enkefalinaasien metabolisen hajoamisen. Enkefalinaasin inhibointi antaisi käyttöön ANP-välitteisen diureettisen, natriureettisen, hypotensiivisen, hypoaldosteroneemisen vaikutuksen inhiboimalla ANP:n metabolisen hajoamisen.

Lisäksi enkefalinaasia inhiboivan hoidon tarpeessa on sellainen potilas, joka tarvitsee antidepressanttihoitoa tai opiaattien tai morfiinin antamiseen liittyvien vieroitusoireiden hoitoa.

Tehokas, enkefalinaasia inhiboiva määrä kaavan I mukaista yhdistettä on sellainen määrä, joka inhiboi enkefalinaasia tehokkaasti ja siten inhiboi luonnossa esiintyvien säätelypeptidien, kuten endorfiinien, sisältäen enkefaliinit ja ANP:n, metabolista hajoamista, ja joka johtaa esimerkiksi endorfiini- tai enkefaliinivälitteisiin analgeettisiin vaikutuksiin tai ANP-välitteiseen diureettiseen, natriureettiseen, hypotensiiviseen, hypoaldosteroneemiseen vaikutukseen. Tehokkaan hoidon käsitetään sisältävän myös profylaksisen hoidon hoidettaessa potilasta sellaisissa tilanteissa, kuten esimerkiksi ennen leikkausta, jossa potilas tulee kärsimään akuutista tai kroonisesta kivusta lähitulevaisuudessa.

Tehokas enkefalinaasia inhiboiva määrä kaavan I mukaista yhdistettä on välillä noin 0,01 mg painokiloa kohden päivässä (mg/kg/pv) - noin 20 mg/kg/pv. Edullinen päiväannos on noin 0,1 mg/kg - noin 10 mg/kg.

ACE:n inhiboimiseksi sen tarpeessa olevassa potilaassa tälle annetaan tehokas, ACE:a inhiboiva määrä kaavan I mukaista yhdistettä. Potilas on ACE:a inhiboivan hoidon tarpeessa silloin, kun potilas kärsii sellaisista tautitiloista kuin verenpainetauti, kongestiivinen sydämen

vajaatoiminta, hyperaldosteronemia tai kognitiiviset häiriöt. ACE:n inhibointi pienentää angiotensiinin II tasoja ja siten inhiboi angiotensiinin II aiheuttamaa vasopressiä, hypertensiivisiä ja aldosteronin liikatuoton aiheuttamia vaikutuksia.

Tehokas määrä kaavan I mukaista yhdistettä, joka inhiboi ACE:a, on sellainen määrä, joka on tehokas inhiboitaessa ACE:a sen tarpeessa olevassa potilaassa, ja joka johtaa esimerkiksi verenpainetta alentavaan vaikutukseen. Tehokas ACE:a inhiboiva määrä ja tehokas ACE:a inhiboiva annos ovat samoja kuin edellä on kuvattu tehokkaan enkefaliinaasia inhiboivan määrän ja annoksen kohdalla.

Hoidettavalle potilaalle voidaan antaa kaavan I mukaisia yhdisteitä missä tahansa muodossa tai millä tahansa tavalla, jossa yhdiste on hyödynnettävissä tehokkaina määrinä, käsittäen myös oraaliset ja parenteraaliset reitit. Yhdistettä voidaan antaa esimerkiksi oraalisesti, subkutaanisesti, intramuskulaarisesti, intravenoosisesti, transdermaalisesti, intranasaalisesti, rektaalisesti ja vastaavasti. Yleensä oraalinen anto on edullinen.

Kaavan I mukaisia yhdisteitä voidaan antaa farmaseuttisten koostumusten tai lääkkeiden muodossa, jotka on valmistettu yhdistämällä kaavan I mukaisia yhdisteitä farmaseuttisesti hyväksyttävien kantajien tai täyteaineiden kanssa, joiden suhteen ja laadun määrää valittu antotapa ja standardi farmaseuttinen käytäntö.

Farmaseuttiset koostumukset tai lääkkeet on valmistettu farmaseuttisessa teollisuudessa sinänsä hyvin tunnetulla tavalla. Kantaja tai täyteaine voi olla kiinteää, puolikiinteää tai nestemäistä materiaalia, joka voi toimia aktiivisen ainesosan vehikkelinä tai alustana. Sopivat kantajat tai täyteaineet ovat sinänsä tunnettuja. Farmaseuttinen koostumus voi olla oraalista tai parenteraalista käyttöä varten ja sitä voidaan antaa potilaalle tablettien, kapselien, peräpuikkojen, liuoksen, suspensioiden tai vastaavien muodossa.

Farmaseuttisia koostumuksia voidaan antaa oraalisesti, esimerkiksi inertin diluentin tai syötävän kantajan kanssa. Ne voidaan laittaa myös gelatiinikapseleihin tai puristaa tableteiksi. Oraalista terapeuttista antoa varten

5 kaavan I mukaisia yhdisteitä voidaan käyttää yhdessä täyteaineiden kanssa ja niitä voidaan valmistaa tablettien, rakeiden, kapseleiden, eliksiirien, suspensioiden, siirappien, keksien, purukumien ja vastaavien muodossa. Näiden valmistusten tulisi sisältää vähintään 4 % kaavan I mu-

10 kaista aktiivista ainesosaa, mutta sen määrä voi vaihdella riippuen lääke muodosta ja se on 4 - noin 70 % yksikön painosta. Läsnä olevan aktiivisen ainesosan määrä koostumuksissa on sellainen, että saadaan antamista varten sopiva yksikköannosmuoto.

15 Tablettit, pillerit, kapselit, rakeet ja vastaavat voivat sisältää myös yhtä tai useampaa seuraavista lisäaineista: sitojia, kuten mikrokiteistä selluloosaa, traganttikumia tai gelatiinia, täyteaineita, kuten tärkkelystä tai laktoosia, hajotusaineita, kuten algiinihappoa, Primo-

20 geliä, maissintärkkelystä ja vastaavia, liukastusaineita, kuten magnesiumstearaattia tai Sterotexiä, liukumisaineita, kuten kolloidista piidioksidia ja makeutusaineita, kuten sakkaroosia tai sakariinia tai aromiaineita, kuten piparminttua, metyyliisalisylaattia tai appelsiiniaromia.

25 Kun annosyksikkömuoto on kapseli, se voi sisältää edellä kuvattujen materiaalien lisäksi nestekantajaa, kuten polyetyleeniglykolia tai rasvaöljyä. Toiset annosyksikkömuodot voivat sisältää muita erilaisia materiaaleja, jotka muokkaavat annosyksikön fysikaalista muotoa, esimerkiksi päällysteet. Niinpä tabletit tai pillerit voivat olla päällystettyjä sokerilla, sellakalla tai muilla enteerisillä

30 päällystysaineilla. Siirappi voi sisältää aktiivisen ainesosan lisäksi sakkaroosia makeutusaineena ja tiettyjä säilöntäaineita, väriaineita ja makuaineita. Näiden erilaisten koostumusten valmistuksessa käytettyjen materiaa-

35

lien tulisi olla farmaseuttisesti puhtaita ja myrkyttömiä käytettyinä annoksina.

5 Parenteraalista antoa varten kaavan I mukaiset yhdisteet voidaan antaa liuoksessa tai suspensiossa. Näiden koostumusten tulisi sisältää vähintään 0,1 % kaavan I mukaista yhdistettä, jolloin määrä voi vaihdella 0,1 - noin 50 % painosta. Aktiivisen ainesosan määrä tällaisissa koostumuksissa on sellainen, että saadaan sopiva annos.

10 Liuokset ja suspensiot voivat myös sisältää yhtä tai useampaa seuraavista adjuvanteista; steriilejä dilunetteja, kuten vettä injeksiota varten, suolaliuosta, öljyä, polyetyleeniglykoleja, glyseriiniä, propyleeniglykolia tai muita synteettisiä liuottimia, bakteerien vastaisia aineita, kuten bentsyylialkoholia tai metyyliiparabeeniä, antioksidantteja, kuten askorbiinihappoa tai natriumbisulfiittia, kelatoivia aineita, kuten etyleenidiamiinitetraetikkahappoa, puskureita, kuten asetaatteja, sitraatteja tai fosfaatteja, ja aineita toksisuuden tarkistamiseksi, kuten natriumkloridi tai dekstroosi. Parenteraalinen valmiste voidaan laittaa ampulloihin, kertakäyttöruiskuihin tai useamman annoksen lasi- tai muovipulloihin.

25 Seuraavat tutkimukset kuvaavat kaavan I mukaisten yhdisteiden käyttökelpoisuutta enkefalinaasin ja ACE:n inhibiittoreina.

30 Enkefalinaasi puhdistetaan osittain rotan munuaisesta. Entsyymi uutetaan mikrovillifraktiosta käyttämällä Triton X-100 -laitetta Malfroyn ja Schwartzin menetelmän mukaisesti [*J. Biol. Chem.* 259 (1984) 14365 - 14370] tai käyttämällä proteolyyttistä käsittelyä Almenoffin ja Orlofskin menetelmän mukaisesti [*Biochem.* 22 (1983) 590 - 599]. Entsyymi puhdistetaan lisäksi anioninvaihtokromatografisesti (Mono QTM kolonni, Pharmacia) käyttämällä Pharmacia FPLC -systeemiä. Entsyymin aktiivisuus voidaan mitata Florentinin et al. [*Anal. Biochem.* 141 (1984) 62 - 69

5 tai Almenoffin ja Orlowskin [*J. Neurochemistry* 42 (1984) 151 - 157] fluorometrisillä menetelmillä. Entsyymi määritetään 50 mM:n HEPES-puskurissa (pH 7,4) 3,0 ml:n reaktiotilavuudessa sisältäen 12 μ M dansyyli-D-AlaGly(p-nitro)PheGly substraattia ($K_m = 40 \mu$ M) 25 °C:ssa. Substraatti (ja inhibiittori) lisätään konsentroidussa emäliuoksessa DMSO:ssa (0,1 ml:aan asti DMSO:n lopullisesta tilavuudesta). Entsyymi pienessä tilavuudessa (noin 0,1 μ g FPLC:lla puhdistettua proteiinia) lisätään reaktion aloittamiseksi ja fluoresenssin kasvunopeus kirjataan jatkuvasti käyttämällä fluorometriä (aktivointi 339 nm, emissio 562 nm).

10 ACE:n entsyymaattista aktiivisuutta valvotaan käyttämällä spektrofotometrillä substraattia, jonka ovat kuvanneet Holmquist et al. [*Anal. Biochem.* 95 (1979) 540 - 548], ja puskurisysteemiä, jonka on kuvannut Ryan [teos *Methods of Enzymatic Analysis*, 3. painos, H.U. Bergmeyer (toim.) vol. V, Verlag Chemie, Weinheim, 1983, s. 20 - 34].

20 Taulukossa 2 esitetyt entsyymaattisen aktiivisuuden analyysin tulokset osoittavat, että käsillä olevan kaavan I mukaiset yhdisteet ovat enkefalinaasin samoin kuin ACE:n inhibiittoreita.

Taulukko 2

25 Kaavan I mukaisten yhdisteiden K_i -arvot enkefalinaasin ja ACE:n estäjinä

Kaavan I mukainen yhdiste	Enkefalinaasi K_i (nM)	ACE K_i (nM)
101, 287	5	

30 101,287 = [4S-[4 α , 7 α (R*), 12b β]]-7-[(1-okso-2-karboksimeyyli-3-fenyylipropyli)amino]-1,2,3,4,6,7,8,12b-oktahydro-6-okso-pyrido[2,1-a][2]bentsatsepiini-4-karboksylihappo

Seuraavat esimerkit edustavat tyypillisiä kaaviois-
sa A ja C - G kuvattuja synteesejä. Näiden esimerkkien on
ymmärrettävä olevan ainoastaan kuvaavia eivätkä ne saa
rajoittaa käsillä olevaa keksintöä millään lailla. Tässä
5 patenttihakemuksessa seuraavilla termeillä on ilmaistu
merkitys: "g" tarkoittaa grammoja, "mmol" tarkoittaa mil-
limoooleja, "ml" tarkoittaa millilitroja, "k.p." tarkoittaa
kiehumispistettä, "s.p." tarkoittaa sulamispistettä, "°C"
tarkoittaa celsiusasteita, "mmHg" tarkoittaa elohopeamil-
limetrejä, "μl" tarkoittaa mikrolitroja, "μg" tarkoittaa
10 mikrogrammoja, "nM" tarkoittaa nanomolaarista ja "μM" tar-
koittaa mikromolaarista.

Esimerkki 1

**Yhdisteen [4S-[4α, 7α(R*), 12bβ]]-7-[(1-okso-2-kar-
15 boksimeytyyli-3-fenyylipropyli)amino]-1,2,3,4,6,7,8,12b-
oktahydro-6-okso-pyrido[2,1-a][2]bentsatsepiini-4-karbok-
syylihapo-MDL 101,287 valmistus**

**Kaavio F, vaihe a: (S)-N-[2-(1,3-dihydro-1,3-diok-
so-2H-isoindol-2-yyli)-1-okso-3-fenyylipropyli]-6-hydrok-
20 si-(S)-norleusiini, metyyliesteri**

Sekoita ftaalialanhydridiä (1,82 kg, 12,3 mol), (S)-
fenyylialaniinia (1,84 kg, 11,1 mol) ja vedetöntä dimetyy-
liformamidia (2,26 l). Sekoita 115 - 120 °C:ssa 2 tuntia
typen ilmakehässä. Kaada nopeasti sekoittuvaan veteen
25 (32,6 l) ja anna jäähtyä yön yli 0 °C:ssa. Suodata, pese
kylmällä vedellä (2 x 2 l) ja ilmakehässä. Liuota seokseen,
jossa on 9A etanolia (8,05 l) ja vettä (8,05 l) ja kuumen-
na refluksilämpötilassa. Omapainosuodata, jäähdytä ympä-
ristön lämpötilaan ja pidä kylmässä yön yli noin 0 °C:ssa.
30 Suodata kiteytynyt tuote, pese kylmällä 50:50 9A etanoli/
vesi-seoksella (2 x 2 l) ja ilmakehässä, jolloin saantona
saadaan 2,96 kg (90,3 %) N-ftaloyyli-(S)-fenyylialaniinia,
s.p. 177 - 179 °C.

Sekoita N-ftaloyyli-(S)-fenyylialaniinia (50,2 g,
35 0,17 mol), metyleenikloridia (660 ml) ja dimetyyliformami-

dia (0,5 ml) typen ilmakehässä. Lisää oksalyylikloridia (17,7 ml, 0,2 mol) noin 5 minuutin ajan samalla sekoittaen. Sekoita ympäristön lämpötilassa 3 tuntia ja haihduta liuotin *vakuumissa*, jolloin jäljelle jää N-ftaloyyli-(S)-fenyylialaniinin happokloridia kiinteänä aineena (54,3 g, 101,9 %).

Sekoita 6-hydroksi-(S)-norleusiinin metyyliesterin hydrokloridisuolaa (33,5 g, 0,1 mol) ja dimetyyliformamidia (201 ml), jäähdytä 0 °C:seen ja laita typen ilmakehään. Lisää tipoittain N-metyylimorfoliinia (51 ml, 0,46 mol) jäähdyttämällä siten, että astian lämpötila pysyy 0 - 5 °C:ssa. Sekoita 0 - 5 °C:ssa vielä 10 minuuttia ja lisää sitten liuosta, jossa on N-ftaloyyli-(S)-fenyylialaniinin happokloridia (53,5 g, 0,17 mol) metyleenikloridissa (270 ml) 30 minuutin aikana jäähdyttäen siten, että lämpötila pysyy 0 - 5 °C:ssa. Poista jäähdytyshaude ja sekoita huoneenlämmössä 18 tuntia.

Haihduta metyleenikloridi *vakuumissa* ja laimenna jäljelle jäänyt jäännös etyyliasetaatilla (800 ml). Uuta näin saatua seosta vedellä (800 ml), erota orgaaninen kerros ja uuta sitä 1 N suolahapolla (270 ml) ja sen jälkeen vedellä (3 x 500 ml). Kuivaa orgaaninen kerros (MgSO₄), suodata ja haihduta *vakuumissa*, jolloin saadaan saantona raakaa tuotetta (76 g, 98 %). Liuota raaka tuote kuumaan tolueeniin (223,5 ml), jäähdytä huoneenlämpöön ja sitten jäähdytä yön yli noin 0 °C:ssa. Suodata kiteytynyt tuote, pese se kylmällä tolueenilla ja ilmakehässä, jolloin saantona saadaan 56,6 g (76 %) otsikon mukaista yhdistettä, s.p. 128 - 130 °C.

Kaavio F, vaihe b: 2-(1,3-dihydro-1,3-diokso-2H-isoindol-2-yyli)-1-okso-3-fenyylipropyli-6-okso-(S)-norleusiini, metyyliesteri

Sekoita oksalyylikloridia (80 ml, 0,92 mol) ja metyleenikloridia (2 l) ja laita typen ilmakehään. Jäähdytä alle -50 °C:seen ja lisää liuosta, jossa on dimetyylisulf-

oksidia (65,4 ml, 0,92 mol) metyleenikloridissa (425 ml). Sekoita 15 minuuttia ja lisää liuosta, jossa on (S)-N-[2-(1,3-dihydro-1,3-diokso-2H-isoindol-2-yyli)-1-okso-3-fenyyli]propyyli]-6-hydroksi-(S)-norleusiinin metyyliesteriä (200 g, 0,456 mol) metyleenikloridissa (800 ml) noin 45 minuutin aikana pitäen astian lämpötilan alle -50 °C:ssa 30 minuuttia. Lisää trietyyliamiinia (420 ml, 3,01 mol) 30 minuutin aikana. Sekoita samalla, kun se lämpenee 0 °C:seen 1,25 tunnin aikana. Siirrä reaktioseos 12-litraiseen pulloon. Sekoita ja jäähdytä samalla lisäten liuosta, jossa on OXONEa (kaliumperoksimonosulfaattia) (566 g) vedessä (6,74 l) sellaisella nopeudella, että astian lämpötila pysyy alle 15 °C:n. Sekoita 5 minuuttia, erota orgaaninen kerros ja uuta vesikerrosta metyleenikloridilla (1 l). Yhdistä orgaaniset faasit, kuivaa (MgSO₄) ja suodata, jolloin otsikon mukaista yhdistettä saadaan liuoksena.

Kaavio F, vaihe c: [S-(R*,R*)]-N-[2-(1,3-dihydro-1,3-diokso-2H-isoindol-2-yyli)-1-okso-3-fenyyli]propyyli]-1,2,3,4-tetrahydro-2-pyridiinikarboksyylihappo, metyyliesteri

Siirrä liuos, jossa on 2-(1,3-dihydro-1,3-diokso-2H-isoindol-2-yyli)-1-okso-3-fenyyli]propyyli]-6-okso-(S)-norleusiinin metyyliesteri metyleenikloridissa (tilavuus noin 4,5 l), 12-litraiseen pulloon ja laita typen ilmakuuhkaan. Sekoita ja lisää trifluorietikkahappoa (440 ml, 5,71 mol) yhdellä kerralla. Sekoita näin saatua seosta huoneenlämmössä yksi tunti ja jäähdytä sitten nopeasti noin 0 °C:seen. Lisää liuosta, jossa on natriumhydroksidia (240 g, 6,0 mol) vedessä (3,4 l), hitaana virtana voimakkaasti sekoitettavaan seokseen sellaisella nopeudella, että astian lämpötila pysyy noin 0 °C:ssa. Erotta orgaaninen faasi ja uuta vesifaasia metyleenikloridilla (1 l). Yhdistä orgaaniset faasit ja kuivaa (MgSO₄). Suodata ja poista liuotin vakuumissa, jolloin saadaan jäännöstä (262 g, 137 %).

Liuita edellä saatu jäännös dietyylieetteriin (1 l) ja pese vedellä (5 x 500 ml). Haihduta orgaaninen faasi *vakuumissa*, jolloin jäännöstä jää 229 g. Laimenna jäännös metyleenikloridilla (200 ml) ja puhdista silikageelikromatografialla (metyleenikloridi), jolloin saantona saadaan jäännöstä 225 g.

Laimenna edellä saatu jäännös dietyylieetterillä (250 ml) ja anna sen seisoa huoneenlämmössä 24 tuntia. Suodata kiinteä aines, pese dietyylieetterillä ja ilmakui-
vaa, jolloin saantona saadaan 123,2 g kiinteää ainetta, s.p. 140 - 142,5 °C. Kiteytä kiinteä aines uudelleen [metyleenikloridi (125 ml) / isopropanoli (615 ml)] kiehut-
malla liuotin pois, kunnes astian lämpötila saavuttaa 75 °C:n ja anna näin saadun näytteen seistä huoneenlämmös-
sä 24 tuntia. Suodata, pese kylmällä isopropanolilla ja ilmakui-
vaa ja näin saadaan otsikon mukaista yhdistettä 101,5 g, s.p. 144 - 146 °C.

Haihduta suodos 101,5 grammasta *vakuumissa*, jolloin saantona saadaan 24 g. Kiteytä uudelleen (isopropanoli), jolloin saantona saadaan vielä lisäksi 3,5 g otsikon mu-
kaista yhdistettä.

Haihduta suodos 123,2 grammasta *vakuumissa*, jolloin jää 62 g öljyä. Puhdista silikageelikromatografialla (25 % etyyliasetaatti / 75 % heksaani) keräten 21 - 500 ml frak-
tioita. Yhdistä fraktiot 9 - 20 ja haihduta *vakuumissa*, jolloin saadaan 35 g viskoosia öljyä. Kiteytä uudelleen kolme kertaa (isopropanoli/5 ml/g), jolloin saadaan vielä 11,9 g otsikon mukaista yhdistettä, s.p. 142,5 - 144,5 °C. Hyödyllisen materiaalin kokonaissaanto on 116,9 g (61,3 %).

Kaavio F, vaihe d: [4S-[4 α , 7 α (R*), 12b β]]-7-[(1,3-dihydro-1,3-diokso-2H-isoindol-2-yyli)]-1,2,3,4,6,7,8,12b-oktahydro-6-okso-pyrido[2,1-a][2]bentsatsepiini-4-karboksyylimetyyliesteri

5 Sekoita trifluorimetäänisulfonihappoa (500 g, 3,33 mol) ja trifluoriasetanhydridiä (74,8 ml, 0,53 mol) ja laita typen ilmakehään. Sekoita ja lisää liuosta, jossa on [S-(R*,R*)]-N-[2-(1,3-dihydro-1,3-diokso-2H-isoindol-2-yyli)-1-okso-3-fenyylipropyyli]-1,2,3,4-tetrahydro-2-pyridiinikarboksyylimetyyliesteri (200 g, 0,48 mol) metyleenikloridissa (1 l), samalla jäähdyttäen sellaisella nopeudella, että astian lämpötila pysyy alle 35 °C. Sekoita ympäristön lämpötilassa 2 päivää. Kaada voimakkaasti sekoitettavaan jääveteen (5 l) ja sekoita 30 minuuttia.

10 Uuta etyyliasetaatilla (3 x 1 l), yhdistä orgaaniset faasit ja pese vedellä (3 x 500 ml). Haihduta *vakuumissa* jäännöksen saamiseksi. Liuota jäännös etyyliasetaattiin (4 l) ja uuta 1/4 kyllästetyllä kaliumvetykarbonaatilla (1 l), sitten 1/3 kyllästetyllä kaliumvetykarbonaatilla (7 x 1 l). Yhdistä vesiuutteet ja laimenna etyyliasetaatilla (2 l). Sekoita näin saatua seosta ja jäähdytä 5 - 10 °C:seen. Säädä pH arvoon 2 käyttämällä konsentroitua suolahappoa (noin 750 ml).

25 Erota orgaaninen faasi ja uuta vesifaasia etyyliasetaatilla (3 x 1 l). Yhdistä etyyliasetaattiuutteet, pese vedellä (3 x 1 l), sitten kyllästetyllä natriumkloridilla (0,8 l) ja kuivaa (MgSO₄). Suodata ja pese etyyliasetaatilla (3 x 200 ml). Haihduta *vakuumissa*, jolloin saantona saadaan [4S-[4 α , 7 α (R*), 12b β]]-7-[(1,3-dihydro-1,3-diokso-2H-isoindol-2-yyli)]-1,2,3,4,6,7,8,12b-oktahydro-6-okso-pyrido[2,1-a][2]bentsatsepiini-4-karboksyylimetyyliesteriä (188,3 g, 101,5 %) värittömänä vaahtona.

35 Liuota [4S-[4 α , 7 α (R*), 12b β]]-7-[(1,3-dihydro-1,3-diokso-2H-isoindol-2-yyli)]-1,2,3,4,6,7,8,12b-oktahydro-6-okso-pyrido[2,1-a][2]bentsatsepiini-4-karboksyylimetyyliesteriä

(113,9 g, 0,28 mol) metyleenikloridissa (1,2 l) ja kuivaa vedettömällä MgSO_4 :lla (60 g). Suodata ja pese metyleenikloridilla (3 x 200 ml). Haihduta vakuuissa jäännöksen saamiseksi. Liuota jäännös vedettömään dimetyyliformamiidiin (860 ml) ja laita typen ilmakehään. Lisää kesiumkarbonaattia (98,9 g, 0,3 mol) yhdellä kertaa. Sekoita 45 minuuttia ympäristön lämpötilassa. Lisää bromidifenyylimetaania (164,8 g, 0,67 mol). Sekoita tuloksena saatua seosta ympäristön lämpötilassa 18 tuntia. Sammuta reaktio etyyliasetaatilla (2,464 l) ja vedellä (630 ml). Erotta orgaaninen faasi ja pese vedellä (7 x 625 ml), 1/4 kyllästetyllä kaliumvetykarbonaattilla (625 ml), vedellä (625 ml) ja kyllästetyllä natriumkloridilla (625 ml). Kuivaa (MgSO_4), suodata ja haihduta vakuuissa, jolloin saantona saadaan 214,4 g öljyä. Uuta yhdistettyjä vesipesuja etyyliasetaatilla (3 x 500 ml), pese vedellä (4 x 300 ml) ja kuivaa (MgSO_4). Suodata ja haihduta vakuuissa, jolloin saannoksi saadaan vielä lisäksi 20,2 g öljyä.

Liuota raaka tuote (234,6 g) metyleenikloridiin (200 ml) ja laita suodatin 213 g silikageelin läpi eluoiden metyleenikloridilla (2 l). Kiehuta liuotin pois ja korvaa se heksaanilla (3 l), jolloin astian lämpötila saa kohota korkeintaan 65 °C:seen. Jäähdytä ympäristön lämpötilaan, dekantoi saostunut öljy ja kiteytää (9A etanoli), jolloin saantona saadaan 96,6 g (60 %) otsikon mukaista yhdistettä, s.p. 153 - 155 °C.

Kaavio F, vaihe e: [4S-[4 α , 7 α (R*), 12b β]]-7-(amino)-1,2,3,4,6,7,8,12b-oktahydro-6-okso-pyrido[2,1-a][2]bentsatsepiini-4-karboksyylihappo, difenyylimetyyliesteri

Sekoita [4S-[4 α , 7 α (R*), 12b β]]-7-[(1,3-dihydro-1,3-diokso-2H-isoindol-2-yyli)]-1,2,3,4,6,7,8,12b-oktahydro-6-okso-pyrido[2,1-a][2]bentsatsepiini-4-karboksyylihapon difenyylimetyyliesteriä (170,9 g, 0,3 mol), hydratsiinimonohydraattia (34,4 g, 0,68 mol) ja metanolia (3,4 l) typen ilmakehässä. Lämmitä refluksissa 5 tuntia. Jäähdytä ympä-

ristön lämpöiseksi ja suodata ftaloyylihydratsidin poistamiseksi. Haihduta suodos *vakuumissa* jäännökseksi ja lietä kloroformiin (600 ml). Poista liukenematon ftaloyylihydratsidi suodattamalla ja pese kloroformilla (4 x 210 ml).
 5 Pese suodos vedellä (4 x 429 ml), kuivaa (MgSO₄) ja suodatta. Haihduta suodos otsikon mukaiseksi 142 g painavaksi, kiinteäksi sakaksi (107,7 %).

Kaavio A: [4S-[4 α , 7 α (R*), 12b β]]-7-[(1-okso-2-kar-
 10 **boksimetyyli-3-fenyylipropyyli) amino]-1,2,3,4,6,7,8,12b-**
oktahydro-6-okso-pyrido[2,1-a][2]bentsatsepiini-4-karbok-
syylihappo

Liuota di-isopropyyliamiinia (3,5 ml, 25 mmol) tetrahydrofuraaniin (30 ml). Lisää n-butyylilitiumia (14 ml 1,6 M liuosta heksaanissa, 22,4 mmol). Sekoita 15 minuuttia ja jäähdytä -78 °C:seen. Lisää tipoittain etyylidihydrosinnamaattia (3,5 ml, 20 mmol) ja sekoita 30 minuuttia. Lisää t-butyylibromiasetaattia (4,0 ml, 25 mmol) ja lämmitä asteittain huoneenlämpöiseksi yön yli. Sammuta liuos ammoniumkloridiliuoksella (10 ml) ja jaa veden (25 ml) ja etyylietterin (50 ml) kesken. Erotta orgaaninen faasi, kuivaa (MgSO₄) ja haihduta liuotin *vakuumissa*. Puhdistasilikageelikromatografisesti (5 % etyyliasetaatti/heksaani), jolloin saadaan 3-fenyyli-2-t-butyylikarboksimetyylipropionihapon etyyliesteriä vaaleankeltaisena öljynä
 25 (2,68 g, 46 %).

Liuota 3-fenyyli-2-t-butyylikarboksimetyylipropionihapon etyyliesteriä (2,68 g, 9,17 mmol) etanoliin (95 %, 60 ml) ja veteen (30 ml). Käsittele kaliumhydroksidilla (2,94 g, 52 mmol). Sekoita huoneenlämmössä 3 tuntia. Lisää vettä (75 ml) ja uuta etyylietterillä (2 x 50 ml). Uuta yhdistettyjä haihtuvia faaseja vedellä (75 ml) ja tee yhdistetyt vesifaasit happamiksi 1 M viinihapon vesiliuoksella (pH 2 - 3). Uuta etyyliasetaatilla (2 x 125 ml), kuivaa (Na₂SO₄) ja haihduta liuotin *vakuumissa*. Käsittele jäännöstä metyleenikloridissa ja suodata ja näin saadaan
 35

3-fenyyli-2-t-butylikarboksimetyylipropionihappoa vaa-
leankeltaisena kiinteänä aineena (1,96 g, 81 %).

5 Liuota [4S-[4 α , 7 α (R*), 12b β]]-7-(amino)-1,2,3,4,-
6,7,8,12b-oktahydro-6-okso-2-pyrido[2,1-a][2]bentsatsepiini-
4-karboksylihapon difenylimetyyliesteriä (250 mg, 0,567
mmol) metyleenikloridiin (6 ml) ja käsittele tätä seosta
3-fenyyli-2-t-butylikarboksimetyylipropionihapolla (226
mg, 0,855 mmol) ja EEDQ:lla (211 mg, 0,853 mmol). Sekoita
huoneenlämmössä 19 tuntia ja haihduta liuotin vakuu-
10 Vie jäännös etyyliasetaattiin (50 ml) ja pese 5-%:isella
rikkihapolla (20 ml) ja sitten kyllästetyllä natriumvety-
karbonaatilla (20 ml). Kuivaa (MgSO₄) ja haihduta liuotin
vakuu- Puhdista silikageelikromatografisesti (2,5:1
heksaani/etyyliasetaatti - 1:1 heksaani/etyyliasetaatti),
15 jolloin saadaan [4S-[4 α , 7 α (R*), 12b β]]-7-[(1-okso-2-(t-
butylikarboksi)metyyli-3-fenyylipropyyli)amino]-1,2,3,-
4,6,7,8,12b-oktahydro-6-okso-2-pyrido[2,1-a][2]bentsatsepii-
ni-4-karboksylihapon difenylimetyyliesterin 1:1 diaste-
reomeerinen seos valkoisena kiinteänä aineena (266 mg,
20 68 %).

Liuota [4S-[4 α , 7 α (R*), 12b β]]-7-[(1-okso-2-(t-bu-
tylikarboksi)metyyli-3-fenyylipropyyli)amino]-1,2,3,4,6,-
7,8,12b-oktahydro-6-okso-2-pyrido[2,1-a][2]bentsatsepiini-4-
karboksylihapon difenylimetyyliesteriä (266 mg, 0,387
25 mmol) vedettömään metyleenikloridiin (3 ml) ja käsittele
anisolilla (0,2 ml, 1,8 mmol). Jäähdytä jää-metanolihaui-
teessa, lisää trifluorietikkahappoa (0,8 ml, 10 mmol) ja
sekoita lämmittäen huoneenlämpöiseksi 20 tunnin aika. Jaa
etyyliasetaatin (25 ml) ja suolaveden (15 ml) kesken. Ero-
30 ta orgaaninen faasi ja pese se suolavedellä (15 ml). Kui-
vaa (Na₂SO₄), haihduta liuotin vakuu- ja puhdista sili-
kageelikromatografisesti, jolloin saadaan otsikon mukaista
yhdistettä diastereomeerisenä seoksena (150 mg).

Esimerkki 2

**[4S-[4 α , 7 α (R*), 12b β]]-7-[(1-okso-2-(pivaloyylioksimetyylikarboksi)metyyli-3-fenyylipropyyli)amino]-1,2,3,-
4,6,7,8,12b-oktahydro-6-okso-pyrido[2,1-a][2]bentsatsepiini-4-karboksyylihappo, pivaloyylioksimetyyliesteri**

Liuota [4S-[4 α , 7 α (R*), 12b β]]-7-[(1-okso-2-karboksimetyyli-3-fenyylipropyyli)amino]-1,2,3,4,6,7,8,12b-oktahydro-6-okso-pyrido[2,1-a][2]bentsatsepiini-4-karboksyylihappoa (30 mg, 0,14 mmol) metyleenikloridiin (1 ml) ja kuivaa vedettömällä MgSO₄:lla (60 mg). Suodata ja pese metyleenikloridilla (3 x 20 ml). Haihduta kuiviin vakuu-
missa. Liuota jäännös vedettömään dimetyyliformamidiin (10 ml) ja laita typen ilmakehään. Lisää kesiumkarbonaattia (100 mg, 0,3 mmol) yhdellä kerralla. Sekoita 45 minuuttia ympäristön lämpötilassa. Lisää kloorimetyylipivalaattia (42 mg, 0,28 mmol). Sekoita näin saatua seosta ympäristön lämpötilassa 18 tuntia. Lopeta reaktio etyyliasetaatilla (3 ml) ja vedellä (10 ml). Erotta orgaaninen faasi ja pese se vedellä (7 x 10 ml), 1/4 kyllästetyllä kaliumvetykarbonaatilla (10 ml), vedellä (10 ml) ja kyl-
lästetyllä natriumkloridilla (10 ml). Kuivaa (MgSO₄), suodata ja haihduta vakuuissa otsikon mukaisen yhdisteen saamiseksi.

Esimerkki 3

[4S-[4 α , 7 α (R*), 12b β]]-7-[(1-okso-2-(metyylikarboksi)metyyli-3-fenyylipropyyli)amino]-1,2,3,4,6,7,8,12b-oktahydro-6-okso-pyrido[2,1-a][2]bentsatsepiini-4-karboksyylihappo

Liuota 3-fenyylipropionihappoa (1,5 g, 10 mmol) dimetyyliformamidiin (5 ml) ja lisää t-butyylidimetyylisilylikloridia (7,5 g, 50 mmol) ja imidatsolia (6,8 g, 0,1 mol). Sekoita 48 tuntia huoneenlämmössä, kaada etyyli-
eteriin ja veteen ja erota orgaaninen faasi. Kuivaa (MgSO₄) ja haihduta liuotin vakuuissa, jolloin saadaan 3-fenyyli-
propionihaon t-butyylidimetyylisilyliesteriä.

- Liuota di-isopropyyliamiinia (0,88 ml, 6,28 mmol) tetrahydrofuraaniin (7,5 ml). Jäähdytä jäähauteessa ja lisää tipoittain n-butyylililitiumia (3,6 ml 1,6 M liuosta heksaaneissa, 5,75 mmol). Sekoita 15 minuuttia, sitten
- 5 jäähdytä -78 °C:seen. Lisää liuosta, jossa on 3-fenyyli-propionihapon t-butyylidimetyylisilyyliesteriä (1,33 g, 5,04 mmol) tetrahydrofuraanissa (5 ml). Sekoita 45 minuuttia ja lisää sitten metyylibromiasetaattia (949 mg, 6,2 mmol). Sekoita 3 tuntia, lisää kyllästettyä ammoniumkloridia (6 ml) ja lämmitä huoneenlämpöiseksi. Jaa etyylietterin (75 ml) ja veden (10 ml) kesken. Kuivaa (Na₂SO₄), haihduta liuotin vakuuissa ja puhdista silikageelikromatografisesti, jolloin saadaan 3-fenyyli-2-metyylikarboksimetyyllipropionihapon t-butyylidimetyylisilyyliesteriä.
- 15 Liuota 3-fenyyli-2-metyylikarboksimetyyllipropionihapon t-butyylidimetyylisilyyliesteri (3,07 g, 9,13 mmol) tetrahydrofuraaniin (11 ml) ja laita argonin ilmakehään. Lisää tipoittain tetra-n-butyyliammoniumfluoridia (11 ml 1 M liuosta tetrahydrofuraanissa, 11 mmol). Sekoita 1 tunti huoneenlämmössä ja jaa etyylietterin ja veden kesken. Erotta orgaaninen faasi, pese se kyllästetyllä natriumkloridin vesiliuoksella, kuivaa (MgSO₄), suodata ja haihduta liuotin vakuuissa, jolloin saadaan 3-fenyyli-2-metyylikarboksimetyyllipropionihappoa.
- 25 Liuota [4S-[4 α , 7 α (R*), 12b β]]-7-(amino)-1,2,3,4,-6,7,8,12b-oktahydro-6-okso-pyrido[2,1-a][2]bentsatsepiini-4-karboksylihapon difenyylimetyyliesteriä (150 mg, 0,34 mmol) ja EDC:a (98 mg, 0,50 mmol) tetrahydrofuraaniin (5 ml). Käsittele 3-fenyyli-2-metyylikarboksimetyyllipropionihapolla (89,5 mg, 0,426 mmol). Sekoita huoneenlämmössä 15 tuntia ja haihduta liuotin vakuuissa. Jäännös jaetaan etyyliasetaatin (35 ml) ja 1 N suolahapon (6 ml) kesken. Pese orgaaninen faasi kyllästetyllä natriumvetykarbonaatilla (6 ml). Kuivaa (Na₂SO₄) ja haihduta liuotin vakuuissa. Puhdista silikageelikromatografisesti [4S-[4 α ,
- 30
 35

7 α (R*), 12b β]]-7-[(1-okso-2-(metyylikarboksi)metyyli-3-fenyylipropyyli)amino]-1,2,3,4,6,7,8,12b-oktahydro-6-okso-pyrido[2,1-a][2]bentsatsepiini-4-karboksyylihapon difenyylimetyyliesterin saamiseksi.

5 Suspendoi [4S-[4 α , 7 α (R*), 12b β]]-7-[(1-okso-2-(metyylikarboksi)metyyli-3-fenyylipropyyli)amino]-1,2,3,4,6,7,8,12b-oktahydro-6-okso-pyrido[2,1-a][2]bentsatsepiini-4-karboksyylihapon difenyylimetyyliesteri (3,22 g, 5 mmol) vedettömään metanoliin (10 ml) ja lisää 10 % palladioitua
10 hiiltä (0,2 - 0,3 g). Lisää vedetöntä ammoniumformaattia (23 mmol) yhtenä annoksena argonin ilmakehässä. Sekoita huoneenlämmössä 3 - 40 minuuttia, poista katalyytti suodattamalla suodatinapuvälineen läpi ja pese kuivalla metanolilla (10 ml). Haihduta liuotin vakuu-
15 missa ja puhdista silikageelikromatografisesti otsikon mukaisen yhdisteen saamiseksi.

Esimerkki 4

20 [4S-[4 α , 7 α (R*), 12b β]]-7-[(1-okso-2-(metyylikarboksi)metyyli-3-fenyylipropyyli)amino]-1,2,3,4,6,7,8,12b-oktahydro-6-okso-pyrido[2,1-a][2]bentsatsepiini-4-karboksyylihap-
 po, pivaloyylioksimetyyliesteri

 Liuota [4S-[4 α , 7 α (R*), 12b β]]-7-[(1-okso-2-(metyylikarboksi)metyyli-3-fenyylipropyyli)amino]-1,2,3,4,6,7,8,12b-oktahydro-6-okso-pyrido[2,1-a][2]bentsatsepiini-4-karboksyylihap-
25 poa (134 mg, 0,28 mmol) metyleenikloridiin (3 ml) ja kuivaa vedettömällä MgSO₄:lla (60 mg). Suodata ja pese metyleenikloridilla (3 x 20 ml). Haihduta vakuu-
 missa jäännöksen saamiseksi. Liuota jäännös vedettömään dimetyyli-
30 liformamidiin (10 ml) ja laita typen ilmakehään. Lisää kesiumkarbonaattia (100 mg, 0,3 mmol) yhdellä kertaa. Sekoita 45 minuuttia ympäristön lämpötilassa. Lisää kloori-
 metyyli-pivalaattia (42 mg, 0,28 mmol). Sekoita näin saatua seosta ympäristön lämpötilassa 18 tuntia. Sammuta reaktio
35 etyyliasetaatilla (3 ml) ja vedellä (10 ml). Erotta orgaa-

ninen faasi ja pese vedellä (7 x 10 ml), 1/4 kyllästetyllä kaliumvetykarbonaatilla (10 ml), vedellä (10 ml), ja kyl-
lästetyllä natriumkloridilla (10 ml). Kuivaa (MgSO₄), suo-
data ja haihduta vakuuissa otsikon mukaisen yhdisteen
saamiseksi.

Esimerkki 5

**[4S-[4 α , 7 α (R*), 12b β]]-7-[(1-okso-2-karboksimetyy-
li-3-fenyylipropyyli) amino]-1,2,3,4,6,7,8,12b-oktahydro-6-
oksopyrido[2,1-a][2]bentsatsepiini-4-karboksyylihappo,
pivaloyylioksimetyyli**

Liuota [4S-[4 α , 7 α (R*), 12b β]]-7-[(1-okso-2-(metyy-
likarboksi)metyyli-3-fenyylipropyyli) amino]-1,2,3,4,6,7,-
8,12b-oktahydro-6-oksopyrido[2,1-a][2]bentsatsepiini-4-
karboksyylihapon pivaloyylioksimetyyliesteriä (71 mg, 0,12
mmol) metanoliin (3 ml) ja 1 N litiumhydroksidin vesi-
liuokseen (0,50 ml, 0,50 mmol). Sekoita 30 minuuttia argo-
nin ilmakehässä ympäristön lämpötilassa. Pienennä tilavuus
1,5 ml:aan vakuuissa ja lisää sitten tipoittain nopeasti
sekoitettavaan 2 N suolahappoliuokseen (2 ml). Ota tulok-
sena saatu sakka talteen, pese vedellä ja kuivaa tyhjödes-
sikaattorissa 1 tunti. Kuivaa 35 °C:ssa yön yli otsikon
mukaisen yhdisteen saamiseksi.

Esimerkki 6

**[4S-[4 α , 7 α (R*), 12b β]]-7-[(1-okso-2-(pivaloyyliok-
simetyylikarboksimetyylikarboksi)metyyli-3-fenyylipropyy-
li) amino]-1,2,3,4,6,7,8,12b-oktahydro-6-oksopyrido[2,1-a]-
[2]bentsatsepiini-4-karboksyylihappo**

Liuota [4S-[4 α , 7 α (R*), 12b β]]-7-[(1-okso-2-(metyy-
likarboksi)metyyli-3-fenyylipropyyli) amino]-1,2,3,4,6,7,-
8,12b-oktahydro-6-oksopyrido[2,1-a][2]bentsatsepiini-4-
karboksyylihapon difenyyylimetyyliesteriä (77,3 mg, 0,12
mmol) metanoliin (3 ml) ja 1 N litiumhydroksidin vesi-
liuokseen (0,50 ml, 0,50 mmol). Sekoita 30 minuuttia argo-
nin ilmakehässä ympäristön lämpötilassa. Pienennä tilavuus
1,5 ml:aan vakuuissa ja lisää sitten tipoittain nopeasti

sekoitettavaan 2 N suolahappoliuokseen (2 ml). Ota tulok-
sena saatu sakka talteen, pese vedellä ja kuivaa tyhjödes-
sikaattorissa 1 tunti. Kuivaa 35 °C:ssa yön yli [4S-[4 α ,
7 α (R*), 12b β]]-7-[(1-okso-2-(karboksi)metyyli-3-fenyyli-
propyyli)amino]-1,2,3,4,6,7,8,12b-oktahydro-6-okso-pyri-
do[2,1-a][2]bentsatsepiini-4-karboksyylihapon dimetyyyies-
terin saamiseksi.

Liuota [4S-[4 α , 7 α (R*), 12b β]]-7-[(1-okso-2-(kar-
boksi)metyyli-3-fenyylipropyyli)amino]-1,2,3,4,6,7,8,12b-
oktahydro-6-okso-pyrido[2,1-a][2]bentsatsepiini-4-karbok-
syylihapon dimetyyyiesteri (176 mg, 0,28 mmol) metyleeni-
kloridiin (3 ml) ja kuivaa vedettömällä MgSO₄:lla (60 mg).
Suodata ja pese metyleenikloridilla (3 x 20 ml). Haihduta
vakuumissa jäännöksen saamiseksi. Liuota jäännös vedettö-
mään dimetyyliformamidiin (10 ml) ja laita typen ilmake-
hään. Lisää kesiumkarbonaattia (100 mg, 0,3 mmol) yhdellä
kerralla. Sekoita 45 minuuttia ympäristön lämpötilassa.
Lisää kloorimetyylikarbonaattia (42 mg, 0,28 mmol). Sekoita
näin saatua seosta ympäristön lämpötilassa 18 tuntia. Sam-
muta reaktio etyyliasetaatilla (3 ml) ja vedellä (10 ml).
Erota orgaaninen faasi ja pese vedellä (7 x 10 ml), 1/4
kyllästetyllä kaliumvetykarbonaatilla (10 ml), vedellä
(10 ml), ja kyllästetyllä natriumkloridilla (10 ml). Kui-
vaa (MgSO₄), suodata ja haihduta vakuumissa [4S-[4 α ,
7 α (R*), 12b β]]-7-[(1-okso-2-(pivaloyylioksimetyylikarbok-
si)metyyli-3-fenyylipropyyli)amino]-1,2,3,4,6,7,8,12b-ok-
tahydro-6-okso-pyrido[2,1-a][2]bentsatsepiini-4-karboksyy-
lihapon difenyyli-metyyli-esterin saamiseksi.

Suspendoi [4S-[4 α , 7 α (R*), 12b β]]-7-[(1-okso-2-(pi-
valoyylioksimetyylikarboksi)metyyli-3-fenyylipropyyli)ami-
no]-1,2,3,4,6,7,8,12b-oktahydro-6-okso-pyrido[2,1-a][2]ben-
tsatsepiini-4-karboksyylihapon difenyyli-metyyli-esteri (3,72
g, 5 mmol) vedettömään metanoliin (10 ml) ja lisää 10 %
palladioitua hiiltä (0,2 - 0,3 g). Lisää vedetöntä ammoni-
umformaattia (23 mmol) yhdellä kerralla argonin ilmakehäs-

sä. Sekoita huoneenlämmössä 30 - 40 minuuttia, poista katalyytti suodattamalla suodattimen läpi ja pese kuivalla metanolilla (10 ml). Haihduta liuotin *vakuumissa*, uuta etyyliasetaattiin ja kuivaa (Na_2SO_4). Haihduta liuotin *vakuumissa* ja puhdista silikageelikromatografisesti otsikon mukaisen yhdisteen saamiseksi.

Esimerkki 7

[4S-[4 α , 7 α (R*), 12bB]]-7-[(1-okso-2-karboksime-tyyli-3-fenyylipropyyli) amino]-3,4,6,7,8,12b-heksahydro-6-okso-1H-[1,4]-oksatsino[3,4-a][2]bentsatsepiini-4-karbok-syylihapon valmistus

Kaavio D, vaihe a: N-[2-(1,3-dihydro-1,3-diokso-2H-isoindol-2-yyli)-1-okso-3-fenyylipropyyli]-L-seriini, me-tyyliesteri

Lietä N-ftaloyyli-(S)-fenyylialaniiniä (90 g, 0,3 mol) metyleenikloridiin (450 ml) ja lisää tipoittain oksa-lyylikloridia (54 ml, 0,62 mol). Laita kuivaan ilmakehään (CaSO_4 putki) ja käsittele dimetyyliformamidilla (10 μl). Sekoita 5 tuntia, suodata ja konsentroi *vakuumissa*, jol-loin saadaan N-ftaloyyli-(S)-fenyylialaniinin happoklori-dia valkeahkona amorfisena kiinteänä aineena.

Liuota seriinimetyyliesterihydrokloridia (56 g, 0,36 mol) tetrahydrofuraaniin (300 ml) ja sitten jäädytä 0 °C:seen ja lisää 4-metyylimorfoliinia (88 ml, 0,8 mol). Lisää tipoittain liuosta, jossa on N-ftaloyyli-(S)-fenyy-lialaniinin happokloridia tetrahydrofuraanissa (200 ml). Anna seoksen lämmetä huoneenlämpöiseksi ja sekoita 3 tun-tia. Suodata jäännös etyyliasetaattiin ja erota orgaaninen faasi. Pese vedellä ja sitten kyllästetyllä natriumklori-dilla ja kuivaa (MgSO_4). Haihduta liuotin *vakuumissa* öljyn saamiseksi. Puhdista silikageelikromatografisesti (gra-dientti 50 % etyyliasetaatti/heksaani etyyliasetaatiksi), jolloin saadaan otsikon mukaista yhdistettä (80,8 g, 67 %), s.p. 129 - 132 °C.

Kaavio D, vaihe b: N-[2-(1,3-dihydro-1,3-diokso-2H-isoindol-2-yyli)-1-okso-3-fenyylipropyli]-O-2-propenyli-L-seriini, metyyliesteri

5 Liuota N-[2-(1,3-dihydro-1,3-diokso-2H-isoindol-2-yyli)-1-okso-3-fenyylipropyli]-L-seriinin metyyliesteriä (25 g, 63 mmol) metyleenikloridi/sykloheksaaniin (1:1, 600 ml). Lisää allyylitriklooriasetimidaattia (26 g, 128 mmol) ja trifluorimetaanisulfonihappoa (5 ml, 56,6 mmol). Sekoita huoneenlämmössä typen ilmakehässä 5 tuntia ja laimenna metyleenikloridilla. Pese kyllästetyllä natriumvetykarbonaatin vesiliuoksella, vedellä, kuivaa (MgSO₄) ja haihduta liuotin vakuumissa. Puhdista silikageelikromatografisesti (gradientti 20 % etyyliasetaatti/heksaani 35 % etyyliasetaatti/heksaaniin), jolloin saadaan otsikon mukaista yhdistettä, s.p. 95 - 97 °C.

Kaavio D, vaihe c: [S-(R*, R*)]-N-[2-(1,3-dihydro-1,3-diokso-2H-isoindol-2-yyli)-1-okso-3-fenyylipropyli]-3,4-dihydro-2H-1,4-oksatsiini-3-karboksyylihappo, metyyliesteri

20 Liuota N-[2-(1,3-dihydro-1,3-diokso-2H-isoindol-2-yyli)-1-okso-3-fenyylipropyli]-O-2-propenyli-L-seriinin metyyliesteriä (13 g, 29,8 mmol) metyleenikloridi/metanoliiin (10:1, 220 ml). Jäähdytä -78 °C:seen ja pirskota seoksella, jossa on otsoni/happea, noin 10 minuuttia, kunnes sininen väri on pysyvä. Pirskota typellä 10 minuuttia -78 °C:ssa otsonin ylimäärän poistamiseksi. Käsittele mettyylisulfidilla (60 ml, 0,82 mol) ja anna lämmetä huoneenlämpöön. Sekoita huoneenlämmössä 2,5 tuntia, haihduta liuotin vakuumissa ja liuota jäännös etyyliasetaattiin (200 ml). Pese vedellä, kyllästetyllä natriumkloridilla, kuivaa (MgSO₄) ja haihduta liuotin vakuumissa, jolloin saadaan välituotetta, N-[2-(1,3-dihydro-1,3-diokso-2H-isoindol-2-yyli)-1-okso-3-fenyylipropyli]-O-2-oksoetyyli-L-seriinin metyyliesteriä vaahtona (13,6 g).

Liuota N-[2-(1,3-dihydro-1,3-diokso-2H-isoindol-2-yyli)-1-okso-3-fenyyli]propyyli]-O-2-oksoetyyli-L-seriinin metyyliesteriä (13,6 g) metyleenikloridi/trifluorietikkahappoon (10:1/330 ml). Sekoita huoneenlämmössä 2,5 tuntia ja haihduta liuotin vakuuissa. Puhdista silikageelikromatografiolla (35 % etyyliasetatti/heksaani) otsikon mukaisen yhdisteen saamiseksi (8,52 g, 68 %), s.p. 70 - 72 °C.

Kaavio D, vaihe d: [4S-[4 α , 7 α (R*), 12b β]]-7-[(1,3-dihydro-1,3-diokso-2H-isoindol-2-yyli)]-3,4,6,7,8,12b-heksahydro-6-okso-1H-[1,4]-oksatsino[3,4-a][2]bentsatsepiini-4-karboksyylihappo, difenyyli-metyyliesteri

Liuota [S-(R*, R*)]-N-[2-(1,3-dihydro-1,3-diokso-2H-isoindol-2-yyli)-1-okso-3-fenyyli]propyyli]-3,4-dihydro-2H-1,4-oksatsiini-3-karboksyylihapon metyyliesteriä (2,5 g, 5,9 mmol) metyleenikloridiin (5 ml) ja lisää se tiipottain aiemmin valmistettuun liuokseen, jossa on trifluorimetaanisulfonihappoa (4,0 ml, 45 mmol) ja trifluoriasetanhydridiä (1,0 ml, 7,1 mmol). Laita typen ilmakehään ja sekoita huoneenlämmössä 123 tuntia. Kaada erotussuppiloon, joka sisältää jäätä (200 g) ja etyyliasetattia (200 ml). Erotta orgaaninen faasi, pese vedellä (3 x 200 ml) ja kylästetyllä natriumkloridin vesiliuoksella (100 ml). Uuta orgaanista faasia 10-paino-%:isella kaliumvetykarbonaatilla (4 x 40 ml) ja vedellä (40 ml). Päällystä yhdistetyt emäksiset vesifaasit etyyliasetaatilla (100 ml) ja jäähdytä jäähauteessa. Lisää tiipottain 6 N suolahappoa pH:n säätämiseksi arvoon 1 pitäen samalla lämpötilan 5 - 10 °C:ssa. Erotta orgaaninen faasi ja uuta vesifaasia etyyliasetaatilla (3 x 200 ml), pese kylästetyllä natriumkloridilla ja kuivaa (MgSO₄). Haihduta liuotin vakuuissa ja kuivaa jäännös suuressa tyhjöissä 56 °C:ssa 24 tuntia välituotteen, [4S-[4 α , 7 α (R*), 12b β]]-7-[(1,3-dihydro-1,3-diokso-2H-isoindol-2-yyli)]-3,4,6,7,8,12b-heksahydro-6-okso-1H-[1,4]-oksatsino[3,4-a][2]bentsatsepiini-4-karboksyylihapon (1,75 g, 73 %) saamiseksi.

Liuota [4S-[4 α , 7 α (R*), 12b β]]-7-[(1,3-dihydro-1,3-diokso-2H-isoindol-2-yyli)]-3,4,6,7,8,12b-heksahydro-6-okso-1H-[1,4]-oksatsino[3,4-a][2]bentsatsepiini-4-karboksyylihappoa (500 mg, 1,23 mmol) metyleenikloridiin (12 ml) ja käsittelen sitä difenyyliidiatsometaanilla (360 mg, 1,86 mmol). Sekoitan 5,5 tuntia ja haihdutan liuotin vakuuissa. Puhdistan silikageelikromatografisesti (gradientti 20 % etyyliasetaatti/heksaani - 35 % etyyliasetaatti/heksaani), jolloin saadaan otsikon mukaista yhdistettä (563 mg, 80 %), s.p. 178 - 181 °C (isopropanoli).

Kaavio D, vaihe e: [4S-[4 α , 7 α (R*), 12b β]]-7-(amino)-3,4,6,7,8,12b-heksahydro-6-okso-1H-[1,4]-oksatsino[3,4-a][2]bentsatsepiini-4-karboksyylihappo, difenyyylimetyyliesteri

Liuota [4S-[4 α , 7 α (R*), 12b β]]-7-[(1,3-dihydro-1,3-diokso-2H-isoindol-2-yyli)]-3,4,6,7,8,12b-heksahydro-6-okso-1H-[1,4]-oksatsino[3,4-a][2]bentsatsepiini-4-karboksyylihapon difenyyylimetyyliesteriä (296 mg, 0,517 mmol) metanoliiin (5 ml) ja käsittelen sitä hydratsiinimonohydraatilla (1,1 ml 1 M liuosta metanolissa, 1,1 mmol). Sekoitan huoneenlämmössä 44 tuntia, haihdutan liuotin vakuuissa ja lietän jäännös metyleenikloridiin (10 ml). Suodata ja haihdutan liuotin vakuuissa otsikon mukaisen yhdisteen saamiseksi (218 mg, 95 %).

Kaavio A: [4S-[4 α , 7 α (R*), 12b β]]-7-[(1-okso-2-karboximetyyli-3-fenyylipropyyli)amino]-3,4,6,7,8,12b-heksahydro-6-okso-1H-[1,4]-oksatsino[3,4-a][2]bentsatsepiini-4-karboksyylihappo

Liuota [4S-[4 α , 7 α (R*), 12b β]]-7-(amino)-3,4,6,7,8,12b-heksahydro-6-okso-1H-[1,4]-oksatsino[3,4-a][2]bentsatsepiini-4-karboksyylihapon difenyyylimetyyliesteriä (450 mg, 1,018 mmol) ja 3-fenyyli-2-t-butyylikarboximetyylipropionihappoa (296 mg, 1,12 mmol) metyleenikloridiin (10 ml). Lisään EEDQ:a (280 mg, 1,13 mmol) ja sekoitan huoneenlämmössä 16 tuntia. Haihdutan liuotin vakuuissa ja

puhdista silikageelikromatografisesti, jolloin saadaan
 [4S-[4 α , 7 α (R*), 12b β]]-7-[(1-okso-2-(t-butyylikarboksi)-
 metyyli-3-fenyylipropyyli)amino]-3,4,6,7,8,12b-heksahydro-
 6-okso-1H-[1,4]-oksatsino[3,4-a][2]bentsatsepiini-4-kar-
 5 boksyylihapon difenyylimetyyliesteriä.

Liuota [4S-[4 α , 7 α (R*), 12b β]]-7-[(1-okso-2-(t-bu-
 tyylikarboksi)metyyli-3-fenyylipropyyli)amino]-3,4,6,7,8,-
 12b-heksahydro-6-okso-1H-[1,4]-oksatsino[3,4-a][2]bents-
 atsepiini-4-karboksyylihapon difenyylimetyyliesteriä (266
 10 mg, 0,387 mmol) vedettömään metyleenikloridiin (3 ml) ja
 käsittele anisolilla (0,2 ml, 1,8 mmol). Jäähdytä jääme-
 tanolihauteessa ja lisää trifluorietikkahappoa (0,8 ml, 10
 mmol) ja sekoita 2,5 tuntia 0 °C:ssa. Jaa etyyliasetaatin
 (25 ml) ja suolaveden (15 ml) kesken. Erotta orgaaninen
 15 faasi ja pese se suolavedellä (15 ml). Kuivaa (Na₂SO₄),
 haihduta liuotin *vakuumissa* ja puhdista silikageelikroma-
 tografisesti otsikon mukaisen yhdisteen diastereomeerisen
 seoksen saamiseksi.

Esimerkki 8

20 [4S-[4 α , 7 α (R*), 12b β]]-7-[(1-okso-2-karboksime-
 tyli-3-fenyylipropyyli)amino]-3,4,6,7,8,12b-heksahydro-6-
 okso-1H-[1,4]-tiatsino[3,4-a][2]bentsatsepiini-4-karbok-
 syylihapon valmistus

Liuota [4S-[4 α , 7 α (R*), 12b β]]-7-(amino)-3,4,6,7,-
 25 8,12b-heksahydro-6-okso-1H-[1,4]-tiatsino[3,4-a][2]bents-
 atsepiini-4-karboksyylihapon difenyylimetyyliesteriä (466
 mg, 1,018 mmol) ja 3-fenyli-2-t-butyylikarboksime-
 tyli-2-propionihappoa (296 mg, 1,12 mmol) metyleenikloridiin
 (10 ml). Lisää EEDQ:a (280 mg, 1,13 mmol) ja sekoita huo-
 30 neenlämmössä 16 tuntia. Haihduta liuotin *vakuumissa* ja
 puhdista silikageelikromatografisesti [4S-[4 α , 7 α (R*),
 12b β]]-7-[(1-okso-2-(t-butyylioksikarboksi)metyyli-3-fe-
 nyylipropyyli)amino]-3,4,6,7,8,12b-heksahydro-6-okso-1H-
 [1,4]-tiatsino[3,4-a][2]bentsatsepiini-4-karboksyylihapon
 35 difenyylimetyyliesterin saamiseksi.

Liuota [4S-[4 α , 7 α (R*), 12b β]]-7-[(1-okso-2-(t-bu-
 tyylioksikarboksi)metyyli-3-fenyylipropyyli)amino]-3,4,6,-
 7,8,12b-heksahydro-6-okso-1H-[1,4]-tiatsino[3,4-a][2]ben-
 tsatsepiini-4-karboksylihapon difenyylimetyyliesteriä
 5 (550 mg, 0,78 mmol) metyleenikloridiin (10 ml) ja käsitte-
 le anisolilla (0,2 ml, 1,8 mmol) ja trifluorietikkahapolla
 (0,8 ml, 10,4 mmol). Sekoita 3,25 tuntia huoneenlämmössä
 typen ilmakehässä. Haihduta liuotin *vakuumissa* ja puhdistaa
 silikageelikromatografisesti otsikon mukaisen yhdisteen
 10 saamiseksi.

Esimerkki 9

[4S-[4 α , 7 α (R*), 12b β]]-7-[(1-okso-2-karboksime-
 tyyli-3-fenyylipropyyli)amino]-3,4,6,7,8,12b-heksahydro-6-
 okso-1H-[1,4]-pyratsino[2,1-a][2]bentsatsepiini-4-karbok-
 15 syylihapon valmistus

Kaavio E, vaihe a: N-[2-(1,3-dihydro-1,3-diokso-2H-
 isoindol-2-yyli)-1-okso-3-fenyylipropyyli]-(S)-3-[(trif-
 luoriasetyyli-2-propenyyli)amino]-2-amino-propionihappo,
 metyyliesteri

20 Liuota N^a-(bentsyylioksikarbonyyli)- β -(amino)-L-
 alaniinia (47,6 g, 0,2 mol) metanoliin (500 ml) ja käsit-
 tele sitä konsentroidulla rikkihapolla (0,5 ml). Lämmitä
 60 °C:ssa 16 tuntia, jäähdytä ja vähennä liuotin 50 %:lla
 25 *vakuumissa*. Laimenna etyylietterillä (500 ml), pese kyl-
 lästetyllä natriumvetykarbonaatilla ja sitten suolavedel-
 lä. Kuivaa (MgSO₄) ja haihduta liuotin *vakuumissa* N^a-(bent-
 syylioksikarbonyyli)- β -(amino)-L-alaniinin metyyliesterin
 saamiseksi.

Liuota N^a-(bentsyylioksikarbonyyli)- β -(amino)-L-
 30 alaniinin metyyliesteriä (15,9 g, 63 mmol) metyleeniklori-
 di/ sykloheksaaniin (1:1, 600 ml). Lisää allyylitrikloo-
 riasetimidaattia (26 g, 128 mmol) ja trifluorimetaanisul-
 fonihappoa (5 ml, 56,6 mmol). Sekoita huoneenlämmössä ty-
 pen ilmakehässä 5 tuntia ja laimenna metyleenikloridilla.
 35 Pese kyllästetyllä natriumvetykarbonaatin vesiliuoksella,

vedellä, kuivaa (MgSO_4) ja haihduta liuotin vakuuissa. Puhdista silikageelikromatografisesti N^α -(bentsyylioksikarbonyyli)- β -(allyyliamino)-L-alaniinin metyyliesterin saamiseksi.

5 Liuota N^α -(bentsyylioksikarbonyyli)- β -(allyyliamino)-L-alaniinin metyyliesteriä (663 mg, 2,27 mmol) vedettömään tetrahydrofuraaniin (15 ml). Käsittele pyridiinillä (183 μl , 2,27 mmol) ja sitten trifluoriasetanhydridillä (321 μl , 2,27 mmol) ja sekoita huoneenlämmössä yön yli.
10 Jaa etyylietterin ja veden kesken. Erotta orgaaninen faasi, kuivaa (MgSO_4) ja haihduta liuotin vakuuissa. Puhdista silikageelikromatografisesti N^α -(bentsyylioksikarbonyyli)- β -(trifluoriasetyyli-allyyliamino)-L-alaniinin metyyliesterin saamiseksi.

15 Laita booritribromidia (215 mg, 0,86 mmol) pulloon ja jäähdytä 0 °C:seen. Lisää varovasti trifluorietikkahappoa (5 ml) samalla sekoittaen. Haihduta liuotin booritris-(trifluoriasetaatin) saamiseksi.

20 Liuota booritris(trifluoriasetaattia) (0,3 g, 0,86 mmol) trifluorietikkahappoon (10 ml) ja lisää N^α -(bentsyylioksikarbonyyli)- β -(trifluoriasetyyli-allyyliamino)-L-alaniinin metyyliesteriä (105 mg, 0,27 mmol). Sekoita argonin ilmakehässä 1 tunti ja sitten haihduta liuotin vakuuissa huoneenlämmössä. Lisää metanolia ja haihduta jatkuvasti. Puhdista silikageelikromatografisesti β -(trifluoriasetyyli-allyyliamino)-L-alaniinin metyyliesterihydrokloridin saamiseksi.

30 Liuota β -(trifluoriasetyyli-allyyliamino)-L-alaniinin metyyliesterihydrokloridia (104,8 g, 0,36 mol) tetrahydrofuraaniin (300 ml) ja sitten jäähdytä 0 °C:seen ja lisää 4-metyylimorfoliinia (88 ml, 0,8 mol). Lisää tipoitain liuosta, jossa on N-ftaloyyli-(S)-fenyylialaniinin happokloridia (108,7 g, 0,36 mol) tetrahydrofuraanissa (200 ml). Anna seoksen lämmetä huoneenlämpöiseksi ja sekoita 3 tuntia. Suodata ja konsentroi suodos vakuuissa.

5 Liuota jäännös etyyliasetaattiin ja erota orgaaninen faasi. Pese vedellä ja sitten kyllästetyllä natriumkloridilla ja kuivaa (MgSO₄). Haihduta liuotin *vakuumissa* öljyn saamiseksi. Puhdista silikageelikromatografisesti, jolloin saadaan otsikon mukaista yhdistettä.

Kaavio E, vaihe b: [S-(R*, R*)]-N-[2-(1,3-dihydro-1,3-diokso-2H-isoindol-2-yyli)-1-okso-3-fenyylipropyli]-3,4-dihydro-2H-4-trifluoriasetyyli-1,4-atsatsiini-3-karboksyylihappo, metyyliesteri

10 Liuota N-[2-(1,3-dihydro-1,3-diokso-2H-isoindol-2-yyli)-1-okso-3-fenyylipropyli]-(S)-3-[(trifluoriasetyyli-2-propenyli)amino]-2-amino-propionihapon metyyliesteriä (15,8 g, 29,8 mmol) metyleenikloridi/metanoliin (10:1, 220 ml). Jäähdytä -78 °C:seen ja pirskota seoksella, jossa on
15 otsoni/happea, noin 10 minuuttia, kunnes sininen väri on pysyvä. Pirskota typellä 10 minuuttia -78 °C:ssa otsonin ylimäärän poistamiseksi. Käsittele metyyliisulfidilla (60 ml, 0,82 mol) ja anna seoksen lämmetä huoneenlämpöön. Sekoita huoneenlämmössä 2,5 tuntia, haihduta liuotin *vakuumissa* ja liuota jäännös etyyliasetaattiin (200 ml). Pese
20 vedellä, kyllästetyllä natriumkloridilla, kuivaa (MgSO₄) ja haihduta liuotin *vakuumissa*, jolloin saadaan välituotetta, N-[2-(1,3-dihydro-1,3-diokso-2H-isoindol-2-yyli)-1-okso-3-fenyylipropyli]-N-2-oksoetyylin metyyliesteriä.

25 Liuota N-[2-(1,3-dihydro-1,3-diokso-2H-isoindol-2-yyli)-1-okso-3-fenyylipropyli]-(S)-3-[(trifluoriasetyyli-2-oksoetyyli)amino]-2-amino-propionihapon metyyliesteriä (15,9 g, 29,8 mmol) metyleenikloridi/trifluorietikkahappoon (10:1/330 ml). Sekoita huoneenlämmössä 2,5 tuntia ja
30 haihduta liuotin *vakuumissa*. Puhdista silikageelikromatografialla otsikon mukaisen yhdisteen saamiseksi.

**Kaavio E, vaihe c: [4S-[4 α , 7 α (R*), 12b β]]-7-[(1,3-dihydro-1,3-diokso-2H-isoindol-2-yyli)]-3,4,6,7,8,12b-heksahydro-6-okso-1H-4-trifluoriasetyyli-[1,4]-pyratsino[2,1-a][2]bentsatsepiini-4-karboksyylihappo, difenyyylimetyyli-
5 **esteri****

Liuota [S-(R*, R*)]-N-[2-(1,3-dihydro-1,3-diokso-2H-isoindol-2-yyli)-1-okso-3-fenyylipropyyli]-3,4-dihydro-2H-4-trifluoriasetyyli-1,4-atsatsiini-3-karboksyylihapon metyyliesteriä (3,04 g, 5,9 mmol) metyleenikloridiin
10 (5 ml) ja lisää se tipoittain aiemmin valmistettuun liuokseen, jossa on trifluorimetaanisulfonihappoa (4,0 ml, 45 mmol) ja trifluoriasetanhydridiä (1,0 ml, 7,1 mmol). Laita typen ilmakehään ja sekoita huoneenlämmössä 123 tuntia. Kaada erotussuppiloon, joka sisältää jäätä (200 g) ja
15 etyyliasetaatia (200 ml). Erotta orgaaninen faasi, pese se vedellä (3 x 200 ml) ja kyllästetyllä natriumkloridin vesiliuoksella (100 ml). Uuta orgaanista faasia 10-painoprosenttisella kaliumvetykarbonaatilla (4 x 40 ml) ja vedellä (40 ml). Päällystä yhdistetyt emäksiset vesifaasit etyyli-
20 asetaatilla (100 ml) ja jäähdytä jäähauteessa. Lisää tipoittain 6 N suolahappoa pH:n säätämiseksi arvoon 1 pitäen samalla lämpötila 5 - 10 °C:ssa. Erotta orgaaninen faasi ja uuta vesifaasia etyyliasetaatilla (3 x 200 ml), pese kyl-
25 lästetyllä natriumkloridilla ja kuivaa (MgSO₄). Haihduta liuotin vakuumissa ja kuivaa jäännös suuressa tyhjiössä 56 °C:ssa 24 tuntia välituotteen, [4S-[4 α , 7 α (R*), 12b β]]-7-[(1,3-dihydro-1,3-diokso-2H-isoindol-2-yyli)]-3,4,6,7,-
30 8,12b-heksahydro-6-okso-1H-4-trifluoriasetyyli-[1,4]-pyratsino[2,1-a][2]bentsatsepiini-4-karboksyylihapon saamiseksi.

Liuota [4S-[4 α , 7 α (R*), 12b β]]-7-[(1,3-dihydro-1,3-diokso-2H-isoindol-2-yyli)]-3,4,6,7,8,12b-heksahydro-6-okso-1H-4-trifluoriasetyyli-[1,4]-pyratsino[2,1-a][2]bentsatsepiini-4-karboksyylihappoa (616 mg, 1,23 mmol) metyleenikloridiin (12 ml) ja käsittele sitä difenyyliidiatsome-
35

5 taanilla (360 mg, 1,86 mmol). Sekoita 5,5 tuntia ja haihduta liuotin vakuumissa. Puhdista silikageelikromatografi-
sesti (gradientti 20 % etyyliasetaatti/heksaani - 35 %
etyyliasetaatti/heksaani), jolloin saadaan otsikon mukais-
ta yhdistettä.

**Kaavio E, vaihe d: [4S-[4 α , 7 α (R*), 12b β]]-7-(ami-
no)-3,4,6,7,8,12b-heksahydro-6-okso-1H-[1,4]-pyratsino-
[2,1-a][2]bentsatsepiini-4-karboksyylihappo, difenyylime-
tyyliesteri**

10 Liuota [4S-[4 α , 7 α (R*), 12b β]]-7-[(1,3-dihydro-1,3-
diokso-2H-isoindol-2-yyli)]-3,4,6,7,8,12b-heksahydro-6-ok-
so-1H-4-trifluoriasetyyli-[1,4]-pyratsino[2,1-a][2]bents-
atsepiini-4-karboksyylihapon difenyylimetyyliesteriä (345
mg, 0,517 mmol) metanoliin (5 ml) ja käsittele sitä hyd-
15 ratsiinimonohydraatilla (1,1 ml 1 M liuosta metanolissa,
1,1 mmol). Sekoita huoneenlämmössä 44 tuntia, haihduta
liuotin vakuumissa ja lietä jäännös metyleenikloridiin
(10 ml). Suodata ja haihduta liuotin vakuumissa otsikon
mukaisen yhdisteen saamiseksi.

20 **Kaavio A: [4S-[4 α , 7 α (R*), 12b β]]-7-[(1-okso-2-kar-
boksimeetyyli-3-fenyylipropyyli)amino]-1,2,3,4,6,7,8,12b-
heksahydro-6-okso-1H-[1,4]-pyratsino[2,1-a][2]bentsatse-
piini-4-karboksyylihappo**

25 Liuota [4S-[4 α , 7 α (R*), 12b β]]-7-(amino)-3,4,6,7,-
8,12b-heksahydro-6-okso-1H-[1,4]-pyratsino[2,1-a][2]bents-
atsepiini-4-karboksyylihapon difenyylimetyyliesteriä (449
mg, 1,018 mmol) ja 3-fenyyli-2-t-butylikarboksimeetyyli-
propionihappoa (296 mg, 1,12 mmol) metyleenikloridiin
(10 ml). Lisää EEDQ:a (280 mg, 1,13 mmol) ja sekoita huo-
30 neenlämmössä 16 tuntia. Haihduta liuotin vakuumissa ja
puhdista silikageelikromatografisesti, jolloin saadaan
[4S-[4 α , 7 α (R*), 12b β]]-7-[(1-okso-2-(t-butylikarboksi)-
metyyli-3-fenyylipropyyli)amino]-3,4,6,7,8,12b-heksahydro-
6-okso-1H-[1,4]-pyratsino[2,1-a][2]bentsatsepiini-4-kar-
35 boksyylihapon difenyylimetyyliesteriä.

Liuota [4S-[4 α , 7 α (R*), 12b β]]-7-[(1-okso-2-(t-bu-
 tyylikarboksi)metyyli-3-fenyylipropyyli)amino]-3,4,6,7,8,-
 12b-heksahydro-6-okso-1H-[1,4]-pyratsino[2,1-a][2]bents-
 atsepiini-4-karboksyylihapon difenyylimetyyliesteriä (536
 5 mg, 0,78 mmol) vedettömään metyleenikloridiin (10 ml) ja
 käsittele anisolilla (0,2 ml, 1,8 mmol) ja trifluorietik-
 kahapolla (0,8 ml, 10,4 mmol). Sekoita 3,25 tuntia huo-
 neenlämmössä typen ilmakehässä. Haihduta liuotin vakuumis-
 sa ja puhdista silikageelikromatografisesti otsikon mukai-
 10 sen yhdisteen saamiseksi.

Esimerkki 10

[4S-[4 α , 7 α (R*), 12b β]]-7-[(1-okso-2-karboksimetyy-
 li-3-fenyylipropyyli)amino]-3,4,6,7,8,12b-heksahydro-6-
 okso-1H-[1,4]-N⁴-trifluoriasetyyli-pyratsino[2,1-a][2]ben-
 15 tsatsepiini-4-karboksyylihapon valmistus

Liuota [4S-[4 α , 7 α (R*), 12b β]]-7-[(1-okso-2-karbok-
 simetyyli-3-fenyylipropyyli)amino]-3,4,6,7,8,12b-heksahyd-
 ro-6-okso-1H-[1,4]-pyratsino[2,1-a][2]bentsatsepiini-4-
 karboksyylihappoa (1,06 g, 2,27 mmol) vedettömään tetra-
 20 hydrofuraaniin (15 ml). Käsittele pyridiinillä (183 μ l,
 2,27 mmol) ja sitten trifluoriasetanhydridillä (321 μ l,
 2,27 mmol) ja sekoita huoneenlämmössä yön yli. Jaa etyyli-
 eetterin ja veden kesken. Erotta orgaaninen faasi, kuivaa
 (MgSO₄) ja haihduta liuotin vakuumissa. Puhdista silikagee-
 likromatografisesti otsikon mukaisen yhdisteen saamiseksi.
 25

Esimerkki 11

[6 α (R*), 11b β]-6-[(S)-(1-okso-2-karboksimetyyli-3-
 fenyylipropyyli)amino]-1,2,3,5,6,7,11b-heptahydro-5-okso-
 pyrrolo[2,1-a][2]bentsatsepiini-3(S)-karboksyylihappo,
 30 metyyliesteri

Kaavio G, vaihe a: N-(fenyylimetyyleeni)-2-(3-bute-
 nyyli)glysiinin metyyliesteri

Liuota di-isopropyyliamiinia (15,4 ml, 110 mmol)
 tetrahydrofuraaniin (250 ml), laita typen ilmakehään ja ja
 35 jäähdytä -78 °C:seen. Lisää n-butyylilitiumia (39 ml 2,7 M

liuosta heksaanissa, 105 mmol). Sekoita 30 minuuttia ja lisää tipoitain liuosta, jossa on N-(fenyyylimetyyleeni)-glysiinimetyyliesteriä (17,7 g, 100 mmol) tetrahydrofuraanissa (25 ml). Sekoita 15 minuuttia ja lisää 4-bromibuteenia (13,5 g, 100 mmol) ja anna lämmitä hitaasti huoneenlämpöön. Lisää heksametyylifosforiamidia (20 ml, 100 mmol) ja sekoita typen ilmakehässä 3 tuntia. Kaada veteen, uuta etyylietteeriin ja pese suolavedellä useita kertoja. Kuivaa (MgSO₄) ja haihduta liuotin vakuuissa, jolloin saadaan otsikon mukaista yhdistettä meripihan värisenä öljynä (25 g).

Kaavio G, vaihe b: 2-(3-butenyyli)glysiinin metyyliesteri

Liuota N-(fenyyylimetyyleeni)-2-(3-butenyyli)glysiinin metyyliesteriä (25 g) etyylietteriin (400 ml) ja sekoita 1 N suolahapon (150 ml) ja veden (150 ml) kanssa. Laita argonin ilmakehään ja sekoita 2 tuntia. Erotta vesifaasi ja säädä pH arvoon 9, uuta kloroformiin, kuivaa ja haihduta liuotin vakuuissa, jolloin saadaan otsikon mukaista yhdistettä vaaleana öljynä (4,5 g).

Kaavio G, vaihe c: (S)-N-[2-(1,3-dihydro-1,3-dikso-2H-isoindol-2-yyli)-1-okso-3-fenyylipropyli]-2-(3-butenyyli)-glysiini, metyyliesterit

Liuota N-ftaloyyli-(S)-fenyylialaniinia (2) (6,0 g, 20 mmol) ja EEDQ:a (6,0 g, 24 mmol) metyleenikloridiin (30 ml). Lisää 2-(3-butenyyli)glysiinin metyyliesteriä (3,0 g, 21 mmol) ja sekoita 18 tuntia. Kaada seos metyleenikloridiin, pese 10-%:isella suolahapolla (2 x 100 ml) ja sitten kyllästetyllä natriumvetykarbonaatilla. Kuivaa ja haihduta liuotin vakuuissa, jolloin saadaan 8,3 g keltaista öljyä. Puhdista silikageelikromatografisesti (25 % etyyliasetaatti/heksaani), jolloin saadaan otsikon mukaisten yhdisteiden diastereomeerinen seos vaahtona (5,2 g).

Kaavio G, Vaihe d: (S)-N-[2-(1,3-dihydro-1,3-diokso-2H-isoindol-2-yyli)-(S)-fenyyli-alanyyli]-2-(3-oksopropyyli)glysiini, metyyliesterit

5 Liuota (S)-N-[2-(1,3-dihydro-1,3-diokso-2H-isoindol-2-yyli)-1-okso-3-fenyylipropyyli]-2-(3-butenyyli)-glysiinin metyyliestereiden diastereomeerinen seos (4,2 g, 10 mmol) metyleenikloridiin (100 ml) ja absoluuttiseen metanoliin (10 ml). Jäähdytä -78 °C:seen ja käsittele otsonilla, kunnes seos on sininen. Poista kaasuhapella ja lisää 10 metyyli-sulfidia (10 ml) ja pyridiiniä (0,5 ml). Anna seoksen lämmetä huoneenlämpöiseksi ja sekoita sitä 18 tuntia. Pese 10-%:isella suolahapolla ja sitten suolavedellä. Kuivaa ja haihduta liuotin vakuumissa, jolloin saadaan otsikon mukaisten yhdisteiden diastereomeerinen seos öljynä 15 (4,5 g).

Kaavio F, vaihe c: (S)-N-[2-(1,3-dihydro-1,3-diokso-2H-isoindol-2-yyli)]-1-okso-3-fenyylipropyyli-1,2,3-trihydro-2(S)-pyrrolikarboksyylihappo, metyyliesteri ja (S)-N-[2-(1,3-dihydro-1,3-diokso-2H-isoindol-2-yyli)]-1-okso-3-fenyylipropyyli-1,2,3-trihydro-2(R)-pyrrolikarboksyylihappo, metyyliesteri

20 Liuota (S)-N-[2-(1,3-dihydro-1,3-diokso-2H-isoindol-2-yyli)-(S)-fenyyli-alanyyli]-2-(3-oksopropyyli)glysiinin metyyliestereiden diastereomeerinen seos (4,5 g) 25 1,1,1-trikloorietaaniin (150 ml) ja käsittele seosta tri-fluorietikkahapolla (0,5 ml). Lämmitä refluksissa 18 tuntia, haihduta liuotin ja puhdista silikageelikromatografisesti (80 % etyyliasetatti/heksaani), jolloin saadaan 30 2(S)-otsikoitua yhdistettä (700 mg) ja 2(R)-otsikoitua yhdistettä (600 mg).

Kaavio F, vaihe d: [6 α (R*), 11b β]-6-[(S)-(1,3-dihydro-1,3-diokso-2H-isoindol-2-yyli)]-1,2,3,5,6,7,11b-heptahydro-5-okso-pyrrolo[2,1-a][2]bentsatsepiini-3(S)-karboksyylihappon, metyyliesteri

5 Liuota (S)-N-[2-(1,3-dihydro-1,3-diokso-2H-isoindol-2-yyli)]-1-okso-3-fenyylipropyyli-1,2,3-trihydro-2(S)-pyrrolikarboksyylihappon metyyliesteriä (338 mg, 0,836 mmol) vedettömään metyleenikloridiin (10 ml) ja lisää seos trifluorimetaanisulfonihappoon (5 ml). Sekoita 3,5 tuntia, 10 jähdytä jäähauteessa ja lisää siihen varovasti vettä (25 ml). Uuta seosta etyyliasetaatilla (75 ml) ja pese kyllästetyllä natriumvetykarbonaatilla (25 ml). Kuivaa (Na₂SO₄) ja haihduta liuotin vakuumissa. Puhdista silikageelikromatografisesti (1:1 etyyliasetaatatti/heksaani - 2:1 etyyliasetaatatti/heksaani), jolloin saadaan otsikon mukaista yhdistettä valkoisena vaahtona (314 mg, 93 %).

Kaavio F, vaihe e: [6 α (R*), 11b β]-6-[(S)-amino]-1,2,3,5,6,7,11b-heptahydro-5-okso-pyrrolo[2,1-a][2]bentsatsepiini-3(S)-karboksyylihappon, metyyliesteri

20 Liuota [6 α (R*), 11b β]-6-[(S)-(1,3-dihydro-1,3-diokso-2H-isoindol-2-yyli)]-1,2,3,5,6,7,11b-heptahydro-5-okso-pyrrolo[2,1-a][2]bentsatsepiini-3(S)-karboksyylihappon metyyliesteriä (244 mg, 0,603 mmol) metanoliin (3 ml) ja käsittele seosta hydratsiinimonohydraatilla (0,70 ml 1 M 25 liuosta metanolissa) ja sekoita huoneenlämmössä 24 tuntia. Lisää seokseen vielä hydratsiinimonohydraattia (0,3 ml 1 M liuosta metanolissa) ja sekoita 48 tuntia. Suodata suodattimen läpi, haihduta liuotin vakuumissa ja lisää metyleenikloridia. Suodata seos hitaasti suodattimen ja MgSO₄:n 30 läpi ja haihduta sitten liuotin vakuumissa ja näin saadaan otsikon mukaista yhdistettä keltaisena öljynä (181 mg).

Kaavio A: [6 α (R*), 11b β]-6-[(S)-(1-okso-2-karboksi-metyyli-3-fenyylipropyyli)amino]-1,2,3,5,6,7,11b-heptahydro-5-okso-pyrrolo[2,1-a][2]bentsatsepiini-3(S)-karboksyylihappo, metyyliesteri

5 Liuota 3-fenyyli-2-t-butyylikarboksimetyylipropionihappoa (223 mg, 0,845 mmol) metyleenikloridiin (6 ml), jäähdytä jää-metanolihauteessa ja käsittele tätä seosta oksalyylikloridilla (0,94 ml, 11 mmol). Sekoita 1,5 tuntia, haihduta liuotin vakuumissa 0 - 5 °C:ssa. Laimenna
10 jäännös metyleenikloridilla (3 ml) ja lisää siihen liuosta, jossa on [6 α (R*), 11b β]-6-[(S)-amino]-1,2,3,5,6,7,11b-heptahydro-5-okso-pyrrolo[2,1-a][2]bentsatsepiini-3(S)-karboksyylihapon metyyliesteriä (155 mg, 0,565 mmol) metyleenikloridissa (6 ml). Lisää pyridiiniä (68 μ l, 0,85
15 mmol) ja sekoita 2 tuntia. Laimenna etyyliasetaatilla (60 ml) ja pese 1 N suolahapolla (30 ml) ja kyllästetyllä natriumvetykarbonaatilla (2 x 30 ml). Kuivaa (MgSO₄), haihduta liuotin vakuumissa ja puhdista silikageelikromatografisesti, jolloin saadaan [6 α (R*), 11b β]-6-[(S)-(1-okso-2-
20 (t-butyylikarboksi)metyyli-3-fenyylipropyyli)amino]-1,2,3,5,6,7,11b-heptahydro-5-okso-pyrrolo[2,1-a][2]bentsatsepiini-3(S)-karboksyylihapon metyyliesteriä.

 Liuota [6 α (R*), 11b β]-6-[(S)-(1-okso-2-karboksime-
25 tyyli-3-fenyylipropyyli)amino]-1,2,3,5,6,7,11b-heptahydro-5-okso-pyrrolo[2,1-a][2]bentsatsepiini-3(S)-karboksyylihapon metyyliesteriä (45 mg, 0,098 mmol) metanoliin (1,5 ml) ja lisää 0 °C:ssa 1 N litiumhydroksidin vesiliuosta (0,6 ml), 0,6 mmol). Lisää seokseen tetrahydrofuraania liuoksen saamiseksi, jäähdytä jäähautessa ja lisää siihen 1 N suolahappoa (1 ml). Jaa metyleenikloridin (30 ml) ja veden
30 815 ml) kesken ja erota orgaaninen faasi. Kuivaa (Na₂SO₄), haihduta liuotin vakuumissa ja puhdista silikageelikromatografisesti, jolloin saadaan otsikon mukaista yhdistettä.

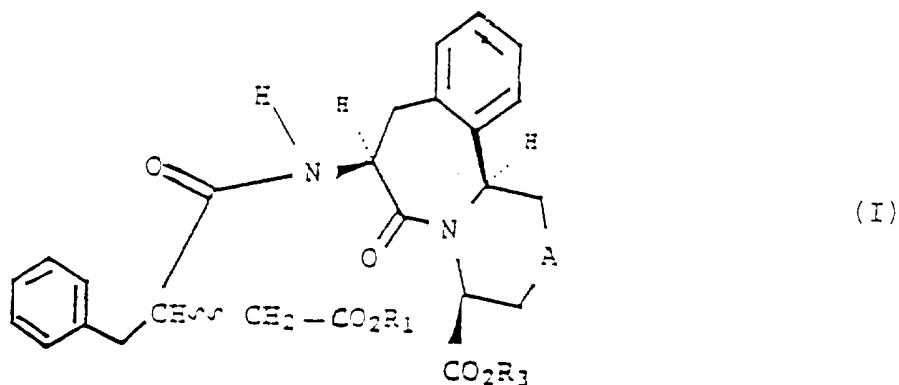
Esimerkki 12

[6 α (R*), 11b β]-6-[(S)-(1-okso-2-karboksimetyyli-3-fenyylipropyli)amino]-1,2,3,5,6,7,11b-heptahydro-5-okso-pyrrolo[2,1-a][2]bentsatsepiini-3(S)-karboksyylihapon valmistus

5 Liuota [6 α (R*), 11b β]-6-[(S)-(1-okso-2-karboksime-
tyyli-3-fenyylipropyli)amino]-1,2,3,5,6,7,11b-heptahydro-
5-okso-pyrrolo[2,1-a][2]bentsatsepiini-3(S)-karboksyyliha-
10 pon metyyliesteriä (45 mg, 0,098 mmol) metanoliin (1,5 ml)
ja lisää 0 °C:ssa 1 N litiumhydroksidin vesiliuosta (0,6
ml, 0,6 mmol). Lisää seokseen tetrahydrofuraania liuoksen
saamiseksi (4 ml) ja sekoita sitä 17 tuntia huoneenlämmös-
sä, jäähdytä jäähauteessa ja lisää siihen 1 N suolahappoa
(1 ml). Jaa metyleenikloridin (30 ml) ja veden (815 ml)
15 kesken ja erota orgaaninen faasi. Kuivaa (Na₂SO₄), haihduta
liuotin vakuumissa ja puhdista silikageeli kromatogra-
fisesti, jolloin saadaan otsikon mukaista yhdistettä.

Patenttivaatimukset

1. Menetelmä terapeuttisesti käyttökelpoisten 7-(1-okso-2-karboksimetyyli-3-fenyylipropyyli)amino-5-okso-pyr-
 5 rolo- ja -6-okso-pyrido- ja -pyratsino[2,1-a][2]-bent-
 satsepiini- ja -[1,4]oksatsino- ja -tiatsino[3,4-
 a][2]bentsatsepiini-4-karboksyylihappojohdannaisten val-
 mistamiseksi, jolla on kaava I



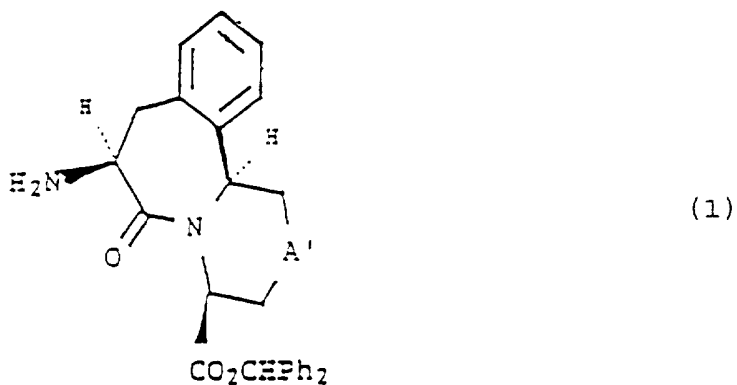
jossa

A on sidos, metyleeni, happi, rikki, NH tai NCOCF₃;

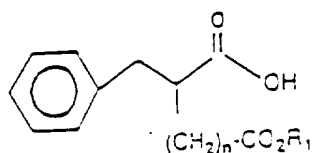
R₁ on vety, C₁-C₄-alkyyli tai -CH₂OC(O)-C(CH₃)₃; ja

R₃ on vety tai -CH₂OC(O)C(CH₃)₃;

t u n n e t t u siitä, että yhdiste, jolla on kaava 1

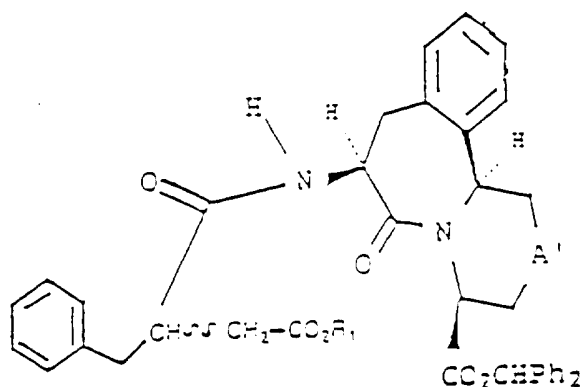


jossa A' on sidos, metyleeni, happi, rikki tai NH ja Ph on
 fenyyli, saatetaan reagoimaan 3-fenyyli-2-karbalkoksial-
 kyylipropionihappoyhdisteen kanssa, jolla on kaava 2



(2)

jossa R_1 merkitsee samaa kuin edellä, tai sen suolan kanssa yhdisteen saamiseksi, jolla on kaava 3

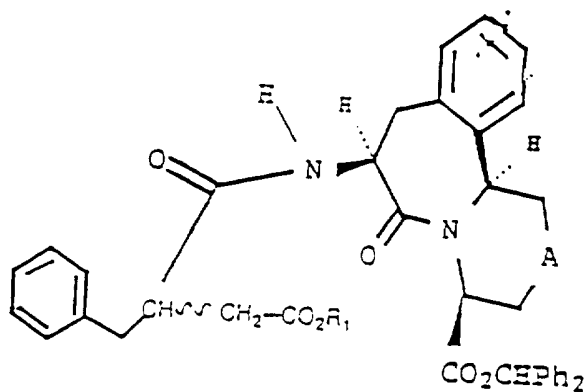


(3)

jossa A' ja Ph merkitsevät samaa kuin edellä,

minkä jälkeen yhdisteessä oleva ryhmä $-CHPh_2$ poistetaan hydrolysoimalla tai hydraamalla, jolloin saadaan sellaisia kaavan I mukaisia yhdisteitä, joissa R_3 on vety, siten, että

(1) kaavan I mukaisten yhdisteiden valmistamiseksi, joissa R_1 ja R_3 ovat vetyjä ja A merkitsee samaa kuin A' edellä, yhdiste, jolla on kaava 3'



(3')

jossa A ja Ph merkitsevät samaa kuin edellä ja R_1 on t-butyli, saatetaan reagoimaan hapon kanssa,

(2) kaavan I mukaisten yhdisteiden valmistamiseksi, joissa R_1 on C_1 - C_4 -alkyyli, R_3 on vety ja A merkitsee samaa kuin A' edellä, yhdiste, jolla on kaava 3', jossa A ja Ph merkitsevät samaa kuin edellä ja R_1 on C_1 - C_4 -alkyyli, saatetaan reagoimaan palladium-hiilellä katalysaattorin kanssa vedyn läsnä ollessa, tai

(3) kaavan I mukaisten yhdisteiden valmistamiseksi, joissa R_1 on $-CH_2OC(O)-C(CH_3)_3$, R_3 on vety, ja A merkitsee samaa kuin A' edellä, yhdiste, jolla on kaava 3', jossa A ja Ph merkitsevät samaa kuin edellä ja R_1 on $CH_2OC(O)-C(CH_3)_3$, saatetaan reagoimaan palladium-hiilellä katalysaattorin kanssa vedyn läsnä ollessa, ja sen jälkeen

(i) kaavan I mukaisten yhdisteiden valmistamiseksi, joissa R_1 on $-CH_2OC(O)-C(CH_3)_3$, R_3 on $-CH_2OC(O)C(CH_3)_3$ ja A merkitsee samaa kuin A' edellä, yhdiste, jolla kaava I, jossa A merkitsee samaa kuin edellä ja R_1 ja R_3 ovat vetyjä, saatetaan reagoimaan kloorimetyyylipivalaatin kanssa sopivan emäksen ollessa läsnä,

(ii) kaavan I mukaisten yhdisteiden valmistamiseksi, joissa R_1 on C_1 - C_4 -alkyyli, R_3 on $-CH_2OC(O)C(CH_3)_3$ ja A merkitsee samaa kuin A' edellä, yhdiste, jolla on kaava I, jossa A ja R_1 merkitsevät samaa kuin edellä ja R_3 on vety, saatetaan reagoimaan kloorimetyyylipivalentin kanssa sopivan emäksen ollessa läsnä,

(iii) kaavan I mukaisten yhdisteiden valmistamiseksi, joissa R_1 on vety, R_3 on $-CH_2OC(O)C(CH_3)_3$ ja A merkitsee samaa kuin A' edellä, yhdiste, jolla on kaava I, jossa A ja R_3 merkitsevät samaa kuin edellä ja R_1 on C_1 - C_4 -alkyyli, saatetaan reagoimaan emäksen kanssa, tai

(iv) kaavan I mukaisten yhdisteiden valmistamiseksi, joissa A on $NCOCF_3$ ja R_1 ja R_3 merkitsevät samaa kuin edellä kaavan I määrittelyn yhteydessä, kaavan I mukainen yhdiste, jossa A on NH ja R_1 ja R_3 merkitsevät samaa kuin

edellä, saatetaan reagoimaan trifluoriasetanhydridin tai -kloridin kanssa.

2. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että valmistetaan [4S-[4 α ,7 α (R*),12b β]]-7-[(1-okso-2-karboksimetyyli-3-fenyylipropyyli)amino]-1,2,3,4,6,7,8,12b-oktahydro-6-oksopyrido[2,1-a][2]bentsatsepiini-4-karboksyylihappo.

3. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että valmistetaan [4S-[4 α ,7 α (R*),12b β]]-7-[(1-okso-2-(pivaloyylioksimetyylikarboksi)metyyli-3-fenyylipropyyli)amino]-1,2,3,4,6,7,8,12b-oktahydro-6-oksopyrido[2,1-a][2]bentsatsepiini-4-karboksyylihapon pivaloyylioksimetyyliesteri.

4. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että valmistetaan [4S-[4 α ,7 α (R*),12b β]]-7-[(1-okso-2-(metyylikarboksi)metyyli-3-fenyylipropyyli)amino]-1,2,3,4,6,7,8,12b-oktahydro-6-oksopyrido[2,1-a][2]bentsatsepiini-4-karboksyylihappo.

5. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että valmistetaan [4S-[4 α ,7 α (R*),12b β]]-7-[(1-okso-2-(metyylikarboksi)metyyli-3-fenyylipropyyli)amino]-1,2,3,4,6,7,8,12b-oktahydro-6-oksopyrido[2,1-a][2]bentsatsepiini-4-karboksyylihapon pivaloyylioksimetyyliesteri.

6. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että valmistetaan [4S-[4 α ,7 α (R*),12b β]]-7-[(1-okso-2-karboksimetyyli-3-fenyylipropyyli)amino]-1,2,3,4,6,7,8,12b-oktahydro-6-oksopyrido[2,1-a][2]bentsatsepiini-4-karboksyylihappo pivaloyylioksimetyyli.

7. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että valmistetaan [4S-[4 α ,7 α (R*),12b β]]-7-[(1-okso-2-(pivaloyylioksimetyylikarboksimetyylikarboksi)metyyli-3-fenyylipropyyli)amino]-1,2,3,4,6,7,8,12b-oktahydro-6-oksopyrido[2,1-a][2]bentsatsepiini-4-karboksyylihappo.

8. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että valmistetaan [4S-[4 α ,7 α (R*),12b β]]-7-[(1-okso-2-karboksimetyyli-3-fenyylipropyyli) amino]-3,4,6,7,8,12b-heksahydro-6-okso-1H-[1,4]oksatsino[3,4-a]-[2]bentsatsepiini-4-karboksyylihappo.

9. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että valmistetaan [4S-[4 α ,7 α (R*),12b β]]-7-[(1-okso-2-karboksimetyyli-3-fenyylipropyyli) amino]-3,4,6,7,8,12b-heksahydro-6-okso-1H-[1,4]tiatsino[3,4-a]-[2]bentsatsepiini-4-karboksyylihappo.

10. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että valmistetaan [4S-[4 α ,7 α (R*),12b β]]-7-[(1-okso-2-karboksimetyyli-3-fenyylipropyyli) amino]-3,4,6,7,8,12b-heksahydro-6-okso-1H-[1,4]pyratsino-[2,1-a][2]bentsatsepiini-4-karboksyylihappo.

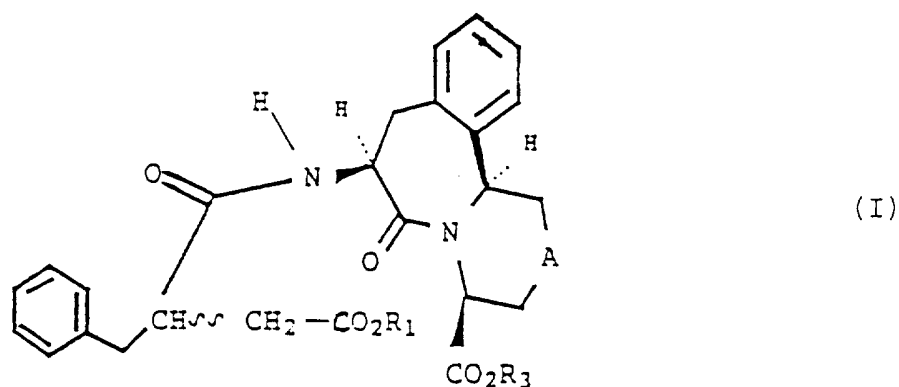
11. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että valmistetaan [4S-[4 α ,7 α (R*),12b β]]-7-[(1-okso-2-karboksimetyyli-3-fenyylipropyyli) amino]-3,4,6,7,8,12b-heksahydro-6-okso-1H-[1,4]-N⁴-trifluori-asetyylipyratsino[2,1-a][2]bentsatsepiini-4-karboksyylihappo.

12. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että valmistetaan [6 α (R*),11b β]-6-[(S)-(1-okso-2-karboksimetyyli-3-fenyylipropyyli) amino]-1,2,3,5,6,7,11b-heptahydro-5-oksopyrrolo[2,1-a][2]bentsatsepiini-3(S)-karboksyylihapon metyyliesteri.

13. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että valmistetaan [6 α (R*),11b β]-6-[(S)-(1-okso-2-karboksimetyyli-3-fenyylipropyyli) amino]-1,2,3,5,6,7,11b-heptahydro-5-oksopyrrolo[2,1-a][2]bentsatsepiini-3(S)-karboksyylihappo.

Patentkrav

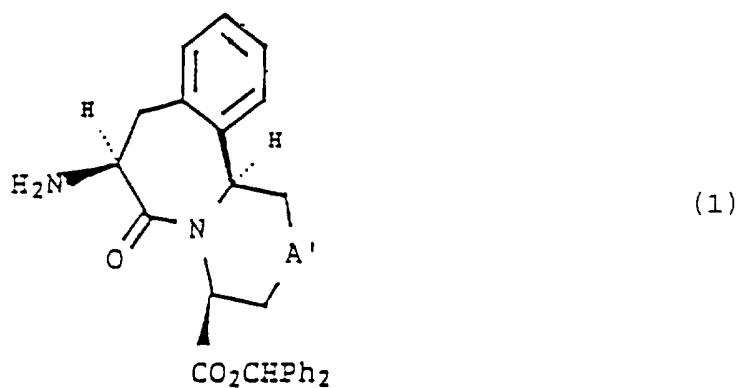
1. Förfarande för framställning av terapeutiskt användbara 7-(1-oxo-2-karboximetyl-3-fenylpropyl)amino-5-oxo-pyrrolo- och -6-oxo-pyrido- och -pyrazino[2,1-a][2]bensazepin- och -[1,4]oxazino- och -thiazino[3,4-a][2]bensazepin-4-karboxylsyra-derivat med formeln I



vari

A är en bindning, metylen, syre, svavel, NH eller NCOCF_3 ;
 R_1 är väte, C_{1-4} -alkyl eller $-\text{CH}_2\text{OC}(\text{O})\text{C}(\text{CH}_3)_3$; och
 R_3 är väte eller $-\text{CH}_2\text{OC}(\text{O})\text{C}(\text{CH}_3)_3$;

k ä n n e t e c k n a t därav, att en förening med formeln 1



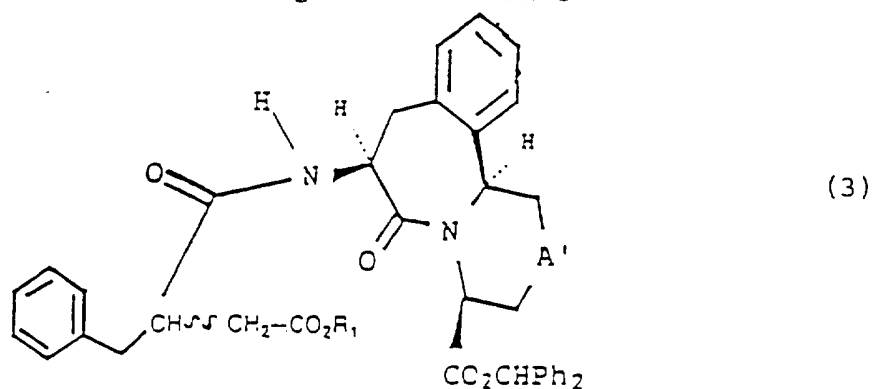
vari A' är en bindning, metylen, syre, svavel eller NH och Ph är fenyl, omsätts med en 3-fenyl-2-karbalkoxialkylpropionsyra-förening med formeln 2



vari R_1 betecknar samma som ovan, eller med ett salt därav för att erhålla en förening med formeln 3

5

10



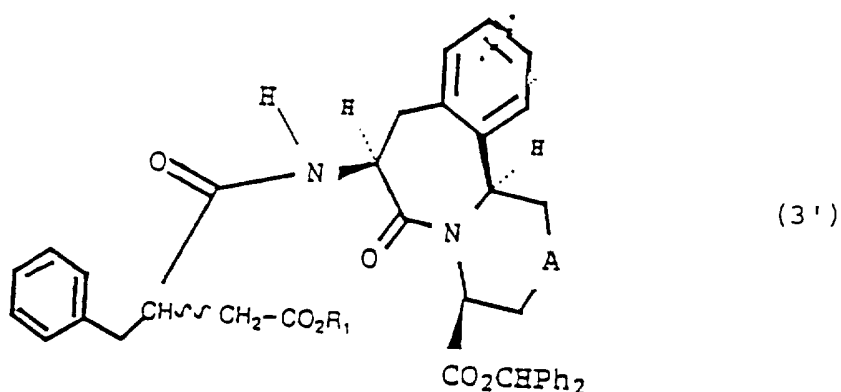
vari A' , Ph och R_1 betecknar samma som ovan,

15

varefter avlägsnas gruppen $-CHPh_2$ som är närvarande i föreningen genom hydrolysering eller hydrering, varvid erhålls sådana föreningar med formeln I, vari R_3 är väte, på så sätt, att (1) för framställning av föreningar med formeln I, vari R_1 och R_3 är väte och A betecknar samma som A' ovan, omsätts en förening med formeln 3'

20

25



vari A och Ph betecknar samma som ovan och R_1 är t-butyl, med en syra,

30

(2) för framställning av föreningar med formeln I, vari R_1 är C_{1-4} -alkyl, R_3 är väte och A betecknar samma som A' ovan, omsätts en förening med formeln 3', vari A och Ph betecknar samma som ovan och R_1 är C_{1-4} -alkyl, med en palladium-på-kol-katalysator i närvaro av väte, eller

35

(3) för framställning av föreningar med formeln I, vari R_1 är $-CH_2OC(O)C(CH_3)_3$, R_3 är väte och A betecknar samma som A' ovan, omsätts en förening med formeln 3', vari A

och Ph betecknar samma som ovan och R_1 är $-\text{CH}_2\text{OC}(\text{O})\text{C}(\text{CH}_3)_3$, med en palladium-på-kol-katalysator i närvaro av väte, och därefter

5 (i) för framställning av föreningar med formeln I, vari R_1 är $-\text{CH}_2\text{OC}(\text{O})\text{C}(\text{CH}_3)_3$, R_3 är $-\text{CH}_2\text{OC}(\text{O})\text{C}(\text{CH}_3)_3$ och A betecknar samma som A' ovan, omsätts en förening med formeln I, vari A betecknar samma som ovan och R_1 och R_3 är väteatomer, med klormetylpivalat i närvaro av en lämplig bas,

10 (ii) för framställning av föreningar med formeln I, vari R_1 är C_{1-4} -alkyl, R_3 är $-\text{CH}_2\text{OC}(\text{O})\text{C}(\text{CH}_3)_3$ och A betecknar samma som A' ovan, omsätts en förening med formeln I, vari A och R_1 betecknar samma som ovan och R_3 är väte, med klormetylpivalat i närvaro av en lämplig bas,

15 (iii) för framställning av föreningar med formeln I, vari R_1 är väte, R_3 är $-\text{CH}_2\text{OC}(\text{O})\text{C}(\text{CH}_3)_3$ och A betecknar samma som A' ovan, omsätts en förening med formeln I, vari A och R_3 betecknar samma som ovan och R_1 är C_{1-4} -alkyl, med en bas, eller

20 (iv) för framställning av föreningar med formeln I, vari A är NCOCF_3 och R_1 och R_3 betecknar samma som ovan i sammanhang med definitionen av formeln I, omsätts en förening med formeln I, vari A är NH och R_1 och R_3 betecknar samma som ovan, med trifluoracetanhydrid eller -klorid.

25 2. Förfarande enligt patentkrav 1, k ä n n e - t e c k n a t därav, att man framställer [4S-[4 α ,7 α -(R*),12b β]]-7-[(1-oxo-2-karboximetyl-3-fenylpropyl)amino]-1,2,3,4,6,7,8,12b-oktahydro-6-oxopyrido[2,1-a][2]bensazepin-4-karboxylsyra.

30 3. Förfarande enligt patentkrav 1, k ä n n e - t e c k n a t därav, att man framställer pivaloyloximety-lester av [4S-[4 α ,7 α -(R*),12b β]]-7-[(1-oxo-2-(pivaloyloxime-tylkarboxi)metyl-3-fenylpropyl)amino]-1,2,3,4,6,7,8,12b-oktahydro-6-oxopyrido[2,1-a][2]bensazepin-4-karboxylsyra.

35 4. Förfarande enligt patentkrav 1, k ä n n e - t e c k n a t därav, att man framställer [4S-[4 α ,7 α -

(R*), 12b β]] -7- [(1-oxo-2-(metylkarboxi)metyl-3-fenylpropyl)amino]-1,2,3,4,6,7,8,12b-oktahydro-6-oxopyrido[2,1-a][2]-bensazepin-4-karboxylsyra.

5 5. Förfarande enligt patentkrav 1, k ä n n e -
t e c k n a t därav, att man framställer pivaloyloximety-
lester av [4S-[4 α ,7 α -(R*), 12b β]]-7-[(1-oxo-2-(metylkarbo-
xi)metyl-3-fenylpropyl)amino]-1,2,3,4,6,7,8,12b-oktahydro-
6-oxopyrido[2,1-a][2]bensazepin-4-karboxylsyra.

10 6. Förfarande enligt patentkrav 1, k ä n n e -
t e c k n a t därav, att man framställer [4S-[4 α ,7 α -
(R*), 12b β]] (R*), 12b β]]-7-[(1-oxo-2-karboximetyl-3-fenylpro-
pyl)amino]-1,2,3,4,6,7,8,12b-oktahydro-6-oxopyrido-
[2,1-a][2]bensazepin-4-karboxylsyra, pivaloyloximetyl.

15 7. Förfarande enligt patentkrav 1, k ä n n e -
t e c k n a t därav, att man framställer [4S-[4 α ,7 α -
(R*), 12b β]]-7-[(1-oxo-2-(pivaloyloximetylkarboximetylkarbo-
xi)metyl-3-fenylpropyl)amino]-1,2,3,4,6,7,8,12b-oktahydro-
6-oxopyrido[2,1-a][2]bensazepin-4-karboxylsyra.

20 8. Förfarande enligt patentkrav 1, k ä n n e -
t e c k n a t därav, att man framställer [4S-[4 α ,7 α -
(R*), 12b β]]-7-[(1-oxo-2-karboximetyl-3-fenylpropyl)amino]-
3,4,6,7,8,12b-hexahydro-6-oxo-1H-[1,4]-oxazino[3,4-a][2]-
bensazepin-4-karboxylsyra.

25 9. Förfarande enligt patentkrav 1, k ä n n e -
t e c k n a t därav, att man framställer [4S-[4 α ,7 α -
(R*), 12b β]]-7-[(1-oxo-2-karboximetyl-3-fenylpropyl)amino]-
3,4,6,7,8,12b-hexahydro-6-oxo-1H-[1,4]-tiazino[3,4-a][2]-
bensazepin-4-karboxylsyra.

30 10. Förfarande enligt patentkrav 1, k ä n n e -
t e c k n a t därav, att man framställer [4S-[4 α ,7 α -
(R*), 12b β]]-7-[(1-oxo-2-karboximetyl-3-fenylpropyl)amino]-
3,4,6,7,8,12b-hexahydro-6-oxo-1H-[1,4]-pyrazino[2,1-a][2]-
bensazepin-4-karboxylsyra.

35 11. Förfarande enligt patentkrav 1, k ä n n e -
t e c k n a t därav, att man framställer [4S-[4 α ,7 α -
(R*), 12b β]]-7-[(1-oxo-2-karboximetyl-3-fenylpropyl)amino]-

3,4,6,7,8,12b-hexahydro-6-oxo-1H-[1,4]-N⁴-trifluoracetylpyrazino[2,1-a][2]bensazepin-4-karboxylsyra.

12. Förfarande enligt patentkrav 1, k ä n n e -
t e c k n a t därav, att man framställer metylester av
5 [6 α (R*),11b β]]-6-[(S)-(1-oxo-2-karboximetyl-3-fenylpropyl)-
amino]-1,2,3,5,6,7,11b-heptahydro-5-oxopyrrolo[2,1-a][2]-
bensazepin-3(S)-karboxylsyra.

13. Förfarande enligt patentkrav 1, k ä n n e -
t e c k n a t därav, att man framställer [6 α (R*),11b β]]-6-
10 [(S)-(1-oxo-2-karboximetyl-3-fenylpropyl)amino]-1,2,3,5,-
6,7,11b-heptahydro-5-oxopyrrolo[2,1-a][2]bensazepin-3(S)-
karboxylsyra.