

SUOMI-FINLAND
(FI)Patentti- ja rekisterihallitus
Patent- och registerstyrelsen

(11) (21) Patenttihakemus - Patentansökan 910231
 (51) Kv.1k.5 - Int.cl.5
 C 07F 9/32 // C 07F 9/572
 (22) Hakemispäivä - Ansökningsdag 16.01.91
 (24) Alkupaivä - Löpdag 16.01.91
 (41) Tullut julkiseksi - Blivit offentlig 20.07.91
 (32) (33) (31) Etuoikeus - Prioritet
 19.01.90 US 467451 P

(71) Hakija - Sökande

1. E.R. Squibb & Sons, Inc., P.O. Box 4000, Princeton, N.J. 08543-4000, USA, (US)

(72) Keksijä - Uppfinnare

1. Sedergran, Thomas C., 3801 Fox Run Drive, Plainsboro, N.J., USA, (US)

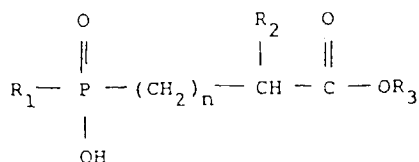
(74) Asiamies - Ombud: Oy Kolster Ab

(54) Keksinnön nimitys - Uppfinningens benämning

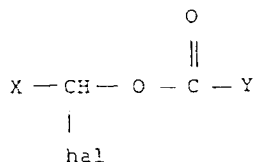
Fosfinaattiestereiden diastereoselektiivinen valmistus
Diastereoselektiv framställning av fosfinatstrar

(57) Tiivistelmä - Sammandrag

Keksintö koskee menetelmää fosfinaattiestereiden valmistamiseksi diastereoselektiivisesti. Menetelmän mukaan fosfiinihap-poesteri, jonka kaava on

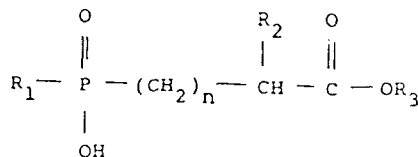


jossa symboleilla R_1 , R_2 , R_3 ja n on patenttivaatimuksissa esitetyt merkitykset, saatetaan reagoimaan halogeeniesterin kanssa, jonka kaava on

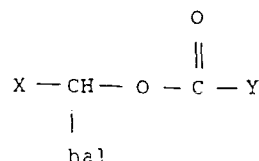


jossa hal on Br tai Cl, X on vety, alempi alkyyli tai fenyyli ja Y on vety, alempi alkyyli, alempi alkoksi tai fenyyli, jolloin reaktio suoritetaan 4-metyylimorfoliinin, diatsabisyklo-oktaanin, kinukliidiinin, 1-metyylipyrrolidiinin tai kinkonidiinin läsnäollessa. R_3 -suojaryhmän poiston ja jakokiteytyksen jälkeen saatu haluttu diastereomeeripari voidaan jakaa ja haluttu isomeeri voidaan liittää 4-substituoituun L-proliiniin, jolloin saadaan yhdistettä, joilla on angiotensiiniä muuntavaa entsyymia inhivoivaa aktiivisuutta. Menetelmä on erityisen käyttökelpoinen valmistettaessa fosinopriilinaatrium

Uppfinningen avser ett förfarande för diastereoselektiv framställning av fosfinatstrar. Enligt förfarandet omsätts en fosfinsyraester med formeln



där symbolerna R_1 , R_2 , R_3 och n har de i patentkraven angivna betydelserna, med en halogenester med formeln



där hal är Br eller Cl, X är väte, lägre alkyl eller fenyl och Y är väte, lägre alkyl, lägre alkoxi eller fenyl, varvid reaktionen utförs i närvaro av 4-metylmorfolin, diazabicyklo-oktan, kinuklidin, 1-metylpiperidin, eller kinkonidin. Efter avlägsning av R_3 -skyddgruppen och fraktionell kristallisering kan det erhållna, önskade diastereomeriparet uppdelas och den önskade isomeren kan kopplas till 4-substituerat L-prolin, varvid erhålls föreningar med angiotensinombildande enzym inhiberande aktivitet. Förfarandet är speciellt användbart vid framställning av antihypersentivt fosinopril-natrium.