



SUOMI - FINLAND
(FI)

PATENTTI- JA REKISTERIHALLITUS
PATENT- OCH REGISTERSTYRELSEN



F1000107605B

(12) PATENTTIJULKAISU
PATENTSKRIFT

(10) FI 107605 B

(45) Patenti myönnetty - Patent beviljats

14.09.2001

(51) Kv.lk.7 - Int.kl.7

C07D 207/26

(21) Patentihakemus - Patentansökning

942167

(22) Hakemispäivä - Ansökningsdag

10.05.1994

(24) Alkupäivä - Löpdag

08.09.1993

(41) Tullut julkiseksi - Blivit offentlig

08.07.1994

(86) Kv. hakemus - Int. ansökan

PCT/JP93/01274

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

11.09.1992 JP 4-242887 P

(73) Haltija - Innehavare

1 •Taiho Pharmaceutical Co., Ltd., 1-27, Kanda Nishiki-cho, Chiyoda-ku, Tokyo 101, JAPANI, (JP)

(72) Keksijä - Uppfinnare

1 •Yano,Shingo, 12-13-402, Naka-cho, Hannou-shi, Saitama 357, JAPANI, (JP)

2 •Ohno,Tomoyasu, 244-2-207, Haramachi, Hannou-shi, Saitama 357, JAPANI, (JP)

3 •Ogawa,Kazuo, 1446, Aza Takahata, Aihata, Ishii-cho, Myozai-gun, Tokushima 779-32, JAPANI, (JP)

4 •Shirasaka,Tetsuhiko, 4-31-2, Misugidai, Hannou-shi, Saitama 357, JAPANI, (JP)

(74) Asiamies - Ombud: Berggren Oy Ab

Jaakonkatu 3 A, 00100 Helsinki

(54) Keksinnön nimitys - Uppfinningens benämning

Optisesti aktiivinen 2-[1-(4-t-butyylifenyli)-2-pyrrolidoni-4-yyli]metoksikarbonylibentsoehapon α -fenyylietyyliamidi,

välituote ja menetelmä sen valmistamiseksi

Optiskt aktivt α -fenyletylamid av 2-[1-(4-t-butyylfenyl)-2-pyrrolidon-4-yl]metoxikarbonylibentsoesyra, mellanprodukt och förfarande för framställning av densamma

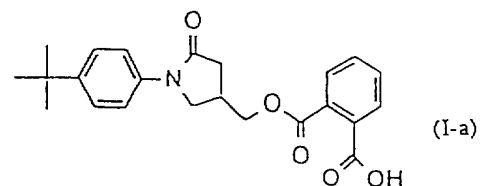
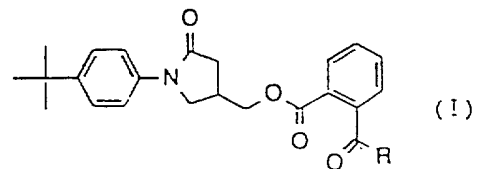
(56) Viitejulkaisut - Anförda publikationer

FI A 935920 (C07D 263/24) (PL 2 § 2 mom 4.virke)

(57) Tiivistelmä - Sammandrag

Optisesti aktiivinen 1-fenylpyrrolidoni-johdos, jolla on yleinen kaava (I), jossa R on jokin optisesti aktiivinen α -fenyylietyyliaminoryhmä, joka voi olla substituoitu; 1-fenylpyrrolidonijohdos, jolla on yleinen kaava (I-a) ja menetelmä näiden kaavojen mukaisten 1-fenylpyrrolidonijohdosten valmistamiseksi.

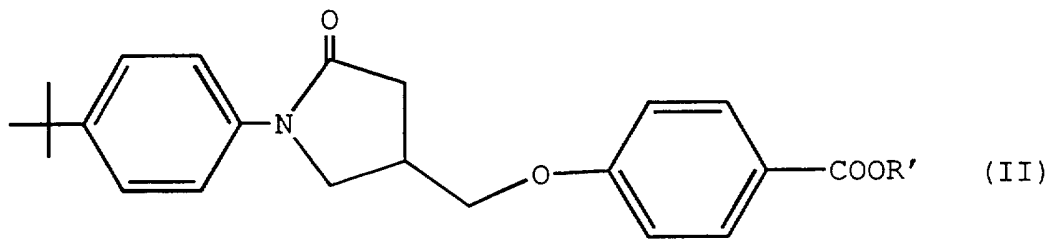
Ett optiskt aktivt 1-fenylpyrrolidonderivat med den allmänna formeln (I), vari R är en optiskt aktivt α -fenyletylaminogrupp, som kan vara substituerad; ett 1-fenylpyrrolidonderivat med den allmänna formeln (I-a) och ett förfarande för framställning av 1-fenylpyrrolidonderivat enligt dessa formlar.



Optisesti aktiivinen 2-[1-(4-t-butyylifenyli)-2-pyrrolidoni-4-yyli]metokskarbo-
nyyllibentsoehapon α -fenyylietyyliamidi, väliaine ja menetelmä sen valmistami-
seksi - Optiskt aktiv α -fenyletylamid av 2-[1-(4-t-butyylfenyl)-2-pyrrolidon-4-yl]-
metoxikarbonylbentsoesyra, mellanprodukt och förfarande för framställning av
 5 **densamma**

Keksinnön ala

- Esillä oleva keksintö koskee uutta optisesti aktiivista 1-fenyylipyrrolidonijohdosta, väliainetta johdoksen valmistamiseksi ja menetelmää johdoksen valmistamiseksi.
- 10 Esillä olevan keksinnön mukaista yhdistettä voidaan käyttää väliainetta valmistettaessa seuraavan kaavan (II) mukaisen yhdisteen optisesti aktiivista muotoa, jota voidaan käyttää hyperlipidemian hoitoaineena ja joka kykenee estämään rasvahapojen synteesiä ja kolesterolin synteesiä,



- 15 jossa R' on vetyatomi tai jokin alempi alkyyliryhmä, kuten alkyyliryhmä, jossa on 1-6 hiiliatomia.

Keksinnön tausta

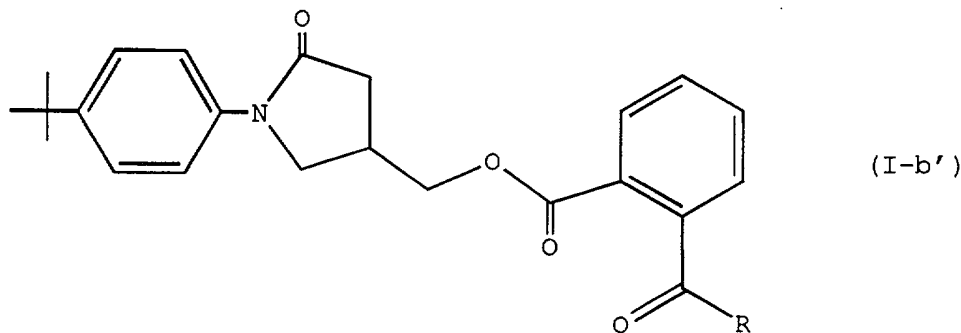
- Kaavan (II) mukaisen yhdisteen erästä optisesti epäaktiivista, raseemista muotoa esitellään japanilaisessa tutkimattomassa patenttijulkaisussa (Kokai) Hei 3-275666
- 20 (eurooppalainen patenttijulkaisu no. 393607), mutta kaavan (II) mukaisen yhdisteen optisesti aktiivisen muodon synteesiä ei ole raportoitu.

Keksinnön sisältö

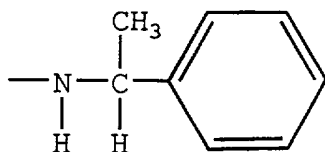
- Tämän keksinnön tekijät tutkivat laajalti menetelmiä kaavan (II) mukaisen yhdisteen optisesti aktiivisen muodon valmistamiseksi ja havaitsivat, että erästä optisesti aktiivista 1-fenyylipyrrolidonijohdosta (diastereomeeri), jota edustaa kaava (I-b')
- 25 joka on uusi yhdiste, jota ei ole esitetty alan kirjallisuudessa, voidaan käyttää väliainetta kaavan (II) mukaisen yhdisteen optisesti aktiivisen muodon valmis-

tuksessa. Kysymyksessä olevat keksijät tekivät tämän keksinnön tämän havainnon pohjalta.

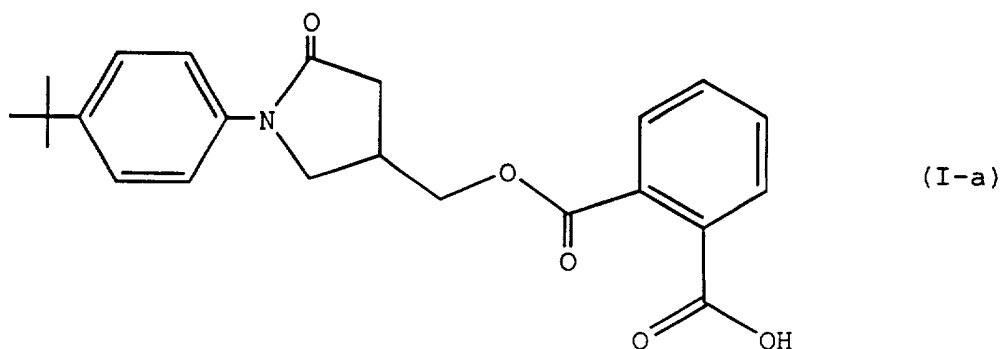
- Näin ollen keksinnön mukaisesti on aikaansaatu 2-[1-(4-t-butyylifenyyl)-2-pyrrolidoni-4-yyli]metoksykarbonyylibentsoehapon α -fenyylieetyyliamidin diastereomeeri, jolla on kaava (I-b')



jossa pyrrolidonirenkaan 4-asetamalla on S-konfiguraatio ja jossa R on optisesti aktiivinen ryhmä, jolla on kaava



- 10 Keksinnön mukaisesti on myös aikaansaatu raseemisen seoksen muodossa oleva 2-[1-(4-t-butyylifenyyl)-2-pyrrolidoni-4-yyli]metoksykarbonyylibentsoehappo, jolla on kaava (I-a)

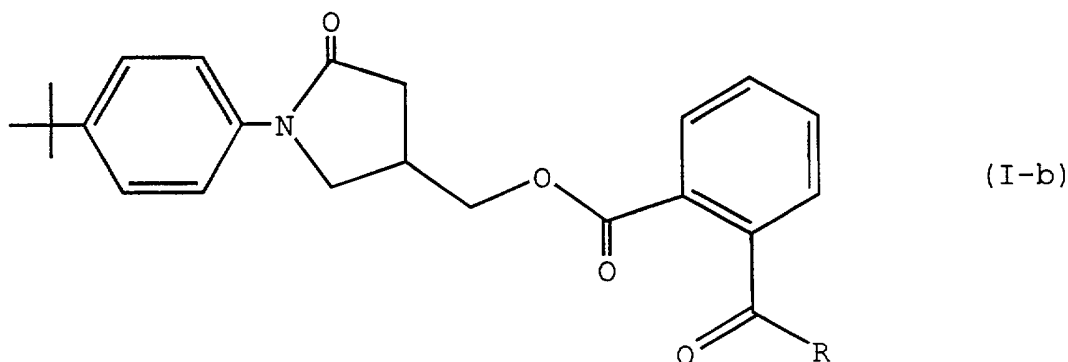


- 15 joka on välituote kaavan (I-b') mukaisen optisesti aktiivisen 1-fenyylipyrrolidoni-johdoksen valmistamiseksi.

Esillä oleva keksintö koskee lisäksi edellä mainitun optisesti aktiivisen, kaavan (I-b') mukaisen 1-fenyylipyrrolidonijohdoksen valmistusmenetelmää, joka käsittää vaiheet:

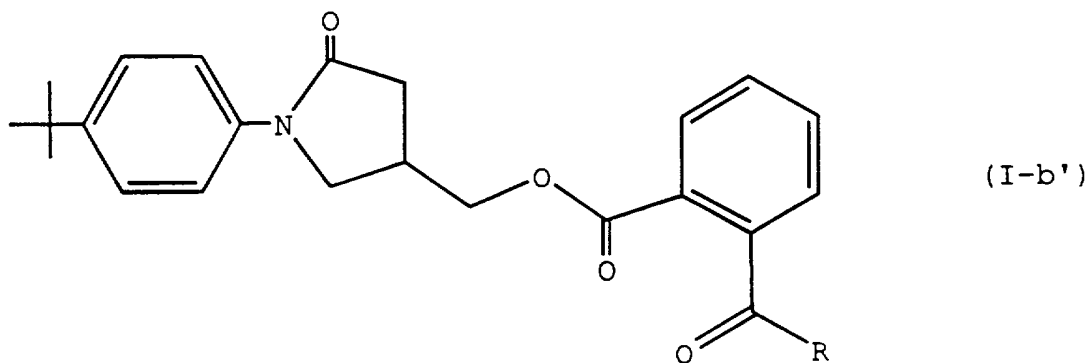
i) edellä mainitun kaavan (I-a) mukaisen raseemisen yhdisteen annetaan reagoida kloorausaineen kanssa liuotteessa, joka ei osallistu reaktioon, yhdisteen muuttamiseksi sen happokloridiksi,

5 ii) vaiheessa i) valmistetun happokloridin annetaan reagoida optisesti aktiivisen α -fenylylietyyliamiinin kanssa emäksisen yhdisteen läsnä ollessa liuotteessa, joka ei osallistu reaktioon, jolloin saadaan kaavan (I-b) mukaisen yhdisteen diastereomeerien seos



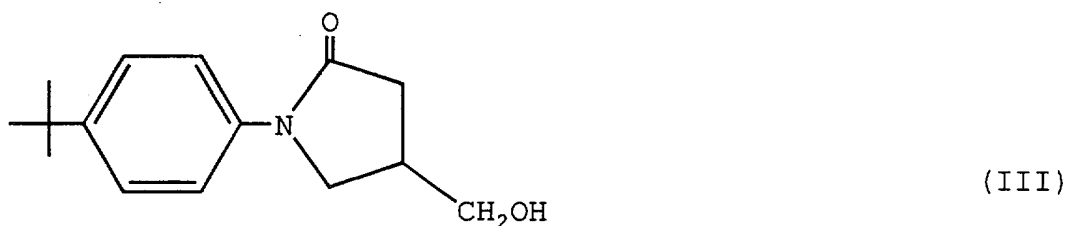
jossa R on kuten edellä määriteltiin, ja

10 iii) suoritetaan vaiheessa ii) saadun diastereomeeriseoksen resoluutio, jolloin saadaan optisesti aktiivinen yhdiste, jolla on kaava (I-b')



jossa R on kuten edellä määriteltiin.

15 Edellä mainittu kaavan (I-a) mukainen yhdiste voidaan valmistaa antamalla raseemisen seoksen, jota edustaa kaava (III)

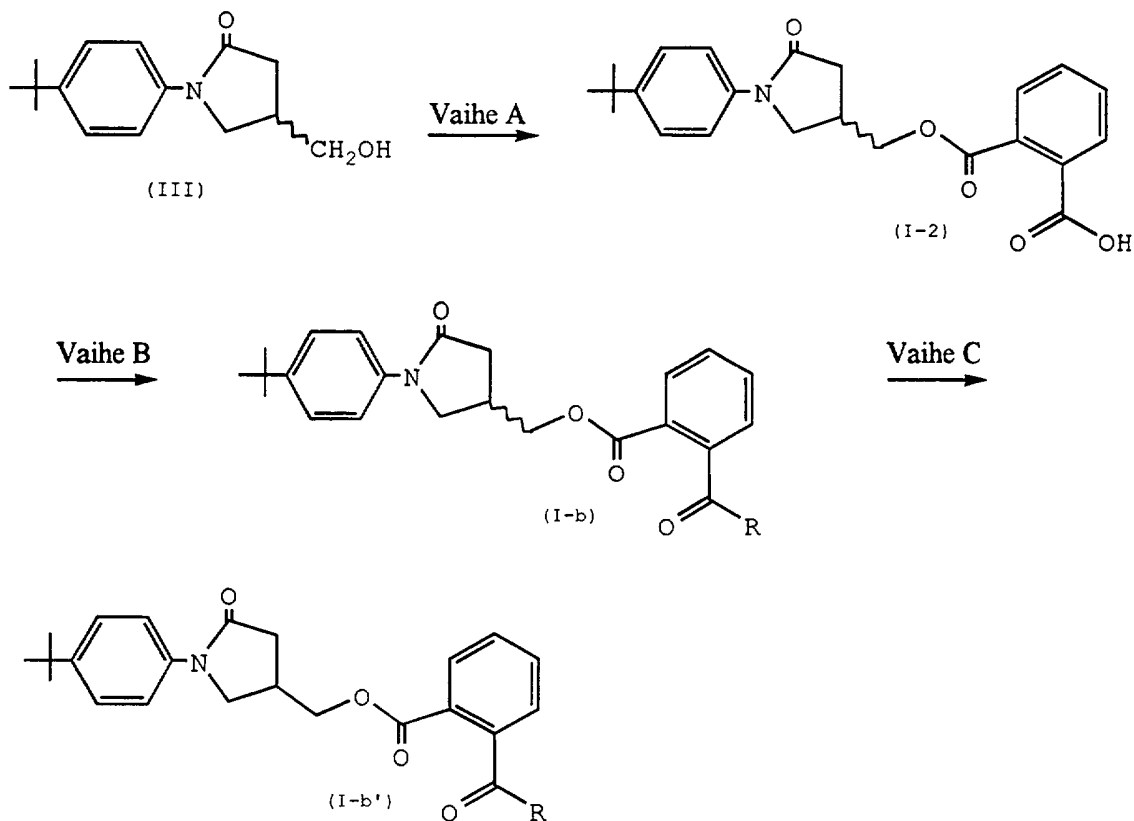


reagoida ftaalihappoanhydridin kanssa esteröintiä varten emäksisen yhdisteen läsnä ollessa liuotteessa, joka ei vaikuta epäedullisesti reaktioon.

5 Kaavan (I-b') mukaiset optisesti aktiiviset 1-fenyylipyrrolidonijohdokset voivat esiintyä kahtena eri optisena isomeerina. Esillä oleva keksintö sisältää jokaisen tällaisen optisesti aktiivisen isomeerin.

10 Keksinnön mukainen kaavan (I-b') optisesti aktiivinen 1-fenyylipyrrolidonijohdos voidaan syntetisoida alla esitetyn reaktiokaavan (i) mukaisesti raseemisen seoksen muodossa olevasta kaavan (III) yhdisteestä kaavan (I-a) yhdisteen kautta, joka on raseemisen seoksen muodossa välituotteena, ja kaavan (I-b) yhdisteen kautta, joka on diastereomeeriseoksen muodossa välituotteena.

Reaktiokaava (i)



Kaavoissa R on kuten edellä määriteltiin.

Reaktiokaavassa (i) vaiheet suoritetaan kuten seuraavassa yksityiskohtaisemmin kuvataan.

Vaihe A

- 5 Tunnetun raseemisen seoksen, jota edustaa kaava (III), annetaan reagoida ftaalihappoanhydridin kanssa (esteröintireaktio) jossakin sopivassa liuotteessa jonkin emäksisen yhdisteen läsnä ollessa, jolloin saadaan kaavan (I-a) mukainen yhdiste.

- 10 Liuotteiden, joita voidaan käyttää reaktiossa, suhteen ei ole erityisrajoituksia, kunhan ne eivät vaikuta haitallisesti reaktioon. Esimerkkejä käyttökelpoisista liuotteista ovat eetterit, kuten dietyylieetteri, tetrahydrofuraani, dioksaani jne., halogenoidut hiilivedyt, kuten dikloorimetaani, kloroformi jne., aromaattiset hiilivedyt, kuten bentseeni, tolueni, ksyleeni jne., amiinit, kuten pyridiini, piperidiini, trietyyliamiini jne., ja aprottiset polaariset liuotteet, kuten N,N-dimetyyliformamidi, N,N-dimetyyliasetamidi, dimetyylisulfoksidi jne. Näitä liuotteita voidaan käyttää yksinään tai
- 15 vähintään kahta niistä voidaan käyttää seoksena.

- Esimerkkejä emäksisestä yhdisteestä ovat orgaaniset emäksiset yhdisteet, kuten tertiäriset amiinit, esimerkiksi trietyyliamiini, pyridiini jne. ja epäorgaaniset emäksiset yhdisteet, kuten natriumhydridi jne. Kun liuotteena käytetään trietyyliamiinia, pyridiiniä tai muuta emäksistä yhdistettä, ne voivat toimia myös emäksisenä yhdisteenä ja sen vuoksi muuta emäksistä yhdistettä ei välttämättä tarvitse käyttää.
- 20

- Koskien esteröintireaktiossa käytettäviä lähtöaineiden määräosuuksia, ftaalihappoanhydridiä käytetään noin 1 - noin 2 moolia ja emäksistä yhdistettä käytetään noin 1 - noin 3 moolia kaavan (III) yhdisteen moolia kohti. Reaktiolämpötila on noin 0 °C:sta liuotteen kiehumispisteeseen, suositeltavimmin noin 0 - noin 80 °C. Reaktioaika on noin 0,5 - noin 48 tuntia, suositeltavimmin noin 2 - noin 24 tuntia.
- 25

Kaavan (I-a) yhdistettä edellä esitetystä reaktiossa valmistetusta reaktioseoksesta käytetään lähtöaineena seuraavassa reaktiovaiheessa eristyksen jälkeen tai ilman sitä.

Vaihe B

- 30 Vaiheessa A valmistetun kaavan (I-a) mukaisen yhdisteen annetaan reagoida jonkin kloorausaineen kanssa (kloorausreaktio) jossakin sopivassa liuotteessa yhdisteen muuttamiseksi tällä tavoin sen happokloridiksi. Happokloridin annetaan sitten rea-

goida optisesti aktiivisen α -fenylylietyyliamiinin kanssa jossakin sopivassa liuotteessa jonkin emäksisen yhdisteen läsnä ollessa, jolloin saadaan kaavan (I-b) mukainen yhdiste diastereomeeriseoksen muodossa.

5 Liuotteiden, joita voidaan käyttää konversiossa happokloridiksi, suhteen ei ole erityisiä rajoituksia, kunhan ne eivät osallistu reaktioon. Käyttökelpoisia liuotteita ovat esimerkiksi halogenoidut hiilivedyt, kuten dikloorimetaani, kloroformi jne., ja aromaattiset hiilivedyt, kuten bentseeni, tolueni, ksyleeni jne. Näitä liuotteita voidaan käyttää yksinään tai vähintään kahta niistä voidaan käyttää seoksena.

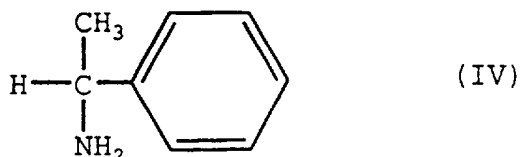
10 Käyttökelpoisia kloorausaineita ovat esimerkiksi tionyylikloridi, fosforipentakloridi jne.

15 Koskien kloorausreaktiossa käytettäviä lähtöaineiden määräosuuksia kloorausainetta käytetään noin 1 - noin 3 moolia kaavan (I-a) mukaisen yhdisteen moolia kohti. Reaktiolämpötila on noin 0 °C:sta liuotteen kiehumispisteeseen, suositeltavimmin noin 10 - noin 80 °C. Reaktioaika on noin 0,5 - 12 tuntia, suositeltavimmin noin 1 - noin 3 tuntia.

Kun kloorausreaktio on saatu päätökseen, liuote yksinään tai liuote ja kloorausaineen ylimäärä haihdutetaan pois, jolloin kaavan (I-a) mukaisen yhdisteen happokloridi voidaan saada talteen kvantitatiivisesti.

20 Seuraavaksi saadun happokloridin annetaan reagoida optisesti aktiivisen α -fenylylietyyliamiinin kanssa (α -fenylylietyyliamiinin liittämisreaktio).

Optisesti aktiivinen α -fenylylietyyliamiini, jota tässä reaktiossa käytetään, on yhdiste, jolla on kaava (IV)



25 käsittäen (S)-(-)- α -fenylylietyyliamiinin ja (R)-(+)- α -fenylylietyyliamiinin. Nämä kaavan (IV) mukaiset yhdisteet, jotka ovat kaikki tunnettuja yhdisteitä, ovat helposti saatavissa tai ne voidaan syntetisoida tunnetuilla menetelmillä.

Liuotteiden, joita voidaan käyttää α -fenylylietyyliamiinin liittämisreaktiossa, suhteen ei ole erityisiä rajoituksia, kunhan ne eivät osallistu reaktioon. Käyttökelpoisia liuotteita ovat esimerkiksi halogenoidut hiilivedyt, kuten dikloorimetaani, kloroformi

jne., ja aproottiset polaariset liuotteet, kuten N,N-dimetyyliformamidi, N,N-dimetyyliasetamidi, dimetyylisulfoksidi jne. Näitä liuotteita voidaan käyttää yksinään tai ainakin kahta niistä voidaan käyttää seoksena.

5 Esimerkkejä emäksisestä yhdisteestä ovat orgaaniset emäksiset yhdisteet, kuten tertiaariset amiinit, esimerkiksi trietyyliamiini, pyridiini jne.

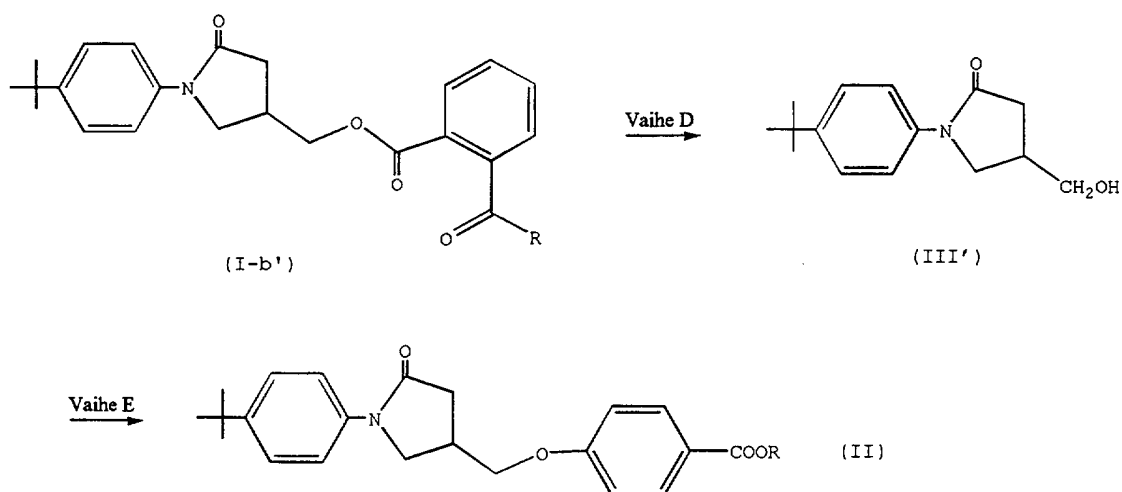
10 Koskien α -fenyylieetyyliamiinin liittämisreaktiossa käytettäviä lähtöaineiden määräosuuksia, optisesti aktiivista α -fenyylieetyyliamiinia käytetään noin 1 - noin 2 moolia ja emäksistä yhdistettä käytetään noin 1 - noin 5 moolia happokloridimoolia kohti. Reaktiolämpötila on noin 0 °C:sta liuotteen kiehumispisteeseen, suositeltavimmin noin 0 - noin 80 °C. Reaktioaika on noin 0,5 - noin 12 tuntia, suositeltavimmin noin 1 - noin 3 tuntia.

Kaavan (I-b) mukainen diastereomeeriseos voidaan helposti eristää ja puhdistaa konventionaalisilla erotusmenetelmillä, kuten silikageelipylväskromatografialla, uuttamalla jne., edellä kuvatussa reaktiossa saadusta seoksesta.

15 Vaihe C

20 Kaavan (I-b') mukainen optisesti aktiivinen yhdiste voidaan valmistaa kaavan (I-b) mukaisesta diastereomeeriseoksesta konventionaalisilla menetelmillä, kuten fraktionaalisella uudelleenkitäytämällä käyttäen jotakin sopivaa liuotetta, esimerkiksi etyyliasettaattia, metanolia, heksaani-etyyliasettaattiseosta, silikageelipylväskromatografialla jne.

Kaavan (II) mukaisen yhdisteen optisesti aktiivinen muoto voidaan syntetisoida tämän keksinnön mukaisesta, kaavan (I-b') yhdisteestä alla esitetyn reaktiokaavan (ii) mukaisesti.

Reaktiokaava (ii)

Edellä olevissa kaavoissa R' ja R ovat kuten edellä määriteltiin.

5 Reaktiokaavassa (ii) vaiheet suoritetaan kuten seuraavassa yksityiskohtaisemmin kuvataan.

Vaihe D

Yhdisteen kaavan (III') mukainen optisesti aktiivinen muoto voidaan valmistaa hydrolysoimalla jonkin alkalisen yhdisteen läsnä ollessa reaktiokaavassa (i) valmistetun yhdisteen (I-b') (+)-muoto tai (-)-muoto.

10 Käyttökelpoisia alkalisia yhdisteitä ovat esimerkiksi alkalimetallihydroksidit, kuten natriumhydroksidi, kaliumhydroksidi jne. Käyttökelpoisia liuotteita ovat esimerkiksi alkoholit, kuten metanoli, etanoli ja isopropanoli, vesi jne.

15 Koskien hydrolyysireaktiossa käytettäviä lähtöaineiden määräosuuksia, alkalista yhdistettä käytetään noin 1 - noin 2 moolia kaavan (I-b') mukaisen yhdisteen moolia kohti.

Reaktiolämpötila on noin 0 °C:sta liuotteen kiehumispisteeseen, suositeltavimmin noin 0 - noin 80 °C. Reaktioaika on noin 0,2 - noin 12 tuntia, suositeltavimmin noin 0,5 - noin 3 tuntia.

Vaihe E

20 Kaavan (II) mukainen optisesti aktiivinen yhdiste voidaan valmistaa vaiheessa D saadusta kaavan (III') mukaisesta yhdisteestä noudattamalla samaa menettelytapaa

kuin japanilaisessa tutkimattomassa patenttijulkaisussa no. Hei 3-275666 (eurooppalainen patenttijulkaisu 393607). Kaavan (II) mukaisen yhdisteen synteessin yksityiskohdat esitetään tuonnempana kuvattavissa esimerkeissä.

5 Kaavan (II) mukaisen yhdisteen (rasemaatin) konventionaalisen valmistusmenetelmän tarkoituksena on tuottaa kaavan (II) mukainen yhdiste suoraan kaavan (III) mukaisesta yhdisteestä (rasemaatista). Toisaalta voidaan yrittää suorittaa kaavan (II) mukaiselle yhdisteelle (rasemaatille) suoraan optinen resoluutio kaavan (II) mukaisen optisesti aktiivisen yhdisteen saamiseksi. On kuitenkin erittäin vaikeata suorittaa optinen resoluutio kaavan (II) mukaiselle yhdisteelle (rasemaatille) käyttämättä
10 esillä olevan keksinnön mukaista tekniikkaa. Sitä vastoin kaavan (II) mukainen optisesti aktiivinen yhdiste voidaan helposti valmistaa kaavan (I-b) yhdisteestä (diastereomeeriseoksesta) keksinnön mukaisen kaavan (I-b') mukaisen optisesti aktiivisen yhdisteen kautta.

Keksinnön vaikutukset

15 Kun esillä olevan keksinnön mukaista optisesti aktiivista kaavan (I-b') mukaista 1-fenyylipyrrolidonijohdosta käytetään välituotteena, kaavan (II) mukainen 4-[1-(4-t-butyylifenyyl)-2-pyrrolidon-4-yyli]metoksibentsoehappo tai sen alempi alkyylies-
teri, jota voidaan käyttää hyperlipidemian hoitoaineena, voidaan valmistaa helposti tunnettua menetelmää käyttäen.

20 Toisin sanoen kaavan (I-b) yhdiste, joka valmistetaan antamalla esillä olevan keksinnön mukaisen välituoteyhdisteen (I-a) reagoida optisesti aktiivisen α -fenyylietyyliamiinin kanssa, voidaan helposti erottaa isomeereiksi ja siten tämän keksinnön mukainen optisesti aktiivinen yhdiste (I-b') voidaan saada helposti talteen. Käyttämällä esillä olevan keksinnön mukaista optisesti aktiivista yhdistettä (I-b') lähtöai-
25 neena voidaan kaavan (II) mukainen 4-[1-(4-t-butyylifenyyl)-2-pyrrolidon-4-yyli]-metoksibentsoehapon optisesti aktiivinen muoto tai sen alempi alkyylies-
teri valmistaa helposti tunnettuja menetelmiä käyttäen.

30 Kaavan (II) mukaisella optisesti aktiivisella yhdisteellä on suurempi absorptiokyky ja suurempi terapeuttinen vaikutus ja sillä on vähemmän sivuvaikutuksia kuin rasemisella muodolla.

Farmakologisin kokein on osoitettu, että esillä olevan keksinnön mukaisesta diastereomeeristä, jolla on kaava (I-b') valmistetulla optisesti aktiivisella yhdisteellä (S)-(+)-4-[1-(4-t-butyylifenyyl)-2-pyrrolidon-4-yyli]metoksibentsoehappo, jolla on kaava (II) (alla olevassa esimerkissä 11 valmistettu (+)-yhdiste), on huomattavasti

- paremmat farmakologiset ominaisuudet kuin (R)-(-)-4-[1-(4-t-butyylifenyyli)-2-pyrrolidon-4-yyli]metoksibentsoehapolla (alla olevassa esimerkissä 10 valmistettu (-)-yhdiste) ja raseemisella 4-[1-(4-t-butyylifenyyli)-2-pyrrolidon-4-yyli]metoksibentsoehapolla (julkaisun EP-393 607 esimerkin 9 (5) mukainen (±)-yhdiste). Näin ollen (+)-yhdisteen veren lipidiä alentava vaikutus (määritetty triglyseridi-, kokonaiskolesteroli- ja fosfolipiditasojen alentumisen perusteella) oli huomattavasti korkeampi kuin (-)-yhdisteen ja (±)-yhdisteen vaikutus, ja lisäksi (+)-yhdiste on hyvin turvallinen (määritettynä myrkyllisyyskokeiden perusteella).

Esimerkit

- 10 Seuraavassa esitetään esimerkkejä esillä olevan keksinnön kuvaamiseksi yksityiskohtaisesti. Esimerkit 1 ja 2 liittyvät keksinnön mukaisen diastereomeerin (I-b') valmistukseen ja esimerkit 4, 7, 9 ja 11 liittyvät keksinnön mukaisen diastereomeerin (I-b') muuttamiseen kaavan (II) mukaisiksi optisesti aktiivisiksi yhdisteiksi.

Esimerkki 1

- 15 **Ftaalihapon mono-[1-(4-t-butyylifenyyli)-2-pyrridon-4-yyli]metyyliesterin (I-a) synteesi**

- 8,3 ml (60 mmol) trietyyliamiinia lisättiin liuokseen, jossa oli 12,35 g (50 mmol) [1-(4-t-butyylifenyyli)-2-pyrridon-4-yyli]metyylialkoholia (III) ja 7,4 g (50 mmol) ftaalihapponanhydridiä dikloorimetaanissa (150 ml), ja seosta refluksoitiin kuumentuen 24 tuntia. Reaktioseos pestiin laimealla kloorivetyhapolla, kuivattiin magnesiumsulfaatilla ja väkevöitiin alipaineessa, jolloin saatiin 19,8 g (kvantitatiivinen saanto) otsikon yhdistettä.

Sulamispiste: 155-157 °C.

- 25 NMR-spektri (CDCl₃) δ: 2,66 (1H, dd, J=16,8, 6,3 Hz), 2,8-3,0 (2H, m), 3,72 (1H, dd, J=9,9, 5,3 Hz), 3,99 (1H, dd, J=9,9, 8,0 Hz), 4,39 (2H, d, J=6,0 Hz), 7,33 (2H, d, J=8,9 Hz), 7,46 (2H, d, J=8,9 Hz), 7,50-7,60 (2H, m), 7,65-7,73 (2H, m), 7,84-7,90 (2H, m).

Massaspektri (FAB) 394 (M⁺-1).

Esimerkki 2

(-)-2-[(S)-1-(4-t-butyylifenyyl)-2-pyrrolidon-4-yyli]metoksikarbonylibentsoehapon (S)- α -fenyylieetyyliamidin (I-b') synteesi

Bentseeniliuosta (100 ml), jossa oli 19,8 g (50 mmol) esimerkissä 1 saatua ftaaliha-
 5 pon mono-[1-(4-t-butyylifenyyl)-2-pyrrolidon-4-yyli]metyyliesteriä ja 7,3 ml
 (0,1 mol) tionyylikloridia, refluksottiin kuumentaen 2 tuntia. Reaktioseos väkevöi-
 tiin alipaineessa ja 100 ml dikloorimetaania lisättiin siihen. Seokseen lisättiin tipoit-
 tain liuos, jossa oli 6,05 g (50 mmol) (S)-(-)- α -fenyylieetyyliamiinia ja 10,4 ml
 (75 mmol) trietyyliamiinia dikloorimetaanissa (50 ml) 10 minuutin kuluessa jäällä
 10 jäädyttäen ja saatua seosta sekoitettiin huoneenlämpötilassa 1,5 tuntia.

Reaktioseos väkevöitiin alipaineessa ja siihen lisättiin 100 ml etyyliasetaattia. Seos
 pestiin laimealla kloorivetyhapolla ja vedellä, kuivattiin magnesiumsulfaatilla ja
 suodatettiin. Suodos väkevöitiin alipaineessa. Jännökselle suoritettiin silikageeli-
 15 pylväskromatografia ja se puhdistettiin kloroformi-etyyliasetattigradienttieluutiolla,
 jolloin saatiin 17,93 g otsikkoyhdisteen diastereomeeriseosta (I-b) öljynä (saanto
 72 %).

Sitten seokseen lisättiin heksaani-etyyliasetattiseosliuote kiteyttämistä varten ja
 uudelleenkiteyttäminen etyyliasetaatista suoritettiin kahdesti. Näin saatiin 5,5 g ot-
 sikkoyhdistettä yhtenä diastereomeerina [>99 % d.e. (diastereomeeriyylimäärä)].

20 Sulamispiste: 184-186 °C.

Ominaiskiertokyky: $[\alpha]_D^{25} = -33,0^\circ$ (c=1,0, CH₂Cl₂)

NMR-spektri (CDCl₃) δ : 1,59 (3H, d, J=6,9 Hz), 2,27-2,41 (1H, m), 2,55-2,71 (2H,
 m), 3,68 (1H, dd, J=10,2, 5,3 Hz), 3,92 (1H, dd, J=10,2, 7,9 Hz), 4,18-4,31 (2H, m),
 5,29 (1H, dq, J=7,9, 7,0 Hz), 6,11 (1H, d, J=7,9 Hz), 7,25-7,88 (13H, m).

25 Massaspektri (EI) 498 (M⁺).

Alkuaineanalyysi: (yhdisteelle C₃₁H₃₄N₂O₄)

	C	H	N
Laskettu	74,67	6,87	5,62
Todettu	74,76	6,94	5,52.

Esimerkki 3**(+)-2-[(R)-1-(4-t-butyylifenylyli)-2-pyrrolidon-4-yyli]metoksikarbonyylibentsoehapon (R)- α -fenyylietyyliamidin (I-b') synteesi**

- 5 Reaktio toteutettiin samalla tavoin kuin esimerkissä 2 paitsi että käytettiin (R)-(+)- α -fenyylietyyliamiinia (S)-(-)- α -fenyylietyyliamiinin sijasta, jolloin saatiin otsikkoyhdisteen diastereomeeriseos (I-b) (saanto 68 %).

Sitten seokseen lisättiin heksaani-etyyliasetatiseosliuote kiteyttämistä varten ja uudelleenkiteyttäminen metanolista suoritettiin kahdesti. Näin saatiin otsikkoyhdiste yhtenä diastereomeerina (>99% d.e.).

- 10 Sulamispiste: 186-187 °C.

Ominaiskiertokyky: $[\alpha]_D^{25} = +32,4^\circ$ (c=1,0, CH₂Cl₂).

NMR-spektri (CDCl₃) δ : 1,59 (3H, d, J=6,9 Hz), 2,27-2,41 (1H, m), 2,55-2,71 (2H, m), 3,68 (1H, dd, J=10,2, 5,3 Hz), 3,92 (1H, dd, J=10,2, 7,9 Hz), 4,18-4,31 (2H, m), 5,29 (1H, dq, J=7,9, 7,0 Hz), 6,11 (1H, d, J=7,9 Hz), 7,25-7,88 (13H, m).

- 15 Massaspektri (EI) 498 (M⁺).

Alkuaineanalyysi: (yhdisteelle C₃₁H₃₄N₂O₄)

	C	H	N
Laskettu	74,67	6,87	5,62
Todettu	74,73	7,06	5,60.

- 20 **Esimerkki 4**

(S)-(-)-[1-(4-t-butyylifenylyli)-2-pyrrolidon-4-yyli]metyylialkoholin (III') synteesi

- 25 Natriumhydroksidin 4-prosenttinen vesiliuos (18 ml) lisättiin tipoitain 60 °C:ssa suspensioon, jossa oli 4,47 g (8,98 mmol) (-)-2-[(S)-1-(4-t-butyylifenylyli)-2-pyrrolidon-4-yyli]metoksikarbonyylibentsoehapon (S)- α -fenyylietyyliamidia (I-b'), joka saatiin esimerkissä 2), 35 ml:ssa etanolia, ja seosta sekoitettiin 30 minuuttia.

Reaktioseos väkevöitiin alipaineessa ja uutettiin eetterillä kahdesti. Uutos pestiin vedellä, laimealla kloorivetyhapolla ja vedellä, kuivattiin magnesiumsulfaatin päällä ja suodatettiin. Suodos väkevöitiin alipaineessa, jolloin saatiin 2,12 g otsikkoyhdistettä [saanto 96 %, >99 % e.e. (enantiomeeriyylimäärä)].

Sulamispiste: 83-84 °C.

Ominaiskiertokyky: $[\alpha]_D^{25} = -10,8^\circ$ (c=1,0, CH₂Cl₂).

Alkuaineanalyysi (yhdisteelle C₁₅H₂₁NO₂)

	C	H	N
5 Laskettu	72,84	8,56	5,66
Todettu	72,91	9,02	5,47.

Esimerkki 5

(R)-(+)-[1-(4-t-butyylifenyli)-2-pyrrolidon-4-yyli]metyylialkoholin (III') synteesi

- 10 Reaktio toteutettiin samalla tavalla kuin esimerkissä 4 paitsi että esimerkissä 3 saatua (+)-2-[(R)-1-(4-t-butyylifenyli)-2-pyrrolidon-4-yyli]metoksikarboxylibentsoehapon (R)- α -fenyylietyyliamidia käytettiin (-)-2-[(S)-1-(4-t-butyylifenyli)-2-pyrrolidon-4-yyli]metoksikarboxylibentsoehapon (S)- α -fenyylietyyliamidin sijasta, jolloin saatiin otsikkoyhdiste (saanto 96 %, >99 % e.e.).

- 15 Sulamispiste: 83-84 °C.

Ominaiskiertokyky: $[\alpha]_D^{25} = +9,9^\circ$ (c=1,0, CH₂Cl₂).

Alkuaineanalyysi (yhdisteelle C₁₅H₂₁NO₂)

	C	H	N
Laskettu	72,84	8,56	5,66
20 Todettu	72,91	8,92	5,50.

Esimerkki 6

(R)-(-)-[1-(4-t-butyylifenyli)-2-pyrrolidon-4-yyli]metyylimetaanisulfonaatin synteesi

- 25 0,83 ml (1,08 mmol) metaanisulfonyylikloridia lisättiin tipoitain jäällä jäähdyttäen liuokseen, jossa oli 2,42 g (9,80 mmol) esimerkissä 5 saatua (R)-(+)-[1-(4-t-butyylifenyli)-2-pyrrolidon-4-yyli]metyylialkoholia (III') ja 1,5 ml (1,08 mmol) trietyyliamiinia dikloorimetaanissa (20 ml), ja seosta sekoitettiin huoneenlämpötilassa 30 minuuttia.

Reaktioseos laimennettiin etyyliasetaatilla, pestiin ammoniumkloridin vesiliuoksella ja natriumkloridin vesiliuoksella, kuivattiin magnesiumsulfaatin päällä ja suodatettiin. Suodos väkevöitiin alipaineessa, jolloin saatiin 3,12 g otsikkoyhdistettä (saanto 98 %).

5 Sulamispiste: 108-109 °C.

Ominaiskiertokyky: $[\alpha]_D^{25} = -1,7^\circ$ (c=1,0, CH₂Cl₂).

Alkuaineanalyysi (yhdisteelle C₁₆H₂₃NO₄S)

	C	H	N
Laskettu	59,05	7,12	4,30
10 Todettu	58,62	7,34	4,44.

Esimerkki 7

(S)-(+)-[1-(4-t-butyylifenyyli)-2-pyrrolidon-4-yyli]metyylimetaanisulfonaatin synteesi

15 Reaktio toteutettiin samalla tavalla kuin esimerkissä 6 paitsi että esimerkissä 4 saatua (S)-(-)-[1-(4-t-butyylifenyyli)-2-pyrrolidon-4-yyli]metyylialkoholia (III') käytettiin (R)-(+)-[1-(4-t-butyylifenyyli)-2-pyrrolidon-4-yyli]metyylialkoholin sijasta, jolloin saatiin otsikkoyhdiste (saanto 99 %).

Sulamispiste: 108-109 °C.

Ominaiskiertokyky: $[\alpha]_D^{25} = +2,0^\circ$ (c=1,0, CH₂Cl₂).

20 Alkuaineanalyysi (yhdisteelle C₁₆H₂₃NO₄S)

	C	H	N
Laskettu	59,05	7,12	4,30
Todettu	58,64	7,38	4,38.

Esimerkki 8

25 **Metyyli-(R)-(-)-4-[1-(4-t-butyylifenyyli)-2-pyrrolidon-4-yyli]metoksibentsoaatin (II) synteesi**

Suspensiota, jossa oli 3,0 g (9,23 mmol) (R)-(-)-[1-(4-t-butyylifenyyli)-2-pyrrolidon-4-yyli]metyylimetaanisulfonaattia, 1,4 g (9,23 mmol) metyyli-p-hydroksibent-

soaattia ja 1,53 g (11,1 mmol) kaliumkarbonaattia 30 ml:ssa N,N-dimetyyliformamidia, sekoitettiin 70 °C:ssa 15 tuntia.

- 5 Reaktioseos väkevöitiin alipaineessa ja uutettiin etyyliasetaatilla. Uutos pestiin vedellä ja natriumkloridin vesiliuoksella, kuivattiin magnesiumsulfaatin päällä ja suodatettiin. Suodos väkevöitiin alipaineessa ja kiteytettiin uudelleen metanolista, jolloin saatiin 2,68 g otsikkoyhdistettä (saanto 72 %, >99 % e.e.).

Sulamispiste: 126-128 °C.

Ominaiskiertokyky: $[\alpha]_D^{25} = -18,1^\circ$ (c=1,0, CH₂Cl₂).

Massaspektri (FAB) 382 (M⁺1).

- 10 Alkuaineanalyysi: (yhdisteelle C₂₃H₂₇NO₄)

	C	H	N
Laskettu	72,42	7,13	3,67
Todettu	72,49	7,30	3,64.

Esimerkki 9

- 15 **Metyyli-(S)-(+)-4-[1-(4-t-butyylifenyyl)-2-pyrrolidon-4-yyli]metoksibentsoaatin (II) synteesi**

- 20 Reaktio toteutettiin samalla tavoin kuin esimerkissä 8 paitsi että esimerkissä 7 saatua (S)-(+)-[1-(4-t-butyylifenyyl)-2-pyrrolidon-4-yyli]metyylimetaanisulfonaattia käytettiin (R)-(-)-[1-(4-t-butyylifenyyl)-2-pyrrolidon-4-yyli]metyylimetaanisulfonaatin sijasta, jolloin saatiin otsikkoyhdiste (saanto 67 %, >99 % e.e.).

Sulamispiste: 130-131 °C.

Ominaiskiertokyky: $[\alpha]_D^{25} = +16,4^\circ$ (c=1,0, CH₂Cl₂).

Massaspektri (FAB) 382 (M⁺+1).

Alkuaineanalyysi (yhdisteelle C₂₃H₂₇NO₄)

- 25
- | | C | H | N |
|----------|-------|------|-------|
| Laskettu | 72,42 | 7,13 | 3,67 |
| Todettu | 72,49 | 7,39 | 3,70. |

Esimerkki 10**(R)-(-)-4-[1-(4-t-butyylifenyyl)-2-pyrrolidon-4-yyli]metoksibentsoehapon (II) synteesi**

5,7 ml 8-prosenttista natriumhydroksidin vesiliuosta lisättiin tipoitain 60 °C:ssa suspensioon, jossa oli 2,18 g (5,72 mmol) esimerkissä 8 saatua metyyli-(R)-(-)-4-[1-(4-t-butyylifenyyl)-2-pyrrolidon-4-yyli]metoksibentsoaattia 55 ml:ssa etanolia, ja seosta sekoitettiin 16 tuntia.

Reaktioseos väkevöitiin alipaineessa ja siihen lisättiin laimeaa kloorivetyhappoa ja saostuneet kiteet otettiin talteen suodattamalla. Näin saatiin 2,04 g otsikkoyhdistettä (saanto 97 %, >99 %, e.e.).

Sulamispiste: 247-248 °C.

Ominaiskiertokyky: $[\alpha]_D^{25} = -27,9^\circ$ (c=1,0, DMF)

Massaspektri (FAB) 366 ($M^+ - 1$).

Alkuaineanalyysi (yhdisteelle $C_{22}H_{25}NO_4$)

15	C	H	N
Laskettu	71,91	6,86	3,81
Todettu	71,92	6,94	3,65

Esimerkki 11**(S)-(+)-4-[1-(4-t-butyylifenyyl)-2-pyrrolidon-4-yyli]metoksibentsoehapon (II) synteesi**

Reaktio toteutettiin samalla tavoin kuin esimerkissä 10 paitsi että esimerkissä 9 saatua metyyli-(S)-(+)-4-[1-(4-t-butyylifenyyl)-2-pyrrolidon-4-yyli]metoksibentsoaattia käytettiin metyyli-(R)-(-)-4-[1-(4-t-butyylifenyyl)-2-pyrrolidon-4-yyli]metoksibentsoaatin sijasta, jolloin saatiin otsikkoyhdiste (saanto 98 %, >99 % e.e.).

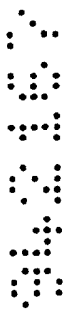
Sulamispiste: 247-248 °C.

Ominaiskiertokyky: $[\alpha]_D^{25} = +27,0^\circ$ (c=1,0, DMF)

Massaspektri (FAB) 366 ($M^+ - 1$).

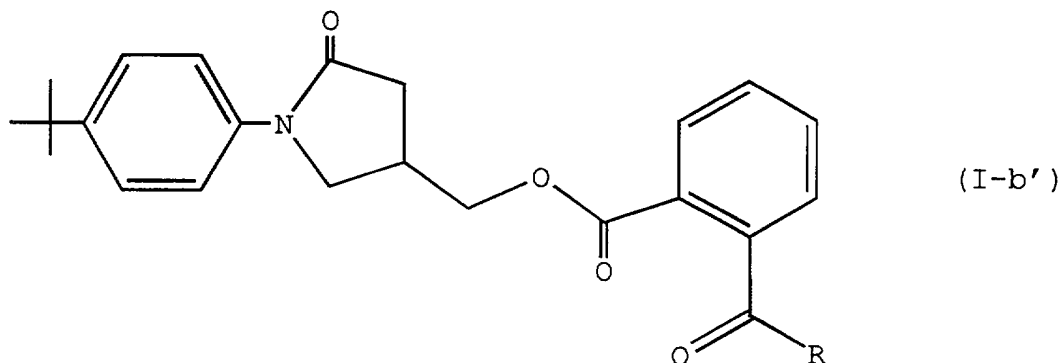
Alkuaineanalyysi (yhdisteelle $C_{22}H_{25}NO_4$)

	C	H	N
Laskettu	71,91	6,86	3,81
Todettu	71,76	6,93	3,60.

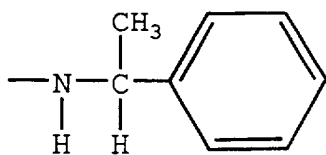


Patenttivaatimukset

1. 2-[1-(4-t-butyylifenyyl)-2-pyrrolidoni-4-yyli]metoksykarbonyylibentsoehapon α -fenyylieetyyliamidin diastereomeeri, jolla on kaava (I-b')



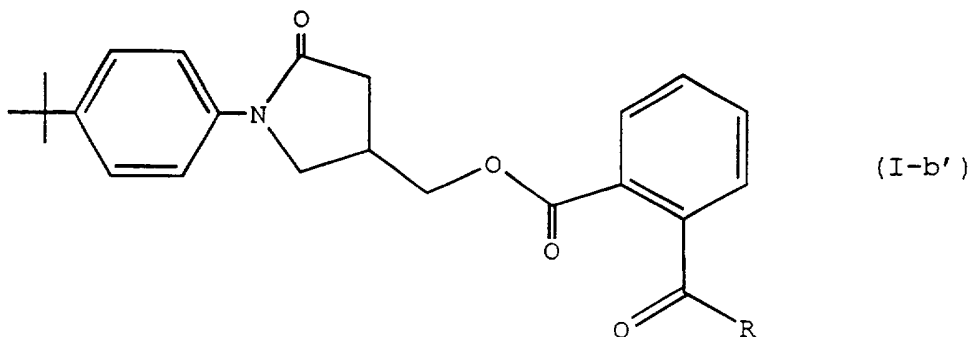
5 jossa pyrrolidonirenkaan 4-asetalla on S-konfiguraatio ja jossa R on optisesti aktiivinen ryhmä, jolla on kaava



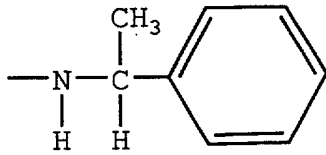
2. Patenttivaatimuksen 1 mukainen diastereomeeri, tunnettu siitä, että se on (-)-2-[(S)-1-(4-t-butyylifenyyl)-2-pyrrolidoni-4-yyli]metoksykarbonyylibentsoehapon (S)- α -fenyylieetyyliamidi.

10

3. Menetelmä 2-[1-(4-t-butyylifenyyl)-2-pyrrolidoni-4-yyli]metoksykarbonyylibentsoehapon α -fenyylieetyyliamidin diastereomeerin valmistamiseksi, jolla on kaava (I-b')

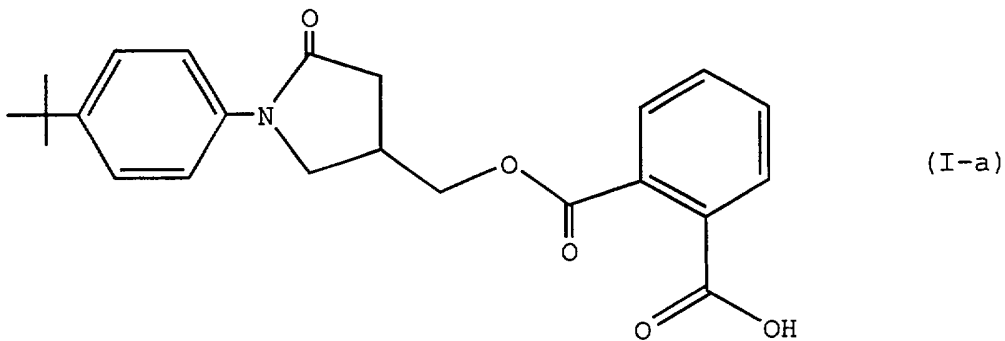


15 jossa pyrrolidonirenkaan 4-asetalla on S-konfiguraatio ja jossa R on optisesti aktiivinen ryhmä, jolla on kaava



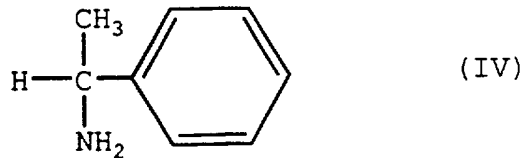
tunnettu siitä, että menetelmä käsittää vaiheet:

i) raseemisen seoksen muodossa oleva yhdiste, jolla on kaava (I-a)

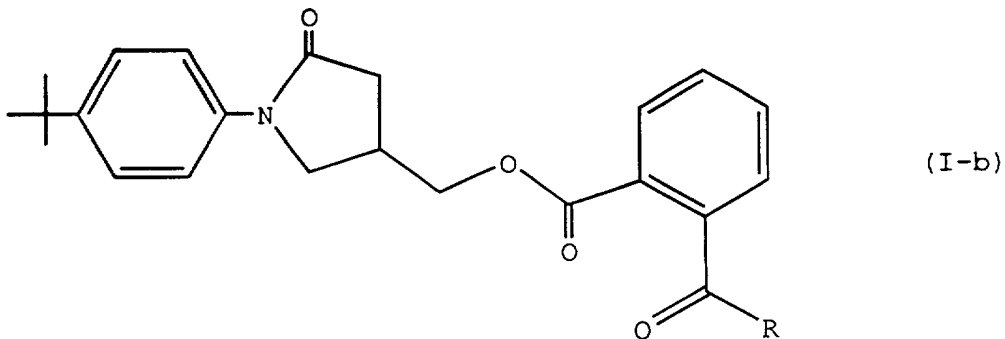


5 saatetaan reagoimaan kloorausaineen kanssa yhdisteen muuttamiseksi vastaavaksi happokloridiksi,

ii) vaiheessa i) valmistettu happokloridi saatetaan reagoimaan optisesti aktiivisen α -fenylylietyyliamiinin kanssa, jolla on kaava (IV)



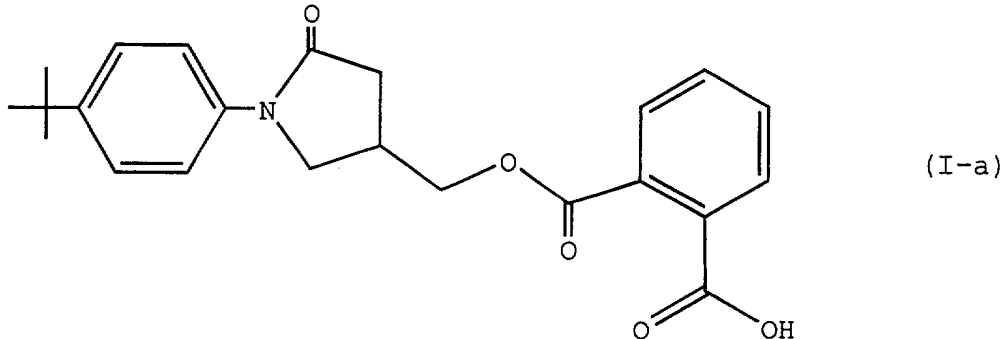
10 jolloin saadaan kaavan (I-b) mukaisen yhdisteen diastereomeerien seos



jossa R tarkoittaa samaa kuin edellä, ja

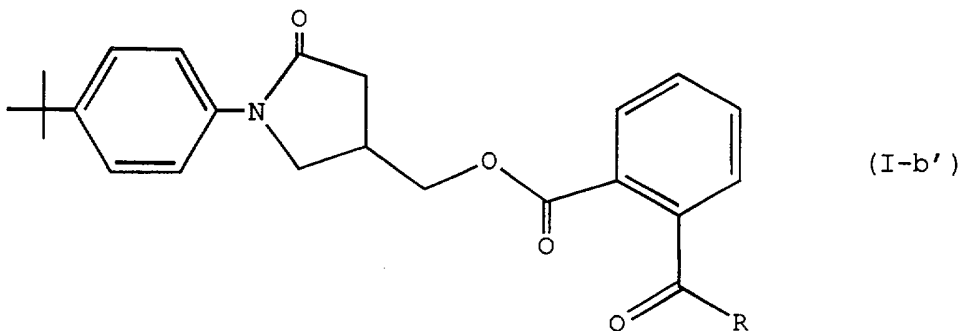
iii) suoritetaan vaiheessa ii) saadun diastereomeeriseoksen resoluutio, jolloin saadaan kaavan (I-b') mukainen optisesti aktiivinen yhdiste.

4. Raseemisen seoksen muodossa oleva 2-[1-(4-t-butyylifenyyl)-2-pyrrolidoni-4-yyli]metoksikarbonylibentsoehappo, jolla on kaava (I-a)

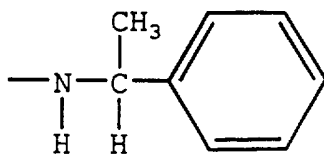


Patentkrav

- 5 1. Diastereomer av α -fenyletylamid av 2-[1-(4-t-butyylfenyl)-2-pyrrolidon-4-yl]-metoxikarbonylibensoesyra med formeln (I-b')



vari 4-positionen i pyrrolidonringen har S-konfiguration och vari R är en optiskt aktiv grupp med formeln



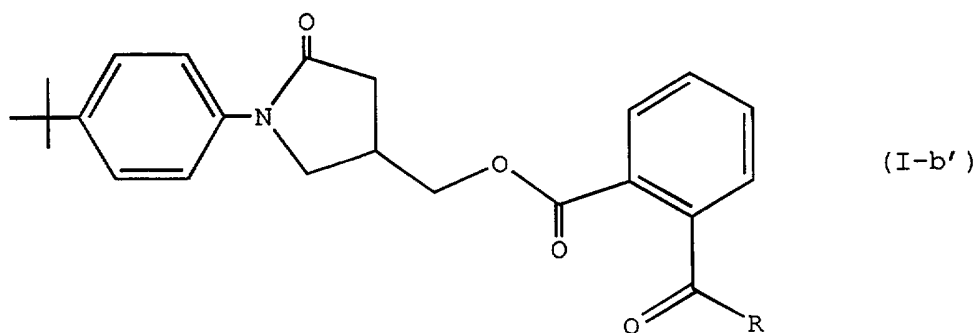
10

2. Diastereomer enligt patentkrav 1, kännetecknad av att den är (S)- α -fenyletylamid av (-)-2-[(S)-1-(4-t-butyylfenyl)-2-pyrrolidon-4-yl]metoxikarbonylibensoesyra.

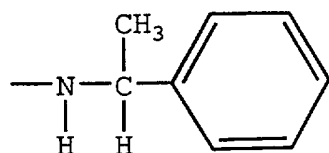
3. Förfarande för framställning av en diastereomer av α -fenyletylamid av 2-[1-(4-t-butyylfenyl)-2-pyrrolidon-4-yl]metoxikarbonylibensoesyra med formeln (I-b')

15

21

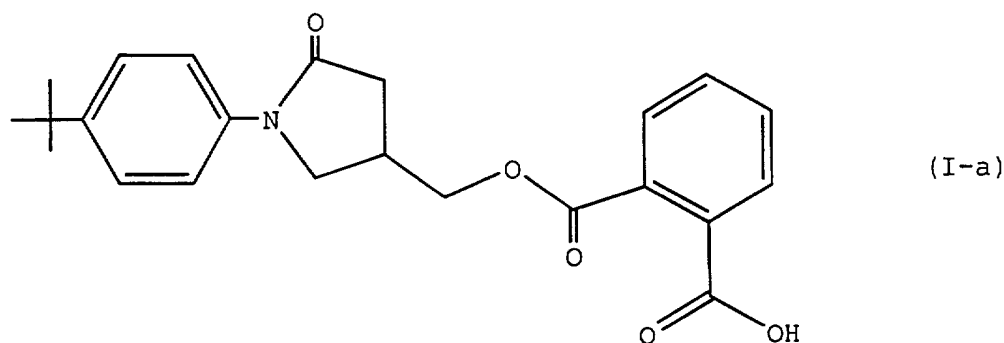


vari 4-positionen i pyrrolidonringen har S-konfiguration och vari R är en optiskt aktiv grupp med formeln



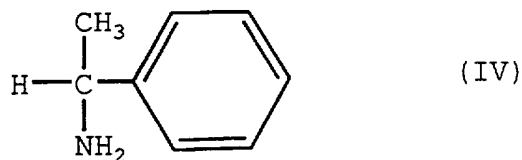
5 **kännetecknat** av att förfarandet omfattar stegen:

i) omsättning av en förening med formeln (I-a) i form av en racemisk blandning



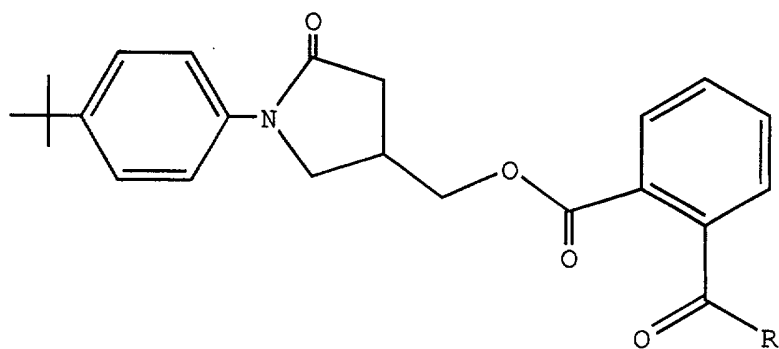
med ett kloreringsmedel för överföring av föreningen till motsvarande syraklorid,

10 ii) omsättning av den i steg i) framställda syrakloriden med en optiskt aktiv α -fenyletylamin med formeln (IV)



varvid man erhåller en diastereomerblandning av en förening med formeln (I-b)

22

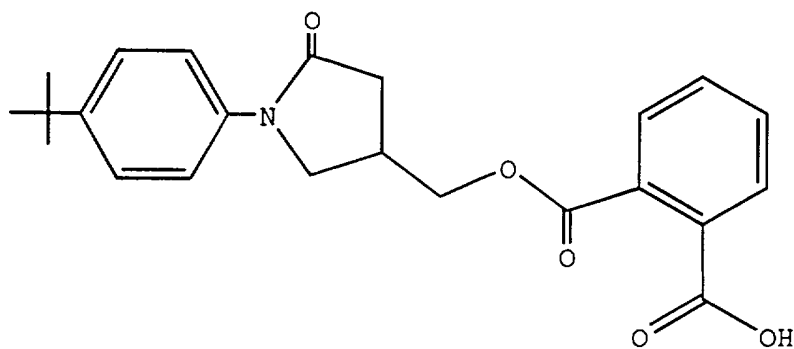


(I-b)

vari R har ovan angiven betydelse, och

iii) utföring av uppdelning av den i steg ii) erhållna diastereomerblandningen, varvid man erhåller en optiskt aktiv förening med formeln (I-b').

- 5 4. 2-[1-(4-t-butylfenyl)-2-pyrrolidon-4-yl]metoxikarbonylbensoesyra med formeln (I-a) i form av en racemisk blandning



(I-a)

