(19) SUOMI - FINLAND
(FI)

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

(10) **FI 945705 A7**

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

(21) Patenttihakemus - Patentansökan - Patent application 945705

(51) Kansainvälinen patenttiluokitus - Internationell patentklassifikation - International patent classification
C07C 43/18

(22) Tekemispäivä - Ingivningsdag - Filing date **02.12.1994**

(23) Saapumispäivä - Ankomstdag - Reception date **02.12.1994**

(41) Tullut julkiseksi - Blivit offentlig - Available to the public **03.06.1996**

(43) Julkaisupäivä - Publiceringsdag - Publication date **13.06.2019**

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

07.12.1993 US 163060 03.10.1994 US 317140

(71) Hakija - Sökande - Applicant

1 • **Eli Lilly and Company,** Lilly Corporate Center, INDIANAPOLIS, IN 46285, AMERIKAN YHDYSVALLAT, (US)

(72) Keksijä - Uppfinnare - Inventor

1 • **Faul, Margaret Mary,** USA, AMERIKAN YHDYSVALLAT, (US)
2 • **Heath, Jr., William Francis,** Fishers, IN 46038, AMERIKAN YHDYSVALLAT, (US)
3 • **Jirousek, Michael Robert,** Indianapolis, IN 46236, AMERIKAN YHDYSVALLAT, (US)
4 • **McDonald, John Hampton III,** Carmel, IN 46032, AMERIKAN YHDYSVALLAT, (US)
5 • **Rito, Christopher John,** Mooresville, IN 46158, AMERIKAN YHDYSVALLAT, (US)
6 • **Winneroski, Jr., Leonard Larry,** USA, AMERIKAN YHDYSVALLAT, (US)

(74) Asiamies - Ombud - Agent

Kolster Oy Ab, Salmisaarenaukio 1, 00180 Helsinki

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

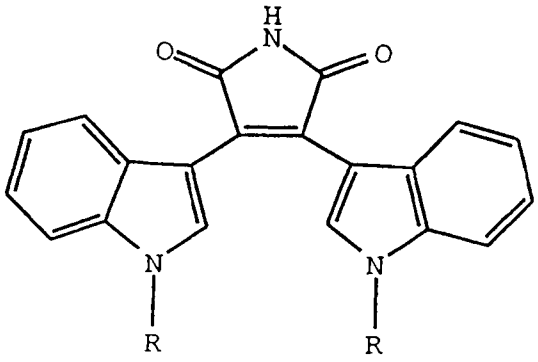
Bisindolyylimaleimidien parannettu synteesi

Förbättrad syntes av bisindolylmaleimider

Bisindolyylimaleimidien parannettu synteesi

Antagonisti, jolla on sekä kinaasiselektiivisyys proteiinikinaasia C (PKC) kohtaan että PKC-isotsyymiselektiivisyys, on terapeuttisesti mahdollisesti käyttökelpoinen farmakologinen aine. Hartenstein, J. H. et al., "perspectives in Medicinal Chemistry", 99 - 118 (1993), VCH Publishers, New York. Tällainen proteiinikinaasin C antagonisti olisi käyttökelpoinen hoidettaessa sairauksiloja, joihin PKC liittyy. Lester, D.S. et al., "Protein Kinase C: Current concepts and Future Perspectives", Ellis Horwood New York (1992). Spesifisiä proteiinikinaasin C isotsyymejä on liitetty syöpään (Ahmed et al., Mol. Pharma., 43, 858 - 886 (1993)), keskushermoston sairauksiin, kuten Alzheimerin tautiin (Demaerschalck et al., Biochem. Biophys. Acta. 1181, 214 - 218 (1993)), sydän- ja verisuonisairauteen (Natarajan et al., Mol. Cell. Endo., 101, 59 - 66 (1994)) ja diabeettisiin komplikaatioihin (King et al., Proc. Nat. Acad. Sciences (USA), 88:22, 11059 - 11063 (1992).

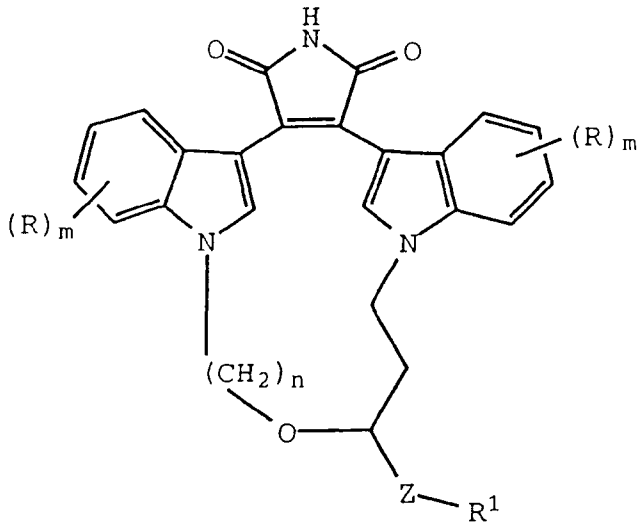
Bisindolyylimalimidit, joilla on kaava:



on hiljattain tunnustettu PKC-selektiivisiksi aineiksi ja ne ovat lupaavia terapeuttisia aineita PKC:hen yhdistettyjen sairauksien hoitamiseksi. Bit et al., J. Med. Chem. 36:21 (1993). Wikinson S. E., et al., Biochem J., 299, 335 (1993). Toullec, D. et al., J. Biol. Chem., 266, 15771

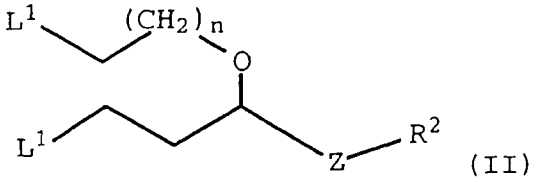
(1991); Davis, P. D. et al., J. Med. Chem., 35, 177 (1992).

Ryhmällä yhdisteitä, jotka ovat voimakkaita ja tehokkaita PKC:n inhibiittoreita, on kaava (I):



(I)

Nämä yhdisteet valmistetaan suorittamalla kytkentäreaktio bisindolyylimaleimidille liitäntäosan kanssa, jolla on kaava (II):

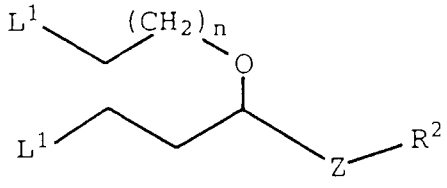


(II)

jolloin muodostuu N-N-liittynyt bisindolyylimaleimidi.

Tämä keksintö tarjoaa kaavan (II) mukaiset uudet yhdisteet ja näiden yhdisteiden stereoselektiivisen synteesin. Edullisissa olosuhteissa yhdisteet valmistetaan suurella saannolla ja käyttämättä kalliita kromatografisia erotuksia. Synteesi on erityisen edullinen, koska se edelleen tarjoaa kaavan (I) mukaisten yhdisteiden stereoselektiivisen valmistustavan.

Keksintö tarjoaa yhdisteet, joilla on kaava:



(II)

jossa:

R^2 on N_3, NH:n suojaryhmä, amiinin suojaryhmä tai hydroksin suojaryhmä;

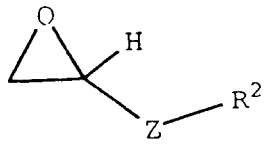
L^1 on toisista riippumatta poistuva ryhmä;

Z on $-(CH_2)_n-$ ja

n on toisista riippumatta 1, 2 tai 3.

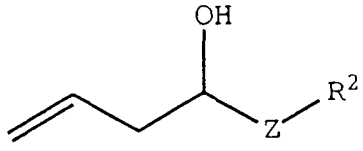
Keksintö tarjoaa edelleen näiden yhdisteiden stereoselektiivisen valmistusmenetelmän, jossa:

(a) yhdiste, jolla on kaava (III):



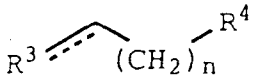
(III)

alkyloidaan litiumasetylidillä, ceriumasetylidillä tai metalliorgaanisella vinyylireagenssilla, joka on valittu ryhmästä, jonka muodostavat vinyylikupraatti, vinyylialumiini, vinyylitina, vinyylilitium ja vinyyli-Grignard; jolloin muodostuu yhdiste, jolla on kaava (IV):

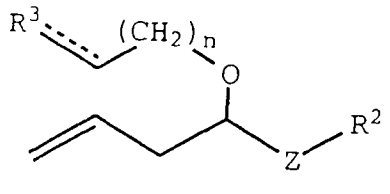


(IV);

(b) kaavan (IV) mukainen yhdiste saatetaan reagoimaan yhdisteen kanssa, jolla on kaava:



jossa R^3 on halogeeni, suojattu hydroksi tai se on yhdistyneenä viereisen hiilen kanssa, jolloin muodostuu olefiini; R^4 on kloori, bromi tai jodi; jolloin muodostuu yhdiste, jolla on kaava (V)

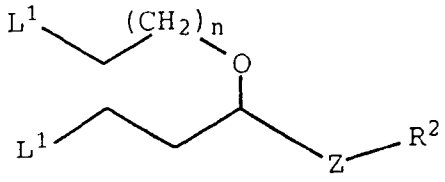


(V);

(c) kaavan (V) mukainen yhdiste muutetaan kaavan (II) mukaiseksi yhdisteeksi.

Yhdiste (II) on käyttökelpoinen kaavan (I) mukaisten yhdisteiden valmistuksessa, jotka ovat tehokkaita PKC-inhibiittoreita.

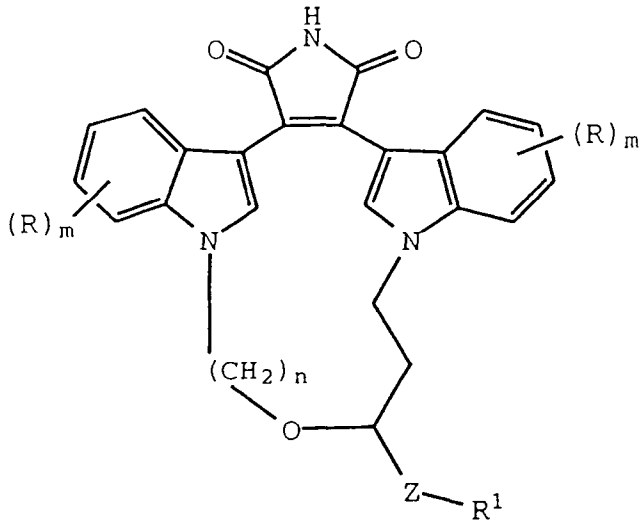
Kuten edellä on mainittu, keksintö tarjoaa uuden synteesin yhdisteen valmistamiseksi, jolla on kaava (II):



(II)

Kaavan II mukaiset yhdisteet ovat erityisen edullisia, kun L^1 ja L^1 ovat samat ja merkitsevät mesyyliä tai jodia, n on 1 ja R^2 on -O-trityyli tai -O-mono- tai dimetoksitrityyli.

Yhdiste II on käyttökelpoinen yhdisteiden valmistuksessa, joilla on kaava I:



(I)

jossa:

Z on $-(CH_2)_n-$;

R on toisista riippumatta vety, halogeeni, C_{1-4}-alkyyli, hydroksi, C_{1-4}-alkoksi, halogeenialkyyli, nitro, NR^5R^6 tai $-NHCO-(C_{1-4}$-alkyyli);

R^1 on C_{1-4}-alkyyli, C_{1-4}-alkoksi, $(CH_2)_m$-aryyli, $(CH_2)_m$-aryylioksi, hydroksi, karboksi, $-COO-(C_{1-4}$-alkyyli), $-COO((CH_2)_m$-aryyli), $-CO-(C_{1-4}$-alkyyli), $-NR^5R^6$, $-(NR^5R^6)(OR^5)$, $-NH-(CH_2)_m$-aryyli, $-NH-(CH_2)_m$-pyridyyli, $-CONH-((CH_2)_m$-aryyli), $-CONH-(C_{1-4}$-alkyyli), $-NHCO-(C_{1-4}$-alkyyli), $-NHCO-(CH_2)_m$-aryyli, $-OCONH-(C_{1-4}$-alkyyli), $-OCONH-(CH_2)_m$-aryyli, -NHCOO-(alkyyli), -NHCOO-(bentsyyli), $-NHSO_2(C_{1-4}$-alkyyli), $-NHSO_2-(CH_2)_m$-aryyli, -CN, -SH, $-S(C_{1-4}$-alkyyli), -S-(aryyli), $-SO_2(NR^5R^6)$, $-SO_2-(C_{1-4}$-alkyyli) tai $-SO-(C_{1-4}$-alkyyli);

R^5 ja R^6 merkitsevät toisistaan riippumatta vetyä, metyyliä, fenyyliä, bentsyyliä tai yhdistyneenä typpeen, johon ne ovat sitoutuneet, ne muodostavat tyydyttyneen tai tyydyttymättömän 5- tai 6-jäsenisen renkaan; ja

m on toisista riippumatta 0, 1, 2 tai 3.

Edullisimpia kaavan I mukaisia yhdisteitä ovat yhdisteet, joissa R on vety; R^1 on NR^5R^6; n on 1; m on 1; ja R^5 ja R^6 merkitsevät metyyliä.

PKC-inhibiittoreina kaavan I mukaiset yhdisteet ovat käyttökelpoisia hoidettaessa tiloja, joiden patologiassa proteiinikinaasi C on osoittautunut merkitykselliseksi, kuten iskemiaa, tulehdusta, keskushermoston häiriöitä, sydän- ja verisuonisairautta, dermatologista sairautta, syöpää ja erityisesti sokeritautia.

Termi "halogeeni" tässä käytettynä tarkoittaa fluoria, klooria, bromia tai jodia.

Termi "C_{1-4}-alkyyli" tarkoittaa syklistä, haarautumatonta tai haarautunutta alkyyliryhmää, jossa on 1 - 4 hiiliatomia, kuten metyyliä, etyyliä, n-propyyliä, isopropyyliä, syklopropyyliä, n-butyyliä, isobutyyliä, sec-butyyliä, t-butyyliä ja niiden kaltaisia. Halogeenialkyyli on yksi tällainen alkyyli, joka on substituoitu yhdellä tai useammalla halogeeniatomilla, edullisesti 1 - 3 halogeeniatomilla. Esimerkki halogeenialkyylistä on trifluorimetyyli. C_{1-4}-alkoksi on C_{1-4}-alkyyliryhmä, joka on kovalenttisesti sitoutunut -O-sidoksella.

Termi "aryyli" tarkoittaa substituoitua tai substituoimatonta fenyyliä tai naftyyliä. Aryyli voi olla mahdollisesti substituoitu yhdellä tai kahdella ryhmällä, jotka on valittu toisistaan riippumatta ryhmästä, jonka muodostavat hydroksi, karboksi, C_{1-4}-alkoksi, C_{1-4}-alkyyli, halogeenialkyyli, nitro, $-NR^5R^6$, $-NHCO-(C_{1-4}$-alkyyli), -NHCO-(bentsyyli), -NHCO-(fenyyli), SH, $S-(C_{1-4}$-alkyyli), $-OCO-(C_{1-4}$-alkyyli), $-SO_2(NR^5R^6)$, $-SO_2-(C_{1-4}$-alkyyli), $-SO_2-$(fenyyli) ja halogeeni. Termi aryylioksi on yksi tällainen aryyli, joka on kovalenttisesti sitoutunut -O-sidoksella. Termi $(CH_2)_m$-aryyli on edullisesti bentsyyli tai fenyyli.

Alan ammattimies ymmärtää termin "poistuva ryhmä" selityksessä käytettynä. Yleensä poistuva ryhmä on mikä tahansa ryhmä tai atomi, joka lisää sen atomin elektrofiilisyyttä, johon se on kiinnittynyt syrjäyttämistä varten.

Edullisia poistuvia ryhmiä ovat triflaatti, mesylaatti, tosylaatti, imidaatti, kloridi, bromidi ja jodidi.

Termi "hydroksin suojaryhmä" selityksessä käytettynä viittaa hydroksiryhmän eetteri- tai esterijohdannaisten ryhmään, jota tavallisesti käytetään hydroksiryhmän salpaamiseen tai suojaamiseen samalla aikaa, kun toteutetaan reaktiot yhdisteen muilla funktionaalisilla ryhmillä. Käytettävän hydroksin suojaryhmän tyyppi ei ole ratkaiseva, kunhan derivatisoitu hydroksiryhmä on stabiili seuraavan reaktion (seuraavien reaktioiden) olosuhteita vastaan ja se voidaan poistaa sopivassa vaiheessa hajottamatta molekyylin loppuosaa. T. W. Greene ja P. Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis, John Wiley and Sons, New York, N. Y., 1991, esittävät luettelon tavallisesti käytetyistä suojaryhmistä. Edullisia hydroksin suojaryhmiä ovat tert-butyylidifenyylisilyylioksi (TBDPS), tert-butyylidimetyylisilyylioksi (TBDMS), trifenyylimetyyli (trityyli), mono- tai dimetoksitrityyli tai alkyyli- tai aryyliesteri. Tähän liittyvä termi on "suojattu hydroksi", joka viittaa hydroksin suojaryhmään.

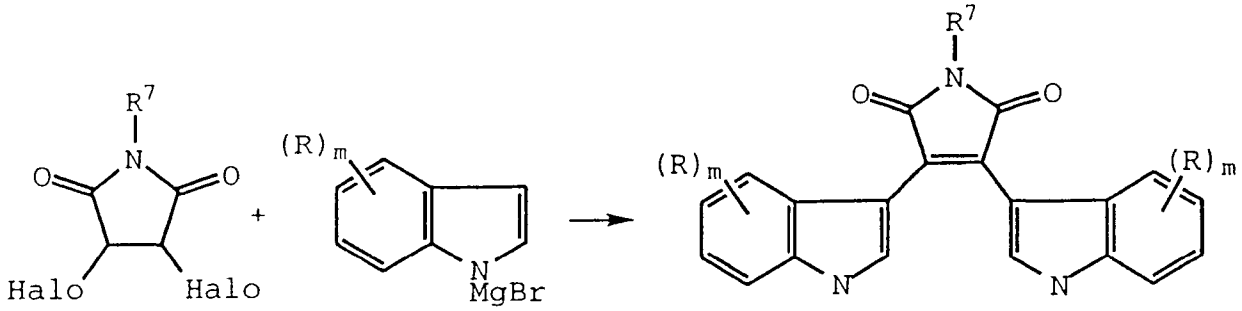
Termi "aminon suojaryhmä" selityksessä käytettynä viittaa aminoryhmän substituentteihin, joita tavallisesti käytetään aminofunktionaalisuuden salpaamiseksi tai suojaamiseksi samalla aikaa, kun yhdisteen muut funktionaaliset ryhmät saatetaan reagoimaan. Käytettävän aminon suojaryhmän tyyppi ei ole ratkaiseva, kunhan derivatisoitu aminoryhmä on stabiili seuraavan reaktion (seuraavien reaktioiden) olosuhteita vastaan ja se voidaan poistaa sopivassa vaiheessa hajottamatta molekyylin loppuosaa. T. W. Greene ja P. Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis, kappale 7, esittävät luettelon tavallisesti käytetyistä suojaryhmistä. Katso myös J. W. Barton, Protective Groups in Organic Chemistry, kappale 2. Edullisia aminon suojaryhmiä ovat t-butoksikarbonyyli, ftalimidi, syklinen alkyyli ja bentsyylioksikarbonyyli. Tähän liittyvä termi

"suojattu amino" määritellään aminoryhmänä, joka on substituoitu aminon suojaryhmällä, kuten edellä on määritelty.

Termi "-NH:n suojaryhmät" selityksessä käytettynä viittaa sellaisten aminon suojaryhmien alaryhmään, joita tavallisesti käytetään -NH-funktionaalisuuden salpaamiseen tai suojaamiseen samalla aikaa, kun yhdisteen muut funktionaaliset ryhmät saatetaan reagoimaan. Käytettävän suojaryhmän tyyppi ei ole ratkaiseva, kunhan derivatisoitu aminoryhmä on stabiili seuraavan reaktion (seuraavien reaktioiden) olosuhteita vastaan ja se voidaan poistaa sopivassa vaiheessa hajottamatta molekyylin loppuosaa. T. W. Greene ja P. Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis, kappale 7, sivut 362 - 385, esittävät luettelon tavallisesti käytetyistä suojaryhmistä. Edullisia -NH:n suojaryhmiä ovat karbamaatti, amidi, alkyyli- tai aryylisulfonamidi. Tähän liittyvä termi "suojattu -NH" määritellään ryhmänä, joka on substituoitu -NH:n suojaryhmällä, kuten on määritelty.

Kaavan I mukaisten makrosyklien synteesi toteutetaan seuraavasti:

Kaavio 1



(VI) (VII) (VIII)

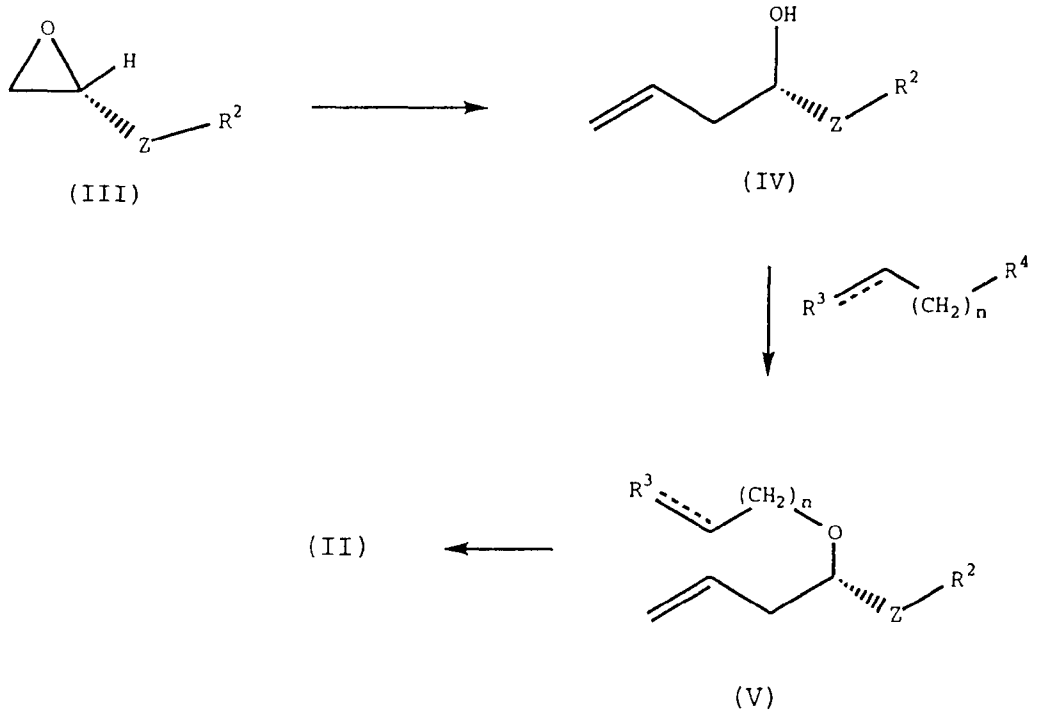
Edellä esitetyssä kaaviossa R^7 on metyyli tai vety. R ja m ovat samat kuin edellä on määritelty. Kaaviossa 1 valaistuun reaktioon viitataan usein Grignard-reaktiona. Reaktion ovat yleisesti kuvanneet Brenner et al., Tetra-

hedron, 44, 2887 - 2892 (1988). Yleensä kaavion 1 reaktio toteutetaan inertissä liuottimessa, kuten bentseenissä, tolueenissa, tetrahydrofuraanissa tai eetterissä, lämpötilassa, joka on huoneenlämpötilasta reaktioseoksen refluksointilämpötilaan. Yhdiste (VII) valmistetaan edullisesti in situ indolista ja alkyylimagnesiumhalogenidista, kuten etyylimagnesiumbromidista tai etyylimagnesiumjodidista alalla tunnetulla tavalla.

Merkittävimmin kaaviossa 1 kuvattu reaktio riippuu liuotinolosuhteista. Kun kaavion 1 reaktio toteutetaan tolueenin, THF:n ja eetterin liuotinsysteemissä, saadaan yhdiste VIII yli 80 prosentin saannolla ja yli 95 prosentin puhtaudella. Tuote saostetaan reaktioseoksesta ammoniumkloridilla, NH_4Cl:lla.

Kaavan (I) mukaisten makrosyklien liitäntäosa valmistetaan kaavion 2 mukaisesti.

Kaavio 2

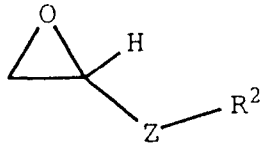


(III) (IV) (II) (V)

Z, R^2, R^3, R^4 ja n ovat samat kuin edellä on määritelty. Kaaviossa 2 esitetään makrosyklin liitäntäosan stereose-

lektiivinen synteesi. S-enantiomeeriä on valaistu edellä; alan ammattimies kuitenkin ymmärtää, että toinen enantiomeeri tai enantiomeerien seos voitaisiin valmistaa analogisella tavalla.

Epoksidin, yhdisteen (III), alueselektiivinen avaaminen toteutetaan alkyloimalla kaavan (III) mukainen yhdiste:



(III)

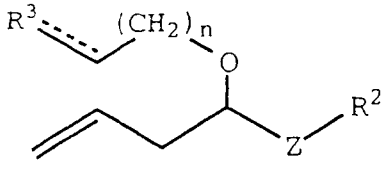
litiumasetylidillä, ceriumasetylidillä tai metalliorgaanisella reagenssilla, joka on valittu ryhmästä, jonka muodostavat vinyylikupraatti, vinyylialumiini, vinyylitina, vinyylilitium ja vinyyli-Grignard. Metalliorgaaninen vinyylireagenssi on edullisesti yhdiste, jolla on kaava: vinyyli-MgBr, vinyyli-MgCl, vinyyli-Li, vinyyli(tienyyli)-$Cu(CN)Li_2$, vinyyli(tientyyli)Cu(CN)LiMgBr tai litiumasetyleeni:EDTA-kompleksi.

Epoksidin (III) ja metalliorgaanisen yhdisteen välinen reaktio tapahtuu alalla ymmärretyissä olosuhteissa. Vinyyli-Grignardin ja epoksidin välinen reaktio katalyyttisen kupraatin läsnä ollessa on kuvattu julkaisuissa Tius M. A. et al., J. Am. Chem. Soc. 108(5): 1035 - 1039 (1986) ja DeCampshuda A. et a., Syntesis-Stuttgart (4), 309 - 312 (1986). Samalla tavalla julkaisussa Gillet J. P. et al., Synthesis-Stuttgart (5), 355 - 360 (1986) kuvataan vinyylilitiumreagenssin käyttö Lewis-hapon läsnä ollessa epoksidin avaamiseksi; Lipshutz B. H., et al., Tetrahedron Lett. 29(8): 893 - 896 (1988), kuvaavat korkeamman kertaluvun kupraatteja vinyyliepoksidien avaamiseksi; Behling J. R., Tetrahedron Lett. 30(1): 27 - 30 (1989) kuvaavat stannyyli- tai vinyylitinareagensseja, jotka ovat käyttökelpoisia epoksidin avaamiseksi; Alexakis A. et al., Tetrahedron 45(19): 6197 - 6202 (1989), esittävät vinyylialu-

minaatin käytön epoksidin avaamiseksi; ja epoksidin litiumasetylidipelkistys on esitetty julkaisussa Synthesis, 139 - 141 (1987). Kun reaktio toteutetaan käyttäen litiumasetylidiä tai ceriumasetylidiä, on tarpeen suorittaa lisäpelkistys H_2/Lindlar-katalyytillä, jolloin muodostuu allyyli, yhdiste IV.

Reaktio toteutetaan edullisesti käyttäen vinyyli-MgBr:a tai -MgCl:a katalyyttisen kupraatin, kuten CuI:n tai CuBr:n, läsnä ollessa. Reaktio toteutetaan inertissä liuottimessa lämpötilassa, joka on noin -80 °C:sta reaktioseoksen refluksointilämpötilaan; edullisesti lämpötila on -20 °C - 30 °C. Reaktiolla saadaan yhdiste (IV), joka voidaan edelleen saattaa reagoimaan ilman puhdistusta.

Yhdiste IV alkyloidaan tai allyloidaan alalla ymmärretyissä olosuhteissa alkoholin liittämiseksi alkyyli- tai allyylihalogenidiin, jolloin muodostuu eetteri, yhdiste (V):



(V).

Reaktio tunnetaan yleisesti Williamson-synteesinä. Reaktio käsittää alkoksidi-ionin nukleofiilisen substituution halogenidi-ionin (R^4) kanssa. Alkoksidi-ioni muodostetaan edullisesti niin, että läsnä on emäs, kuten NaOH, KOH tai NaH, aproottisessa liuottimessa, kuten DMSO:ssa, THF:ssa, DMF:ssa, eetterissä tai tolueenissa.

Yhdiste (V) muutetaan yhdisteeksi (II) alalla ymmärretyillä menetelmillä. Esimerkiksi kun R^3 on olefiini, kuten $=CR^8R^9$, jossa R^8 ja R^9 merkitsevät toisistaan riippumatta vetyä, aryyliä tai C_{1-4}-alkyyliä, yhdiste (V) muutetaan otsonidiksi käsittelemällä otsonilla alhaisissa lämpötiloissa. Sen jälkeen otsonidi pelkistetään $NaBH_4$:llä, $LiAlH_4$:llä, BH_3:llä tai katalyyttisella hydrauksella käyttäen H_2-ylimäärää, jolloin muodostuu hydroksiryhmä. Hydrok-

si voidaan helposti muuttaa poistuvaksi ryhmäksi L^1. Esimerkiksi poistuva mesyyliryhmä valmistetaan saattamalla hydroksi reagoimaan metaanisulfonyylikloridin kanssa trietyyliamiinissa. Vaihtoehtoisesti vapaa hydroksi muutetaan poistuvaksi jodidi- tai bromidiryhmäksi käyttäen esimerkiksi CBr_4:a trifenyylifosfiinissa.

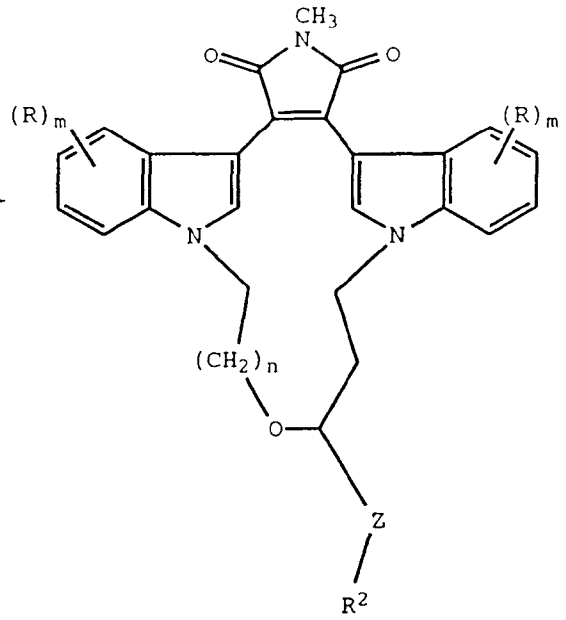
Alan ammattimies ymmärtää, että kaavion 2 reaktio on erityisen edullinen, kun R^4 on $=CH_2$. Molemmat kaksoissidokset voidaan muuttaa otsonidiksi ja pelkistää samanaikaisesti, jolloin muodostuu dioli, joka muutetaan helposti yhdisteeksi (II), jossa molemmat L^1-ryhmät merkitsevät samaa poistuvaa ryhmää.

Yhdisteen (II) valmistus kuvatulla tavalla on edullinen keino yhdisteen (II) valmistamiseksi suurella saannolla. Menetelmä on tehokas ja sopiva suurelle mittakaavalle. Synteesi on erityisen edullinen, kun R^2 on suojattu hydroksi, erityisesti O-trityyli. Kun R^2 on O-trityyli, yhdiste II voidaan kiteyttää reaktioseoksesta välttäen näin kalliit kromatografiset vaiheet. Kun R^2 on TBDPS tai muu suojaryhmä, kiteytys ja puhdistus ovat vaikeampia ja kalliimpia. Kyky valmistaa kiteinen yhdiste suurella saannolla ja puhtaudella ilman kalliita kromatografisia vaiheita on selvästi edullinen muihin yhdisteen (II) syntetisoimiskeinoihin nähden.

Yhdiste (II) liitetään yhdisteeseen (VIII) kuten kaaviossa 3 on kuvattu.

Kaavio 3

II + VIII →



(XIII)

Kaaviossa 3 esitetty reaktio toteutetaan millä tahansa N-substituoitujen indolien valmistamiseksi tunnetulla menetelmällä. Tämä reaktio käsittää tavallisesti suunnilleen ekvimolaariset määrät kahta reagenssia, vaikka muut suhteet, erityisesti suhteet, joissa alkylointireagenssia on ylimäärin, ovat toimivia. Reaktio toteutetaan parhaiten polaarisessa aproottisessa liuottimessa käyttäen alkalimetallisuolaa tai muita tällaisia alkylointiolosuhteita, kuten alalla ymmärretään. Kun poistuva ryhmä on bromi tai kloori, voidaan lisätä katalyyttinen määrä jodidisuolaa, kuten kaliumjodidia, reaktion nopeuttamiseksi. Reaktio-olosuhteet käsittävät mm. seuraavaa: kaliumheksametyylidisilatsidi dimetyyliformamidissa tai tetrahydrofuraanissa, natriumhydridi dimetyyliformamidissa.

Reaktio toteutetaan edullisesti hitaalla cesiumkarbonaatin käänteislisäyksellä joko asetonitriilissä, dimetyyliformamidissa (DMF) tai tetrahydrofuraanissa (THF). Hidas käänteislisäys käsittää yhdisteen (VIII) ja alkylointiaineen (II) seoksen yhdistämisen emäksen kanssa

nopeudella, joka on noin 0,1 ml/tunti - noin 2,0 ml/tunti. Kunkin reagenssin pitoisuus seoksessa on noin 1,5 molaarisesta noin 0,001 molaariseen. Hitaalla lisäyksellä aikaansaadaan reaktioastiaan reagenssien pitoisuus, joka on noin 0,01 molaarisesta 1,5 molaariseen. Alan ammattimies ymmärtää, että suuremmalla lisäysnopeudella reaktiossa voitaisiin käyttää pienempää reagenssien pitoisuutta. Samalla tavalla hitaammalla lisäysnopeudella reaktiossa voitaisiin käyttää suurempaa reagenssien pitoisuutta. Yhdistettä lisätään edullisesti noin nopeudella 0,14 ml/tunti yhdisteen ja alkylointiaineen 0,37 molaarisuutena. On edullista, että Cs_2CO_3:a lisätään ylimäärin - edullisimmin Cs_2CO_3:n 4:1-suhteessa alkylointiaineeseen. Edullisia polaarisia aproottisia liuottimia ovat asetonitriili, dimetyyliformamidi (DMF), asetoni, dimetyylisulfoksidi (DMSO), dioksaani, dietyleeniglykolimetyylieetteri (diglyymi), tetrahydrofuraani (THF) tai muut polaariset aproottiset liuottimet, joihin reagenssit liukenevat. Reaktio toteutetaan lämpötiloissa, jotka vaihtelevat noin 0 °C:sta refluksointilämpötilaan.

Alan ammattimies ymmärtää, että yhdisteen ja alkylointiaineen seoksen suhde ei ole ratkaiseva. On kuitenkin edullista, että reagensseja sekoitetaan suhteessa 0,5 - 3 ekvivalenttia toisiinsa nähden. Edullisimmin reagenssit sekoitetaan suhteessa 1:1. Yhdisteen pitoisuus liuottavassa liuottimessa on kyllästystilasta noin 0,01 M:n pitoisuuteen.

Yhdiste (XIII) muutetaan kaavan I mukaiseksi yhdisteeksi vastaavan anhydridin kautta alalla tunnetulla alkalisella hydrolyysillä. Alkalinen hydrolyysi käsittää yhdisteen (XIII) saattamisen reagoimaan emäksen, kuten natriumhydroksidin tai kaliumhydroksidin, kanssa C_{1-4}-alkoholissa (edullisesti etanolissa), DMSO:ssa/vedessä, dioksaanissa/vedessä tai asetonitriilissä/vedessä lämpötilassa, joka vaihtelee noin 25 °C:sta edullisesti noin ref-

luksointilämpötilaan. Reagenssien pitoisuus ei ole ratkaiseva.

Anhydridi muutetaan kaavan I mukaiseksi maleimidiksi ammonolyysillä. Ammonolyysi käsittää anhydridin saattamisen reagoimaan heksametyylidisilatsaaniylimäärän tai ammoniumsuolan (ammoniumasetaatin, -bromidin tai -kloridin) ja C_{1-4}-alkoholin (edullisesti metanolin) kanssa polaarisessa aproottisessa liuottimessa, kuten DMF:ssa, huoneenlämpötilassa. Heksametyylidisilatsaani tai ammoniumsuola saatetaan edullisesti reagoimaan suhteessa, joka on yli noin 5:1 ekvivalenttia anhydridiä.

R^2:n muuttaminen halutuksi R^1-ryhmäksi toteutetaan menetelmillä, joita alalla tunnetaan amiinin tai hydroksin suojauksen poistoon. Esimerkiksi kun R^2 on -O-trityyli, yhdiste detrityloidaan HCl-kaasulla metyleenikloridissa. Muodostunut hydroksi tai amiini voidaan sitten muuttaa erilaisiksi R^1-substituutioiksi tavanomaisissa olosuhteissa. Esimerkiksi kun R^2 on hydroksi, R^2 muutetaan mesylaatiksi MS_2O:lla ja pyridiinillä THF:ssa ja seuraavaksi se muutetaan dimetyyliamiiniksi tai muuksi amiinisubstituutioksi.

Kuten edellä on mainittu, tämä menetelmä on käyttökelpoinen valmistettaessa kaavan I mukaisia yhdisteitä. Kaavan I mukaiset yhdisteet ovat PKC-inhibiittoreita ja käyttökelpoisia hoidettaessa sairauksia, joihin PKC liittyy. Kaavan I mukaiset yhdisteet inhiboivat PKC:tä IC_{50}-arvon ollessa alle 100 µm. Lisäksi yhdisteet inhiboivat selektiivisesti ß-1- ja ß-2-PKC-isotsyymejä ja niiden IC_{50}-arvo suhteessa näihin isotsyymeihin on alle 10 µm. Annettava yhdisteen määrä on määrä, joka pystyy inhiboimaan PKC-aktiivisuutta nisäkkäissä. Tämän keksinnön mukaisen yhdisteen annettava nimenomainen annos määräytyy tietenkin riippuen kyseessä olevista tapaukseen liittyvistä olosuhteista, joihin kuuluu annettava yhdiste, antotavasta, hoidettavasta kyseessä olevasta tilasta ja saman-

kaltaisista seikoista. Kaavan I mukaiset yhdisteet voidaan antaa eri tavoilla, joihin kuuluvat mm. oraaliset, rektaaliset, ihon läpi vaikuttavat, ihonalaiset, paikalliset, laskimonsisäiset, lihaksensisäiset tai nenänsisäiset tavat. Kaikissa indikaatioissa tavallinen vuorokausiannos sisältää noin 0,01 mg/kg - noin 20 mg/kg tämän keksinnön mukaista aktiivista yhdistettä. Edulliset vuorokausiannokset ovat noin 0,05 - noin 10 mg/kg, ihanteellisesti noin 0,1 - noin 5 mg/kg. Paikallista antamista varten tavallinen annostus on kuitenkin noin 1 - noin 500 µg yhdistettä sairaan kudoksen cm^2:ä kohti. Yhdisteen levitettävä määrä vaihtelee edullisesti noin 30:stä noin 300 µg/cm^2:iin, edullisemmin noin 50:stä noin 200 µg/cm^2:iin ja edullisimmin noin 60:stä noin 100 µg/cm^2:iin.

Seuraavat esimerkit ja valmistukset on esitetty ainoastaan keksinnön valaisemiseksi edelleen. Keksinnön piirin ei tulkita koostuvan vain seuraavista esimerkeistä. Seuraavissa esimerkeissä ja valmistuksissa sulamispiste, ydinmagneettiset resonanssispektrit, massaspektrit, korkeapainenestekromatografia silikageeliä käyttäen, N,N-dimetyyliformamidi, palladium puuhiilellä, tetrahydrofuraani ja etyyliasetaatti on lyhennetty merkinnöiksi M.Pt., NMR, MS, HPLC, DMF, Pd/C, THF ja vastaavasti EtOAc. Termit "NMR" ja "MS" osoittavat, että spektri vastasi toivottua rakennetta.

Valmistus 1

Dikloori-N-metyylimaleimidi

3 l:n kolmikaulaiseen kolviin, joka oli varustettu magneettisekoitussauvalla, digitaalisella termoelementtilämpömittarilla, typpihuuhdonnalla ja kiinteällä lisäyssuppilolla, lisättiin 450 g (269,5 mol) dikloorimaleiinihappoanhydridiä, 191 g (282,8 mol) metyleeniamiinivetykloridia ja 1,6 l etikkahappoa. Sen jälkeen reaktioseos jäähdytettiin 10 °C:seen ja lisättiin 160 g NaOMe:a kiinteästä lisäyssuppilosta 1 tunnin aikana pitäen lämpötila

välillä 10 - 12 °C. Reaktioseoksen annettiin sekoittua huoneenlämpötilassa 42 tuntia (24 tuntia riittää), sitten kuumennettiin 100 °C:seen 3 tunniksi. HPLC-analyysi tässä vaiheessa osoitti, että kaikki lähtöaine oli kadonnut. Reaktioseos jäähdytettiin huoneenlämpötilaan ja lisättiin 2 l vettä. Sen jälkeen seos jäähdytettiin 3 - 10 °C:seen 1 tunniksi ja suodatettiin 4 °C:ssa. Sen jälkeen kiinteä aine huuhdottiin 2 l:lla kylmää deionisoitua vettä. Vaaleankeltaista kiinteää ainetta kuivattiin ilmauunissa yön yli, jolloin saatiin 360 g:n (75 %:n) saanto otsikon yhdistettä.

Valmistus 2

(S)-trityyliglysidoli

Trityylikloridia (2866 g, 10,3 mol) liuotettiin 7 l:aan CH_2Cl_2:a käyttäen N_2:ä suojakaasuna. Lisättiin trietyyliamiinia (1189 g, 1638 ml, 11,8 mol) ja sitten lisättiin (R)-(-)-glysidolia (795,0 g, 10,6 mol) käyttäen 1 l:aa CH_2Cl_2:a huuhteluna. Reaktioliuosta kuumennettiin palautusjäähdyttäen varovasti (42 °C) 3 - 4 tuntia. Reaktioseos jäähdytettiin huoneenlämpötilaan ja sitten lisättiin 3 l suolaliuosta. Orgaaninen kerros kuivattiin (600 g Na_2SO_4:a) ja haihdutettiin tyhjössä, jolloin saatiin otsikon yhdiste öljynä, joka uudelleenkiteytettiin etanolista, jolloin saatiin 2354 g (70 %) otsikon yhdistettä kiinteänä aineena.

Valmistus 3

2,3-bis-(1H-indol-3-yyli)-N-metyylimaleimidi

Indolia (157,4 g, 1,343 mol, 2,2 ekv.), tolueenia (2,28 l) ja THF:a (412 ml) lisättiin 12 l:n reaktiokolviin, joka oli varustettu mekaanisella sekoittimella, termoelementti/Hastelloy-koettimella, lämpötilakontrollerilla, kuumennusvaipalla, jäähdyttimellä, 500 ml:n lisäyssuppilolla ja typentuloaukolla. Väritöntä liuosta sekoitettiin lyhyen aikaa ympäristön lämpötilassa käyttäen typpeä suojakaasuna.

Lisäyssuppiloon pantiin 3,0 M EtMgBr-liuosta Et_2O:ssä (452 ml, 1,36 mol, 2,2 ekv.) ja se lisättiin tipoittain 30 minuutin aikana indoliliuokseen, jona aikana havaittiin eksotermia 53 °C:seen. Vaaleanvihreä liuos kuumennettiin 60 °C:seen ja pidettiin siinä 1 tunti.

Valmistettiin dikloori-N-metyylimaleimidin (110,0 g, 0,611 mol, 1,0 ekv.) liuos tolueenissa (578 ml) ja se lisättiin virtana reaktioseokseen 5 - 10 minuutin aikana, jona aikana esiintyi eksotermia 67 °C:seen ja muodostui tumma heterogeeninen seos. Seos kuumennettiin varovasti refluksointilämpötilaan (88 °C) ja pidettiin siinä yön yli, kunnes reaktio oli HPLC:n mukaan mennyt loppuun.

Reaktioseos jäähdytettiin 20 - 30 °C:seen. Lisättiin kylläistä ammoniumkloridiliuosta (1,76 l) aluksi tipoittain, kunnes eksotermia 35 - 40 °C:seen oli lakannut, jossa vaiheessa tumma heterogeeninen seos muuttui punaiseksi lietteeksi. Lietettä sekoitettiin 25 - 30 °C:ssa 2 - 4 tuntia. Tuote eristettiin suodattamalla, huuhdottiin vedellä ja tolueenilla, sitten kuivattiin tyhjöuunissa 50 °C:ssa. Saatiin 168 g (80 %) tuotetta.

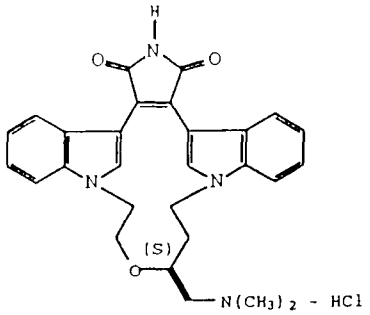
Valmistus 4

1-(tert-butyylidimetyylisilyylioksi)-4-(tert-butyylidifenyylisilyylioksi)butan-2-oli

3-buten-1-olin (15 g, 0,21 mol) vedettömään liuokseen CH_2Cl_2:ssa (110 ml) lisättiin imidatsolia (28,6 g, 0,42 mol, 2 ekv.) ja sen jälkeen tert-butyylidimetyylisilyylikloridia (32 g, 0,22 mol). 90 minuutin kuluttua reaktio oli mennyt loppuun, kuten TLC (10 % EtOAc/heksaani) osoitti. CH_2Cl_2-liuos siirrettiin erotussuppiloon, laimennettiin CH_2Cl_2:lla (110 ml), pestiin vedellä (200 ml) ja suolaliuoksella (200 ml). Orgaaninen kerros otettiin talteen, kuivattiin $MgSO_4$:lla ja suodatettiin. Liuotin poistettiin, jolloin saatiin öljy (1-(O-TBDMS)-3-buteeni), joka otettiin seuraavaan reaktioon. MS.

Edellä mainittu öljy liuotettiin asetonin (400 ml) ja veden (50 ml) seokseen. Sen jälkeen lisättiin N-metyylimorfoliini-N-oksidia (85,2 g, 0,63 mol, 3 ekv.). Saatu liete jäähdytettiin 0 °C:seen ja 10 minuutin kuluttua lisättiin katalyyttinen määrä OsO_4:a (0,3 g). Muodostuneen lietteen annettiin sekoittua yön yli, niin että se vähitellen lämpeni huoneenlämpötilaan. TLC (25 % EtOAc/heksaani) osoitti reaktion menneen loppuun. Reaktio pysäytettiin natriumbisulfiitilla, laimennettiin eetterillä (1 l), pestiin vedellä (400 ml) ja suolaliuoksella (400 ml). Orgaaninen kerros otettiin talteen. Vesipitoista kerrosta uutettiin eetterillä (2 x 500 ml). Yhdistetyt orgaaniset kerrokset kuivattiin, suodatettiin ja väkevöitiin, jolloin saatiin 4-(O-TBDMS)-1,2-butaanidiolia öljynä, joka otettiin seuraavaan reaktioon.

Edellä mainittu öljy liuotettiin vedettömään CH_2Cl_2:iin (250 ml). Liuokseen lisättiin imidatsolia (30 g, 0,44 mol., 2,5 ekv.) kiinteänä aineena sekoittaen. Muodostunut liuos jäähdytettiin 0 °C:seen. Jäähdytettiin 15 minuuttia, minkä jälkeen lisättiin tipoittain 45 minuutin aikana tert-butyylidifenyylisilyylikloridin (50 g, 0,18 mol, 1 ekv.) CH_2Cl_2-liuosta (50 ml). Kun lisäys oli suoritettu, sekoittamista jatkettiin 0 °C:ssa 2,5 tuntia. Liuos siirrettiin erotussuppiloon, laimennettiin CH_2Cl_2:lla (250 ml), pestiin vedellä, suolaliuoksella, kuivattiin $MgSO_4$:lla ja suodatettiin. Liuotin poistettiin alipaineessa, jolloin saatiin raakatuote öljynä. Raakatuote puhdistettiin eluoiden (10 % EtOAc/heksaani) lyhyen silikageelikolonnin läpi. Eluointiliuotin poistettiin tyhjössä, jolloin jäljelle jäi otsikon välituotteen viskoosi öljy. (78,1 g, kokonaissaanto 93 %). MS.



Esimerkki 1

(S)-13-[(dimetyyliamino)metyyli]-10,11,14,15-tetrahydro-4,9:16-21-dimeteno-1H,13H-dibentso[E,K]pyrrolo-[3,4-H[]1,4,13]oksadiatsasykloheksadekiini-1,3(2H)-dioni

2,3-bis-(1H-indol-3-yyli)-N-metyylimaleimidi (114,7 g, 0,336 mol) ja (S)-3-[2-[(metyylisulfonyyli)oksi]etoksi]-4-(trifenyylimetoksi)-1-butanolimetaanisulfonaatti (220,0 g, 0,401 mol, 1,2 ekv.) liuotettiin 4,3 l:aan DMF:a. Sen jälkeen tämä reagenssien liuos lisättiin hitaasti 70 tunnin aikana (suunnilleen 1 ml/min) 50-°C:iseen cesiumkarbonaatin (437,8 g, 1,34 mol, 4,0 ekv.) lietteeseen 7 l:ssa DMF:a. 70 - 72 tunnin kuluttua reaktioseos jäähdytettiin ja suodatettiin ja DMF poistettiin tyhjössä, jolloin saatiin jäännös, joka liuotettiin 4,6 l:aan CH_2Cl_2:a. Orgaanista kerrosta uutettiin 1,15 l:lla vesipitoista 1 N HCl:a ja sitten 4,6 l:lla suolaliuosta. Yhdistetyt vesipitoiset kerrokset palautusuutettiin 1,1 l:lla CH_2Cl_2:a. Yhdistetty orgaaninen kerros kuivattiin (Na_2SO_4) ja suodatettiin. Suurin osa liuottimesta poistettiin tyhjössä ja saatu liuos suodatettiin 2 kg:n silikageeliä läpi käyttäen 4 - 5 gallonaa lisää CH_2Cl_2:a perusmateriaalin poistamiseksi. Liuotin poistettiin tyhjössä ja muodostunutta purppuranväristä kiinteää ainetta trituroitiin 7 tilavuudessa asetonitriiliä ((S)-10,11,14,-15-tetrahydro-2-metyyli-13-[(trifenyylimetoksi)metyyli]-4,9:16,21-dimeteno-1H,13H-dibentso[E,K]pyrrolo[3,4-H]-[1,4,13]oksadiatsasykloheksadekiini-1,3(2H)-dioniraakatuotteen painosta laskettuna), jolloin saatiin 150,2 g

(57 %)(S)-10,11,14,15-tetrahydro-2-metyyli-13-[(trifenyylimetoksi)metyyli]-4,9:16,21-dimeteno-1H,13H-dibentso[E,K]pyrrolo[3,4-H][1,4,13]oksadiatsasykloheksadekiini-1,3(2H)-dionia kuivaamisen jälkeen (89-%:isen puhdasta HPLC:n mukaan standardia vastaan).

(S)-10,11,14,15-tetrahydro-2-metyyli-13-[(trifenyylimetoksi)metyyli]-4,9:16,21-dimeteno-1H,13H-dibentso[E,K]pyrrolo[3,4-H][1,4,13]oksadiatsasykloheksadekiini-1,3(2H)-dionia (32,7 g, 46,9 mmol) suspendoitiin 1,6 l:aan etanolia ja 1,6 l:aan vesipitoista 10 N KOH:a. Muodostunutta seosta kuumennettiin varovasti palautusjäähdyttäen (78 °C) 19 tuntia. Suurin osa kiinteästä aineesta liukeni, kun refluksointilämpötila oli saavutettu. Reaktioliuos jäähdytettiin 10 - 15 °C:seen ja lisättiin hitaasti vesipitoista 10 N HCl:a (1,2 l) <15 °C:ssa happamuuden säätämiseksi pH-arvon 1. Happamaksi tekemisen jälkeen kehittyi punainen liete. Reaktioseos laimennettiin 500 ml:lla CH_2Cl_2:a ja sekoitettiin 20 minuuttia ja suodatettiin suolojen suurimman osan poistamiseksi. Suolat pestiin lisäerällä CH_2Cl_2:a (1,5 l) ja suodosta uutettiin kaksi kertaa 1 l:lla vettä. Yhdistetyt vesipitoiset kerrokset palautusuutettiin 1 l:lla CH_2Cl_2:a ja orgaaninen kerros kuivattiin ($MgSO_4$). Liuotin poistettiin tyhjössä, jolloin saatiin 36,0 g (>100 %) (S)-10,11,14,15-tetrahydro-13-[(trifenyylimetoksi)metyyli]-4,9:16,21-dimeteno-13H-dibentso[E,K]-furo[3,4-H][1,4,13]oksadiatsasykloheksadekiini-1,3-dionia purppuranpunaisena kiinteänä aineena (80-%:isen puhdasta HPLC-alueen mukaan).

(S)-10,11,14,15-tetrahydro-13-[(trifenyylimetoksi)-metyyli]-4,9:16,21-dimeteno-13H-dibentso[E,K]furo[3,4-H]-[1,4,13]oksadiatsasykloheksadekiini-1,3-dionia (36,0 g, oletettu 46,9 mmol) liuotettiin 320 ml:aan kuivaa DMF:a käyttäen N_2:ä suojakaasuna ja käsiteltiin 1,1,1,3,3,3-heksametyylidisilatsaanin (99 ml, 75,7 g, 0,469 mol, 10 ekv.) ja metanolin (9,5 ml, 7,51 g, 0,235 mol, 5 ekv.)

esisekoitetulla liuoksella. Muodostunutta liuosta kuumennettiin 45 °C:ssa 7 tuntia. Reaktiota voidaan tarkkailla HPLC:n avulla. Suurin osa DMF:sta poistettiin tyhjössä ja muodostunut jäännös uutettiin 200 ml:aan etyyliasetaattia ja pestiin 200 ml:lla vettä ja kaksi kertaa 100 ml:lla 5-%:ista LiCl:n vesiliuosta. Vesipitoisia kerroksia palautusuutettiin 100 ml:lla etyyliasetaattia. Yhdistetty orgaaninen kerros pestiin 200 ml:lla kylläistä ammoniumkloridin vesiliuosta. Yhdistetty orgaaninen kerros kuivattiin ($MgSO_4$) ja haihdutettiin tyhjössä, jolloin saatiin 35,9 g (>100 %) (S)-10,11,14,15-tetrahydro-13-[(trifenyylimetoksi)metyyli]-4,9:16,21-dimeteno-1H,13H-dibentso[E,K]pyrrolo[3,4-H][1,4,13]oksadiatsasykloheksadekiini-1,3(2H)-dioniraakatuotetta purppuranpunaisena kiinteänä aineena. 35,9 g(S)-10,11,14,15-tetrahydro-13-[(trifenyylimetoksi)-metyyli]-4,9:16,21-dimeteno-1H,13H-dibentso[E,K]pyrrolo-[3,4-H][1,4,13]oksadiatsasykloheksadekiini-1,3(2H)-dioniraakatuotetta liuotettiin 350 ml:aan asetonia, lisättiin cesiumfluoridia (4,0 g, 26,3 mmol, 0,5 ekv.) ja muodostunutta seosta sekoitettiin 1,5 tuntia (S)-10,11,14,15-tetrahydro-13-[(trifenyylimetoksi)metyyli]-4,9:16,21-dimeteno-1H,13H-dibentso[E,K]pyrrolo[3,4-H][1,4,13]oksadiatsasykloheksadekiini-1,3(2H)-dionin N-silyylijohdannaisen poistamiseksi. Reaktioseos suodatettiin ja cesiumsuolat pestiin asetonilla. Liuotin poistettiin tyhjössä. Muodostunut jäännös (941 g) laimennettiin 300 ml:lla etyyliasetaattia ja uutettiin 150 ml:lla vettä, jossa oli 25 ml suolaliuosta kerroserottumisen parantamiseksi. Sen jälkeen orgaaninen kerros pestiin 150 ml:n lisävesierällä ja yhdistetty orgaaninen kerros pestiin 100 ml:lla suolaliuosta, kuivattiin ($MgSO_4$) ja liuotin poistettiin tyhjössä, jolloin saatiin 34,2 g (>100 %) (S)-10,11,14,15-tetrahydro-13-[(trifenyylimetoksi)metyyli]-4,9:16,21-dimeteno-1H,13H-dibentso[E,K]pyrrolo[3,4-H][1,4,13]oksadiatsasyklo-

heksadekiini-1,3(2H)-dionia purppuranpunaisena kiinteänä aineena (90-%:isen puhdasta HPLC-alueen mukaan).

(S)-10,11,14,15-tetrahydro-13-[(trifenyylimetoksi)-metyyli]-4,9:16,21-dimeteno-1H,13H-dibentso[E,K]pyrrolo-[3,4-H][1,4,13]oksadiatsasykloheksadekiini-1,3(2H)-dioni (34,0, oletettu 46,8 mol) liuotettiin 350 ml:aan CH_2Cl_2:iin ja jäähdytettiin -25 °C:seen käyttäen N_2:ä suojakaasuna. Reaktioliuokseen kuplitettiin vedetöntä HCl-kaasua suunnilleen 1 - 2 minuuttia <0 °C:ssa. Muodostuneen lietteen annettiin lämmetä huoneenlämpötilaan ja sekoittua 1 tunti. Reaktiota voidaan tarkkailla HPLC:n avulla. Liete suodatettiin ja kiinteä aine pestiin 200 ml:lla CH_2Cl_2:a. Kiinteä aine kuivattiin tyhjöuunissa 50 °C:ssa, jolloin saatiin 18,6 g (90 %) (S)-10,11,14,15-tetrahydro-13-(hydroksimetyyli)-4,9:16,21-dimeteno-1H,13H-dibentso[E,K]pyrrolo[3,4-H][1,4,13]oksadiatsasykloheksadekiini-1,3(2H)-dionia purppuranpunaisena kiinteänä aineena (93-%:isen puhdasta HPLC-alueen mukaan).

Suspensiota, jonka muodosti (S)-10,11,14,15-tetrahydro-13-(hydroksimetyyli)-4,9:16,21-dimeteno-1H,13H-dibentso[E,K]pyrrolo[3,4-H][1,4,13]oksadiatsasykloheksadekiini-1,3(2H)-dioni (18,2 g, 41,2 mmol) 900 ml:ssa THF:a, käsiteltiin pyridiinillä (9,78 g, 10,0 ml, 0,124 mmol, 3 ekv.) ja metaanisulfonihappoanhydridillä (14,3 g, 80,4 mmol, 2 ekv.) ja kuumennettiin palautusjäähdyttäen (67 °C) 16 tuntia käyttäen N_2:ä suojakaasuna. Tätä reaktiota voidaan tarkkailla HPLC:n avulla. Sen jälkeen reaktioseos jäähdytettiin ja laimennettiin 600 ml:lla etyyliasetaattia ja uutettiin kaksi kertaa 300 ml:lla 1 N HCl:a ja kerran 600 ml:lla vettä. Vesipitoiset kerrokset palautusuutettiin 300 ml:lla etyyliasetaattia ja orgaaninen kerros kuivattiin ($MgSO_4$). Liuotin poistettiin tyhjössä, jolloin saatiin 19,0 (S)-10,11,14,15-tetrahydro-13-[[metyylisulfonyyli)oksi]metyyli]-4,9:16,21-dimeteno-1H,13H-dibentso[[E,K]pyrrolo[3,4-H][1,4,13]oksadiatsasykloheksa-

dekiini-1,3(2H)-dionia, jota trituroitiin 190 ml:ssa kuumaa (40 °C) CH_2Cl_2:a ja suodatettiin kuumana ja pestiin 100 ml:n lisäerällä huoneenlämpötilassa olevaa CH_2Cl_2:a, jolloin saatiin 17,3 g (81 %) (S)-10,11,14,15-tetrahydro-13-[[metyylisulfonyyli)oksi]metyyli]-4,9:16,21-dimeteno-1H,13H-dibentso[[E,K]pyrrolo[3,4-H][1,4,13]oksadiatsasykloheksadekiini-1,3(2H)-dionia purppuranpunaisena kiinteänä aineena (96-%:isen puhdasta HPLC-alueen mukaan).

(S)-10,11,14,15-tetrahydro-13-[[metyylisulfonyyli)-oksi]metyyli]-4,9:16,21-dimeteno-1H,13H-dibentso[[E,K]pyrrolo[3,4-H][1,4,13]oksadiatsasykloheksadekiini-1,3(2H)-dionia (9,50 g, 18,3 mmol) liuotettiin 475 ml:aan THF:a ja lisättiin 172 ml 40-%:ista dimetyyliamiinin (0,173 mol, 75 ekv.) vesiliuosta, muodostunutta liuosta kuumennettiin 65 °C:ssa suljetussa reaktorissa [55 - 69 kPa (8 - 10 psi)] 19 tuntia. Reaktioseos jäähdytettiin ja laimennettiin 900 ml:lla etyyliasetaattia ja orgaanista kerrosta uutettiin kaksi kertaa 450 ml:lla vettä ja kerran 200 ml:lla suolaliuosta. Vesipitoisia kerroksia palautusuutettiin 250 ml:n lisäerällä etyyliasetaattia ja orgaaninen kerros kuivattiin ($MgSO_4$) ja liuotin poistettiin tyhjössä, jolloin saatiin 7,82 g (S)-13-[dimetyyliamino)metyyli]-10,11,14,15-tetrahydro-4,9:16,21-dimeteno-1H,13H-dibentso-[E,K]pyrrolo[3,4-H][1,4,13]oksadiatsasykloheksadekiini-1,3(2H)-dionia (91 %).

(S)-13-[dimetyyliamino)metyyli]-10,11,14,15-tetrahydro-4,9:16,21-dimeteno-1H,13H-dibentso[E,K]pyrrolo[3,4-H][1,4,13]oksadiatsasykloheksadekiini-1,3(2H)-dionia (3,0 g, 6,40 mmol) suspendoitiin 60 ml:aan tyypin 3A etanolia ja jäähdytettiin -10 °C:seen käyttäen N_2:ä suojakaasuna. Reaktioseokseen kuplitettiin vedetöntä HCl-kaasua suunnilleen yhden minuutin ajan <10 °C:ssa ja muodostuneen lietteen annettiin lämmetä ja sekoittua huoneenlämpötilassa 2 tuntia. Liete suodatettiin ja kiinteä aine pestiin 30 ml:lla etanolia, jolloin saatiin 3,04 g (94 %)

(S)-13-[(dimetyyliamino)metyyli]-10,11,14,15-tetrahydro-4,9:16,21-dimeteno-1H,13H-dibentso[E,K]pyrrolo[3,4-H]-[1,4,13]oksadiatsasykloheksadekiini-1,3(2H)-dionimonovetykloridia kuivaamisen jälkeen.

^{1}H-NMR: (d_6-DMSO) δ 2,1 (m, 1H), 2,35 (m, 1H), 2,68 (s, 6H), 3,2 (m, 1H), 3,33 (m, 1H), 3,66 (leveä t, 1H), 3,8 (leveä t, 1H), 3,85 (m, 1H), 4,17 (m, 1H), 4,2 - 4,4 (m, 3H), 7,1 (d, 1H), 7,13 (d, 1H), 7,2 (m, 2H), 7,44 (s, 1H), 7,48 (s, 1H), 7,5 (d, 1H), 7,56 (d, 1H), 7,82 (leveä t, 2H), 10,59 (leveä, 1H), 10,96 (s, 1H).

Esimerkki 2

(S)-3-[2-[(metyylisulfonyyli)oksi]etoksi]-4-(trifenyylimetoksi)-1-butanolimetaanisulfonaatti

Vinyylimagnesiumbromidin 1 M THF-liuos (5,76 l, 5,76 mol, 1,96 ekv.) jäähdytettiin -20 °C:seen käyttäen N_2:ä suojakaasuna ja lisättiin katalyyttinen määrä kuparijodidia (28,2 g, 0,148 mol, 0,05 ekv.). Muodostunutta seosta sekoitettiin -20 °C:ssa 5 minuuttia ja sitten lisättiin tipoittain 1,5 tunnin aikana -20 °C:ssa (S)-trityyliglysidolin (929,0 g, 2,94 mol) liuos 3,2 l:ssa kuivaa THF:a. Reaktioseosta sekoitettiin 1 tunti -20 °C:ssa. Reaktio pysäytettiin jäähdyttämällä reaktioseos -30 °C:seen ja lisättiin hitaasti 5 l ammoniumkloridin kylläistä vesiliuosta. Sen jälkeen orgaanista kerrosta uutettiin kaksi kertaa 1 l:lla 10-%:ista (paino/tilavuus) etyleenidiamiinitetraetikkahapon dinatriumsuoladihydraatin (EDTA:n) liuosta mahdollisten metallien poistamiseksi. Orgaaninen kerros pestiin 2 l:lla suolaliuosta, kuivattiin ($MgSO_4$) ja haihdutettiin tyhjössä, jolloin saatiin 1061 g (96 %) (S)-1-(trifenyylimetoksi)-4-penten-2-olia öljynä.

Natriumhydridin 60-%:ista suspensiota mineraaliöljyssä (268,9 g, 6,72 mol, 1,5 ekv.) suspendoitiin 2,8 l:aan kuivaa THF:a käyttäen N_2:ä suojakaasuna ja lisättiin (S)-1-(trifenyylimetoksi)-4-penten-2-olin (1543 g,

4,48 mol) liuos 5,6 l:ssa kuivaa THF:a huoneenlämpötilassa. Muodostunutta seosta sekoitettiin huoneenlämpötilassa 1,5 tuntia ja sitten lisättiin 20 minuutin aikana 770 ml (8,89 mol, 2,0 ekv.) juuri tislattua allyylibromidia. Reaktioseos kuumennettiin 45 °C:seen 1 - 2 tunniksi. Reaktioseos jäähdytettiin 15 - 20 °C:seen ja lisättiin hitaasti 2 l ammoniumkloridin kylläistä vesiliuosta ylimääräisen emäksen reaktion pysäyttämiseksi. Muodostunut seos laimennettiin 1 l:lla etyyliasetaattia ja 1 l:lla vettä ja orgaaninen kerros erotettiin. Vesipitoista kerrosta palautusuutettiin 500 ml:lla etyyliasetaattia ja yhdistetyt orgaaniset kerrokset kuivattiin ($MgSO_4$) ja haihdutettiin tyhjössä, jolloin saatiin 1867 g (98 %) (S)-1,1',1''-[[[2-(2-propenyylioksi)-4-pentenyyli]oksi]metylidyyni]tris-[bentseeniä] keltaisena öljynä.

(S)-1,1',1''-[[[2-(2-propenyylioksi)-4-pentenyyli]oksi]metylidyyni]tri[bentseeniä] (1281 g, 3,33 mol) liuotettiin liuokseen, jonka muodostivat 4 l vedetöntä metyylialkoholia ja 3,6 l CH_2Cl_2:a ja jäähdytettiin -50 - -40 °C:seen kuplittaen samalla N_2:ä viskoosin reaktioliuoksen läpi. Reaktioseokseen lisättiin Sudan II -indikaattoria ja reaktioseoksen läpi kuplitettiin otsonia -50 - -35 °C:ssa 13 tuntia, kunnes reaktioseos muuttui persikanvärisestä vaaleanvihreänkeltaiseksi. Muodostuneen reaktioseoksen annettiin lämmetä 0 °C:seen käyttäen N_2:ä suojakaasuna ja sitten se lisättiin hitaasti 40 minuutin aikana liuokseen, jonka muodosti natriumboorihydridi (754 g, 19,9 mol, 6 ekv.) 2,5 l:ssa etanolia / 2,5 l:ssa vettä pitäen reaktioseoksen lämpötila alle 30 °C:ssa. Sen jälkeen reaktioseoksen annettiin sekoittua huoneenlämpötilassa yön yli. Reaktiota voidaan tarkkailla HPLC:n avulla. Reaktioseos jäähdytettiin 10 - 15 °C:seen ja lisättiin hitaasti 4 l:aan ammoniumkloridin kylläistä vesiliuosta <20 °C:ssa. Sen jälkeen reaktioseos, jonka reaktio oli pysäytetty, suodatettiin ja kiinteä aine pestiin 3 l:lla

CH_2Cl_2:a. Orgaaninen kerros erotettiin ja pestiin 3 l:lla ammoniumkloridin kylläistä vesiliuosta ja vesipitoisia kerroksia palautusuutettiin 1 l:lla CH_2Cl_2:a. Yhdistetty orgaaninen kerros kuivattiin ($MgSO_4$) ja haihdutettiin tyhjössä, jolloin saatiin 1361 g (>100 %) (S)-3-(2-hydroksietoksi)-4-(trifenyylimetoksi)-1-butanolia öljynä.

(S)-3-(2-hydroksietoksi)-4-(trifenyylimetoksi)-1-butanolia (500 g, 1,27 mol) liuotettiin 4,8 l:aan CH_2Cl_2:a, jäähdytettiin 0 °C:seen käyttäen N_2:ä suojakaasuna ja lisättiin trietyyliamiinia (386,4 g, 532 ml, 3,81 mol, 3,0 ekv.). Sen jälkeen lisättiin tipoittain 30 minuutin aikana metaanisulfonyylikloridia (396,3 g, 268 ml, 3,46 mol, 2,7 ekv.) <5 °C:ssa. Muodostunutta reaktioseosta sekoitettiin 0 - 5 °C:ssa 1 - 2 tuntia ja tarkkailtiin HPLC:n avulla. Reaktioseos laimennettiin lisäerällä CH_2Cl_2:a ja pestiin kaksi kertaa 2 l:lla vettä ja 2 l:lla ammoniumkloridin kylläistä vesiliuosta. Vesipitoisia kerroksia palautusuutettiin 1 l:lla CH_2Cl_2:a ja yhdistetty orgaaninen kerros kuivattiin ($MgSO_4$) ja haihdutettiin tyhjössä, jolloin saatiin kiinteä raakatuote, joka uudelleenkiteytettiin 1/1-suhteisesta heptaanin ja etyyliasetaatin seoksesta, jolloin saatiin 615 g (88 %) (S)-3-[2-[(metyylisulfonyyli)oksi]etoksi]-4-(trifenyylimetoksi)-1-butanolimetaanisulfonaattia kolmessa erässä kiinteänä aineena. NMR. MS.

Esimerkki 3

3-[2-jodietoksi]-4-(trifenyylimetoksijodibutoni

Trityylikloridia (175,2 g, 0,616 mol) liuotettiin 500 ml:aan CH_2Cl_2:a käyttäen N_2:ä suojakaasuna. Lisättiin trietyyliamiinia (71,9 g, 100 ml, 0,710 mol) ja sen jälkeen lisättiin R,S-glysidolia (50,0 g, 0,648 mol) ja reaktioliuosta kuumennettiin varovasti palautusjäähdyttäen (42 °C) 4 tuntia. Reaktioseos jäähdytettiin huoneenlämpötilaan ja uutettiin kaksi kertaa 250 ml:lla ammoniumkloridin kylläistä vesiliuosta ja sitten 250 ml:lla suolaliuos-

ta. Vesipitoisia kerroksia palautusuutettiin 100 ml:lla CH_2Cl_2:a ja orgaaninen kerros kuivattiin ($MgSO_4$) ja haihdutettiin tyhjössä, jolloin saatiin trityyliglysidoli öljynä, joka uudelleenkiteytettiin etanolista, jolloin saatiin 104,4 g (54 %) trityyliglysidolia kiinteänä aineena.

Vinyylimagnesiumbromidin 1 M THF-liuos (50 ml, 50 mmol, 2,0 ekv.) jäähdytettiin -20 °C:seen käyttäen N_2:ä suojakaasuna ja lisättiin katalyyttinen määrä kuparijodidia (0,24 g, 1,26 mmol, 0,05 ekv.). Muodostunutta seosta sekoitettiin -20 °C:ssa 5 minuuttia ja sitten lisättiin tipoittain 15 minuutin aikana liuos, jonka muodosti trityyliglysidoli (7,91 g, 25,0 mmol) 40 ml:ssa kuivaa THF:a, -20 °C:ssa. Reaktioseosta sekoitettiin 3 tuntia -20 °C:ssa ja sitten sen annettiin lämmetä huoneenlämpötilaan ja sekoittua 15 minuuttia. Reaktio pysäytettiin jäähdyttämällä reaktioseos -30 °C:seen ja lisättiin hitaasti 125 ml ammoniumkloridin kylläistä vesiliuosta. Muodostunutta seosta uutettiin 200 ml:lla etyyliasetaattia. Sen jälkeen orgaanista kerrosta uutettiin vesipitoisella liuoksella, jonka muodosti 0,93 g (2,50 mmol, 0,1 ekv.) etyleenidiamiinitetraetikkahapon dinatriumsuoladihydraattia (EDTA:a) 125 ml:ssa deionisoitua vettä, mahdollisten metallien poistamiseksi. Vesipitoisia kerroksia palautusuutettiin 50 ml:lla etyyliasetaattia ja yhdistetyt orgaaniset kerrokset pestiin 100 ml:lla suolaliuosta, kuivattiin ($MgSO_4$) ja haihdutettiin tyhjössä, jolloin saatiin öljy, joka suodatettiin silikan (76 g) läpi käyttäen 1,2 l 3/1-suhteista heksaanien ja etyyliasetaatin seosta. Suodos haihdutettiin tyhjössä, jolloin saatiin 9,07 g 1-(trifenyylimetoksi)-4-penten-2-olia vaaleankeltaisena öljynä (100 %).

Natriumhydridin 60-%:ista suspensiota mineraaliöljyssä (6,13 g, 0,153 mol, 1,5 ekv.) suspendoitiin 175 ml:aan kuivaa THF:a lisättiin huoneenlämpötilassa. Muodostunutta seosta sekoitettiin huoneenlämpötilassa 1,5 tuntia ja sitten lisättiin ruiskun kautta 17,7 ml (0,204 mmol,

2,0 ekv.) juuri tislattua allyylibromidia. Reaktioseos kuumennettiin 45 °C:seen 1 tunniksi. Reaktiota voidaan tarkkailla TLC:n tai HPLC:n avulla. Reaktioseos jäähdytettiin 0 °C:seen ja lisättiin hitaasti 400 ml ammoniumkloridin kylläistä vesiliuosta ylimääräisen emäksen reaktion pysäyttämiseksi. Muodostunutta seosta uutettiin 800 ml:lla etyyliasetaattia ja orgaaninen kerros pestiin 500 ml:lla vettä. Vesipitoisia kerroksia palautusuutettiin 100 ml:lla etyyliasetaattia ja yhdistetyt orgaaniset kerrokset pestiin 200 ml:lla suolaliuosta, kuivattiin ($MgSO_4$) ja haihdutettiin tyhjössä, jolloin saatiin 41,5 g (>100 %) 1,1',1''-[[[2-(2-propenyylioksi)-4-pentenyyli]oksi]metylidyyni]tri[bentseeniä] keltaisena öljynä.

1,1',1''-[[[2-(2-propenyylioksi)-4-pentenyyli]oksi]metylidyyni]tris[bentseeni] (39,3 g, 0,102 mol) liuotettiin liuokseen, jonka muodostivat 390 ml vedetöntä metyylialkoholia ja 60 ml CH_2Cl_2:a, ja jäähdytettiin -50 - -40 °C:seen kuplittaen samalla N_2:ä viskoosin reaktioliuoksen läpi. Sen jälkeen reaktioseoksen läpi kuplitettiin otsonia -50 - -40 °C:ssa 80 minuuttia, kunnes reaktioseos muuttui väriltään vaaleansiniseksi. Muodostuneen reaktioseoksen annettin lämmetä 0 °C:seen käyttäen N_2:ä suojakaasuna ja sitten lisättiin hitaasti liuos, jonka muodosti natriumboorihydridi (23,15 g, 0,612 mol, 6 ekv.) 85 ml:ssa etanolia / 85 ml:ssa vettä, reaktion pysäyttämiseksi samalla, kun reaktiolämpötila pidettiin alle 10 °C:ssa. Reaktioseosta sekoitettiin jäähauteessa 30 minuuttia ja sitten annettiin lämmetä huoneenlämpötilaan ja sekoittua yön yli. Lämpötila nousi 31 °C:seen lämmityksen jälkeen. Reaktioseos laimennettiin 400 ml:lla ammoniumkloridin kylläistä vesiliuosta ja uutettiin 800 ml:lla etyyliasetaattia. Orgaaninen kerros pestiin 400 ml:lla vettä ja vesipitoiset kerrokset palautusuutettiin 150 ml:lla etyyliasetaattia. Yhdistetty orgaaninen kerros pestiin 200 ml:lla suolaliuosta ja kuivattiin ($MgSO_4$) ja haihdutettiin tyhjös-

sä, jolloin saatiin samea öljy. Tämä öljy uudelleenkiteytettiin 2/1-suhteisesta heksaanien ja etyyliasetaatin seoksesta 3 erässä, jolloin saatiin 28,9 g 3-(2-hydroksietoksi)-4-(trifenyylimetoksi)-1-butonolia (72 %).

3-(2-hydroksietoksi)-4-(trifenyylimetoksi)-1-butonolia (14,0 g, 35,7 mmol) liuotettiin 140 ml:aan CH_2Cl_2:a, jäähdytettiin 0 °C:seen käyttäen N_2:ä suojakaasuna ja lisättiin trietyyliamiinia (10,8 g, 14,9 ml, 0,107 mol, 3,0 ekv.). Sen jälkeen lisättiin tipoittain metaanisulfonyylikloridia (11,0 g, 7,46 ml, 96,4 mmol, 2,7 ekv.) <5 °C:ssa. Muodostunut reaktioseos laimennettiin lisäerällä CH_2Cl_2:a (300 ml) ja pestiin 200 ml:lla vettä ja 200 ml:lla ammoniumkloridin kylläistä vesiliuosta. Vesipitoisia kerroksia palautusuutettiin 50 ml:lla CH_2Cl_2:a ja yhdistetty orgaaninen kerros pestiin 100 ml:lla suolaliuosta ja kuivattiin ($MgSO_4$) ja haihdutettiin tyhjössä, jolloin saatiin 18,4 g (94 %) 3-(2-[(metyylisulfonyyli)-oksi]etoksi]-4-trifenyylimetoksi)-1-butanolimetaanisulfonaattia valkoisena kiinteänä aineena.

Liuosta, jonka muodosti 3-(2-[(metyylisulfonyyli)-oksi]etoksi]-4-trifenyylimetoksi)-1-butanolimetaanisulfonaatti (5,0 g, 9,10 mmol) 500 ml:ssa reagenssilaatuluokan asetonia, käsiteltiin natriumbikarbonaatilla (0,0770 g, 0910 mmol, 0,1 ekv.) ja natriumjodidilla (34,2 g, 0,228 mol, 25 ekv.). Muodostunutta seosta sekoitettiin 50 °C:ssa käyttäen N_2:ä suojakaasuna suunnilleen 16 tuntia. Tätä reaktiota voidaan tarkkailla HPLC:n avulla. Asetoni poistettiin reaktioseoksesta tyhjössä ja muodostunut kiinteä aine uutettiin seokseen, jonka muodostivat 300 ml etyyliasetaattia ja 200 ml vettä. Orgaaninen kerros pestiin vielä 200 ml:lla vettä ja yhdistettyä vesipitoista kerrosta palautusuutettiin 100 ml:n lisäerällä etyyliasetaattia. Yhdistetty orgaaninen kerros pestiin 200 ml:lla 10-%:ista natriumsulfiitin vesiliuosta (tämä pesu poisti keltaisen värin), 100 ml:lla suolaliuosta,

kuivattiin ($MgSO_4$) ja haihdutettiin tyhjössä, jolloin saatiin 5,45 g (98 %) 3-[jodietoksi]-4-(trifenyylimetoksijodibutonia kirkkaana öljynä. MS. NMR.

Esimerkki 4

1-(tert-butyylidimetyylisilyylioksi)-2-(3-jodipropyylioksi)-4-(tert-butyylidifenyylisilyylioksi)butaani

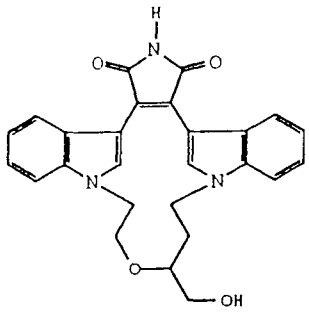
Valmistuksen 4 alkoholin liuokseen metyleenikloridissa (20 ml) ja sykloheksaanissa (100 ml) lisättiin allyylitriklooriasetimidaattia (17,82 g, 88 mol, 2,2 ekv.) käyttäen N_2-palloa ja sen jälkeen trifluorimetaanisulfonihappoa (50 µl/g lähtöainetta, 0,92 ml). 20 tunnin kuluttua liuos suodatettiin ja suodos pestiin kylläisellä vesipitoisella $NaHCO_3$:lla, vedellä ja sitten suolaliuoksella. Orgaaninen kerros otettiin talteen ja kuivattiin $MgSO_4$:lla. Liuotin poistettiin, jolloin saatiin öljy, joka puhdistettiin flash-kromatografialla silikageelillä eluoiden heksaaneilla ja lisäten liikkuvan faasin polaarisuutta 5-%:iseksi etyyliasetaatiksi heksaaneissa useiden litrojen aikana, jolloin saatiin 19,27 g alkyylieetteriä vaaleanruskeana öljynä (saanto 97 %). MS.

Edellä mainitun allyylieetterin (14,16 g, 28,38 mmol, 1 ekv.) THF-liuokseen (60 ml) lisättiin 9-BBN:ä (9-borabisyklo[3.3.1]nonaania, 0,5 M liuos THF:ssa, 60 ml, 30 mmol, 1,1 ekv.) tipoittain käyttäen typpeä suojakaasuna. 3 tunnin kuluttua reaktion TLC (10-%:inen EtOAc heksaaneissa) osoitti, että lähtöaine oli kulunut. Tähän liuokseen lisättiin 3 M vesipitoista NaOH:a (10,41 ml, 31,22 mmol, 1,1 ekv.), minkä jälkeen lisättiin hitaasti (1,5 tuntia) tipoittain 30-%:ista vetyperoksidia (10,3 ml, 90,82 mmol, 3,2 ekv.). Reaktioseoksen lämpötila samalla, kun reaktio pysäytettiin peroksidilla, pidettiin alle 50 °C:ssa (jäähaude).

30 minuutin kuluttua lisättiin natriumkloridia, kunnes liuos oli kylläistä. Orgaaninen kerros poistettiin, vesipitoista kerrosta uutettiin eetterillä, yhdiste-

tyt orgaaniset kerrokset kuivattiin ja suodatettiin ja suodos väkevöitiin, jolloin saatiin öljy. Raakatuoteöljy puhdistettiin flash-kromatografialla silikageelillä eluoiden 10-%:isella EtOAc:lla heksaaneissa ja lisäten polaarisuutta 20-%:iseksi EtOAc:ksi heksaaneissa noin 1,5 liuotinlitran jälkeen, jolloin saatiin 9,53 g vaaleankeltaista öljyä (saanto 65 %). MS.

Edellä mainitun alkoholin vedettömään 0 °C:iseen eetteriliuokseen (150 ml) lisättiin trietyyliamiinia (2,93 g, 28,91 mmol, 1,5 ekv.), minkä jälkeen lisättiin tipoittain mesyylikloridia (3,31 g, 28,91 mmol, 1,5 ekv.) sekoittaen voimakkaasti. Kun oli kulunut 3 tuntia 0 °C:ssa, TLC (10-%:inen EtOAc heksaaneissa) osoitti lähtöaineen kuluneen. Reaktioseos laimennettiin eetterillä, pestiin vedellä, suolaliuoksella, kuivattiin $MgSO_4$:lla ja liuotin poistettiin. Muodostunut öljy vietiin silikakerroksen läpi eluoiden 25-%:isella EtOAc:lla heksaanissa ja eluentti väkevöitiin. Muodostuneen öljyn asetoniliuokseen (200 ml) lisättiin $NaHCO_3$:a (0,17 g, 1,93 mmol, 0,1 ekv.) ja NaI:a (28,88 g, 192,7 mmol, 10 ekv.). Sekoitettiin 30 minuuttia huoneenlämpötilassa typpiatmosfäärissä, minkä jälkeen reaktioseos kuumennettiin 50 °C:seen vesihauteella. 2,5 tunnin kuluttua TLC (10-%:inen EtOAc heksaaneissa) osoitti, että mesylaatti oli kulunut. Reaktioseos laimennettiin eetterillä (500 ml), pestiin kylmällä kylläisellä vesipitoisella Na_2SO_3:lla, vedellä, suolaliuoksella, kuivattiin ($MgSO_4$) ja liuotin poistettiin. Muodostunut öljy vietiin silikakerroksen läpi eluoiden 5-%:isella EtOAc:lla heksaaneissa, jolloin saatiin puhdistettua otsikon yhdistettä 10,3 g värittömänä öljynä (saanto 85 %).



Esimerkki 5

3,4-[(N,N'-1,1'-((2''-etoksi)-3'''(O)-4'''-(hydroksi)butaani)bis-(3,3'-indolyyli)]-1(H)-pyrroli-2,5-dioni

Bis-(3,3'-indolyyli)-1-(metyyli)pyrroli-2,5-dionin (17,9 g, 52,5 mmol, 3 ekv.) dimetyyliformamidiliuokseen (250 ml), jossa käytettiin typpeä suojakaasuna, lisättiin cesiumkarbonaattia (68,4 g, 4 ekv.). Muodostuneeseen suspensioon lisättiin jodidia, 1-(tert-butyylidimetyylisilyylioksi)-3-(2-jodietoksi)-4-(tert-butyylidifenyylisilyylioksi)butaania (10,7 g, 17,5 mmol). Reaktioseosta sekoitettiin 18 tuntia huoneenlämpötilassa. TLC (5-%:inen etyyliasetaatti/heksaani) osoitti jodidin katoamisen. Reaktioseos kaadettiin etyyliasetaattiin (1200 ml) ja pestiin 1 N HCl:llä (400 ml), minkä jälkeen takaisinpestiin etyyliasetaatilla (2 x). Yhdistetyt etyyliasetaattierät pestiin kylläisellä natriumbikarbonaattiliuoksella, suolaliuoksella (2 x), kuivattiin ($MgSO_4$), suodatettiin ja väkevöitiin tyhjössä. Dimetyyliformaatti poistettiin atseotropoimalla ksyleenin kanssa. Muodostunut punainen kumimainen aine lietettiin dikloorimetaaniin ja asetonitriiliin, jolloin saatiin kiinteä suspensio. Se väkevöitiin, lisättiin lisää dikloorimetaania, jäähdytettiin ja suodatettiin, jolloin saatiin punainen kiinteä aine. Jonkin verran haluttua tuotetta uutettiin tästä kiinteästä aineesta toisella trituroinnilla dikloorimetaanissa ja sitten etyyliasetaatissa. Suodokset väkevöitiin tyhjössä ja muodostunut jäännös absorboitiin silikaan ja laitettiin suureen flash-kolonniin. Dialkyloitunut sivutuote poistettiin eluoimalla 5/1-suh-

teisella heksaanin ja etyyliasetaatin seoksella, minkä jälkeen eluoitiin tuote 3/1-suhteisella heksaanin ja etyyliasetaatin seoksella, jolloin saatiin 8,2 g (57 %) monoalkyloitua tuotetta, 3-[(N-1-(2-etoksi-(3'''-(O)-4'''-(tert-butyylidifenyylisilyylioksi)-1'''-(tert-butyylidimetyylisilyylioksi)butaani))indol-3-yyli]-4-[indol-3-yyli]-1N-(metyyli)pyrroli-2,5-dionia.

Tert-butyylidimetyylisilyylieetterin, 3-[(N-1-(2-etoksi-(3'''-(O)-4'''-(tert-butyylidifenyylisilyylioksi)-1'''-(tert-butyylidimetyylisilyylioksi)butaani))indol-3-yyli]-4-[indol-3-yyli]-1N-(metyyli)pyrroli-2,5-dionin (8,2 g, 9,9 mmol) metanoliliuokseen (450 ml), jossa käytettiin typpeä suojakaasuna 5 °C:ssa, lisättiin p-tolueenisulfonihappomonohydraattia (0,16 g, 0,085 ekv.). 2 tunnin kuluttua TLC (50-%:inen etyyliasetaatti heksaanissa) osoitti reaktion menneen lähes loppuun. Reaktio pysäytettiin kiinteällä natriumbikarbonaatilla (0,14 g). Metanoli poistettiin tyhjössä. Muodostunut jäännös liuotettiin etyyliasetaattiin, pestiin 0,1 N natriumhydroksidilla, suolaliuoksella (2 x), kuivattiin ($MgSO_4$), suodatettiin ja väkevöitiin tyhjössä, jolloin saatiin punainen vaahto. Tämä aine absorboitiin silikaan ja laitettiin silikakerrokseen. Eluoimalla 2/1-suhteisella heksaanin ja etyyliasetaatin seoksella poistettiin jäljelle jäänyt lähtöaine, minkä jälkeen eluoitiin 1/1-suhteisella heksaanin ja etyyliasetaatin seoksella ja 1/2-suhteisella heksaanin ja etyyliasetaatin seoksella, jolloin saatiin 6,4 g (91 %) alkoholia, 3-[(N-1-(2-etoksi-(3'''-(O)-4'''-(tert-butyylidifenyylisilyylioksi)-1'''-(hydroksi)butaani))-indol-3-yyli]-4-[indol-3-yyli]-1N-(metyyli)pyrroli-2,5-dionia.

Alkoholin, 3-[(N-1-(2-etoksi-(3'''-(O)-4'''-(tert-butyylidifenyylisilyylioksi)-1'''-(hydroksi)butaani))-indol-3-yyli]-4-[indol-3-yyli]-1N-(metyyli)pyrroli-2,5-dionin (6,36 g, 8,9 mmol) vedettömään eetteriliuokseen (500 ml), jossa käytettiin typpeä suojakaasuna 5 °C:ssa,

lisättiin trietyyliamiinia (1,9 ml, 1,5 ekv.) ja metaanisulfonyylikloridia (1,0 ml, 1,5 ekv.). 3 tunnin kuluttua lisättiin vielä trietyyliamiinia (1,25 ml, 1,0 ekv.) ja metaanisulfonyylikloridia (0,7 ml, 1,0 ekv.). 1 tunnin kuluttua TLC (50-%:inen etyyliasetaatti heksaanissa) osoitti reaktion menneen loppuun. Reaktioseos laimennettiin eetterillä (250 ml), pestiin vedellä, 0,1 N HCl:lla ja suolaliuoksella (2 x). Eetteri kuivattiin ($MgSO_4$), suodatettiin ja väkevöitiin tyhjössä, jolloin saatiin 7,0 g mesylaatia, 3-[(N-1-(2-etoksi-(3'''-(O)-4'''-(tert-butyylidifenyylisilyylioksi)-1'''-(metaanisulfonyylioksi-)butaani)-indol-3-yyli]-4-[indol-3-yyli]-1N-(metyyli)pyrroli-2,5-dionia.

Mesylaatin,3-[(N-1-(2-etoksi-(3'''-(O)-4'''-(tert-butyylidifenyylisilyylioksi)-1'''-(metaanisulfonyylioksi)-butaani))-indol-3-yyli]-4-[indol-3-yyli]-1N-(metyyli)pyrroli-2,5-dionin (7,0 g, 8,9 mmol) asetoniliuokseen (200 ml), jossa käytettiin typpeä suojakaasuna, lisättiin natriumjodidia (13,3 g, 10 ekv.) ja natriumbikarbonaattia (75 mg, 0,1 ekv.). Seosta sekoitettiin 50 °C:ssa 13 tuntia. Reaktioseos väkevöitiin tyhjössä ja jäännös liuotettiin eetteriin ja pestiin 10-%:isella natriumsulfiittiliuoksella. Kerrokset erotettiin ja eetterierä pestiin 10-%:isella natriumsulfiittiliuoksella, vedellä, suolaliuoksella (2 x), kuivattiin ja väkevöitiin tyhjössä. Jäännös vietiin silikakerroksen läpi eluoiden 1/1-suhteisella heksaanin ja etyyliasetaatin seoksella ja 1/2-suhteisella heksaanin ja etyyliasetaatin seoksella, jolloin saatiin 7,6 g jodidia, 3-[(N-1-(2-etoksi-(3'''-(O)-4'''-(tert-butyylidifenyylisilyylioksi)-1'''-(jodi)butaani))-indol-3-yyli]-4-[indol-3-yyli]-1N-(metyyli)pyrroli-2,5-dionia punaisena kiinteänä aineena (kvantitatiivinen saanto kahdelle vaiheelle).

Cesiumkarbonaatin (12,0 g, 4 ekv.) dimetyyliformamidisuspensioon (1 l), jossa käytettiin typpeä suojakaa-

suna, lisättiin jodidia, 3-[(N-1-(2-etoksi-(3'''-(O)-4'''-(tert-butyylidifenyylisilyylioksi)-1'''-(jodi)butaani))-indol-3-yyli]-4-[indol-3-yyli]-1N-(metyyli)pyrroli-2,5-dionia (7,6 g, 9,2 mmol) liuotettuna dimetyyliformamidiin (25 ml) ruiskupumpun kautta 65 tunnin aikana. Kolme tuntia sen jälkeen, kun lisäys oli suoritettu, reaktioseos väkevöitiin tyhjössä. Jäännös liuotettiin etyyliasetaattiin (700 ml), pestiin vedellä (2 x 300 ml) ja vesipitoinen kerros takaisinpestiin etyyliasetaatilla (2 x 200 ml). Yhdistetyt etyyliasetaattierät pestiin suolaliuoksella (2 x 200 ml), kuivattiin ($MgSO_4$), suodatettiin ja väkevöitiin tyhjössä, jolloin saatiin purppuranpunainen jäännös. Aine absorboitiin silikaan ja laitettiin flash-kolonniin. Eluoitiin 3/1-suhteisella heksaanin ja etyyliasetaatin seoksella ja sitten 1/1-suhteisella heksaanin ja etyyliasetaatin seoksella, jolloin saatiin 5,2 g (82 %) makrosykliä, 3,4-[(N,N'-1,1'-((2''-etoksi)-3'''(O)-4'''-(tert-butyylidifenyylisilyylioksi)butaani)bis-(3,3'-indolyyli)]-1(H)-pyrroli-2,5-dionia.

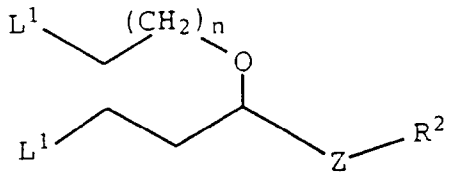
Suspensiota, jonka muodosti N-metyylimaleimidi, 3,4-[(N,N'-1,1'-((2''-etoksi)-3'''(O)-4'''-(tert-butyylidifenyylisilyylioksi)butaani)bis-(3,3'-indolyyli)]-1(H)-pyrroli-2,5-dioni, 5 N KOH:ssa (150 ml) ja etanolissa (300 ml), sekoitettiin huoneenlämpötilassa 65 tuntia ja sitten yksi tunti 60 °C:ssa. Reaktioseos väkevöitiin (150 ml) tyhjössä, jäännös suspendoitiin veteen, jäähdytettiin 5 °C:seen ja tehtiin happamaksi (pH 3) väkevällä vetykloridihapolla. Punaista vesipitoista suspensiota uutettiin etyyliasetaatilla (4 x 200 ml), kuivattiin ja väkevöitiin tyhjössä, jolloin saatiin raakatuotteena 3,3 g anhydridialkoholia, 2,3-[(N,N'-1,1'-((2''-etoksi)-3'''(O)-4'''-(hydroksi)butaani)bis-(3,3'-indolyyli)]furaani-1,4-dionia purppuranpunaisena kiinteänä aineena.

Anhydridin, 2,3-[(N,N'-1,1'-((2''-etoksi)-3'''(O)-4'''-(hydroksi)butaani)bis-(3,3'-indolyyli)]furaani-1,4-

dionin (3,3 g, 7,5 mmol) dimetyyliformamidiliuokseen (250 ml), jossa käytettiin typpeä suojakaasuna, lisättiin 1,1,1,3,3,3-heksametyylidisilatsaania (32 ml, 2 ekv.) ja metanolia (3 ml, 10 ekv.). Reaktioseosta sekoitettiin huoneenlämpötilassa 16 tuntia ja sitten kuumennettiin 60 °C:ssa 2 tuntia. Dimetyyliformamidi poistettiin tyhjössä ja muodostunut jäännös liuotettiin asetonitriiliin (250 ml). Lisättiin 1 N HCl:a (50 ml). Reaktioseosta sekoitettiin 15 minuuttia. Reaktioseos väkevöitiin, jakouutettiin etyyliasetaatilla (1 l) ja vedellä (250 ml). Tuote oli kiinteä aine, joka saostettiin, jolloin saatiin alkoholimaleimidi, 3,4-[(N,N'-1,1'-((2''-etoksi)-3'''(O)-4'''-(hydroksi)butaani)bis-(3,3'-indolyyli)]-1(H)-pyrroli-2,5-dini, 0,92 g (28 %) tuotetta. Pieni määrä (50 mg) absorboitiin silikaan ja laitettiin flash-kolonniin. Eluoitiin dikloorimetaanilla, 5-%:isella asetonitriilillä dikloorimetaanissa ja sitten 10-%:isella asetonitriilillä dikloorimetaanissa, jolloin saatiin 38 mg analyyttisesti puhdasta ainetta. Etyyliasetaatti väkevöitiin ja kromatografoitiin, jolloin saatiin vielä 8 % raakatuotetta. MS. ^{1}H-NMR (d_6-DMSO): δ 1,96 (1H, m), 2,09 (1H, m), 3,31 (1H, m), 3,40 (1H, m), 3,51 (1H, m), 3,62 (1H, m), 3,89 (1H, m), 4,18 (3H, m), 4,35 (1H, m), 4,68 (1H, t, J = 2 Hz), 7,11 (2H, m), 7,19 (2H, m), 7,44 (1H, s), 7,46 (1H, d, J = 9 Hz), 7,51 (1H, s), 7,53 (1H, d, J = 9 Hz), 7,79 (1H, d, J = 8 Hz), 7,83 (1H, d, J = 8 Hz), 10,91 (1H, s).

Patenttivaatimukset:

1. Yhdiste, jolla on kaava



(II)

jossa

R^2 on N_3, suojattu NH, suojattu amino tai suojattu hydroksi;

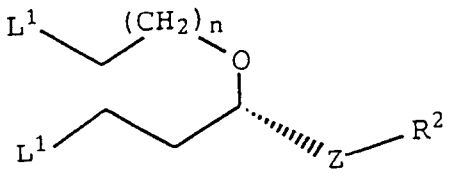
symbolit L^1 tarkoittavat toisistaan riippumatta poistuvaa ryhmää;

Z on $-(CH_2)_n-$; ja

n on itsenäisesti 1, 2 tai 3.

2. Patenttivaatimuksen 1 mukainen yhdiste, t u n n e t t u siitä, että R^2 on -O-trifenyylimetyyli tai -O-metoksitrifenyylimetyyli.

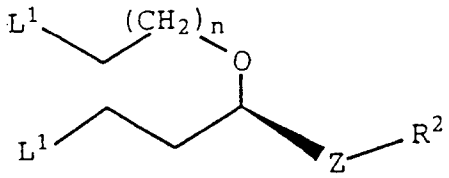
3. Patenttivaatimuksen 1 mukainen yhdiste, t u n n e t t u siitä, että se on



(IIs).

4. Patenttivaatimuksen 3 mukainen yhdiste, t u n n e t t u siitä, että R^2 on -O-trifenyylimetyyli tai -O-metoksitrifenyylimetyyli.

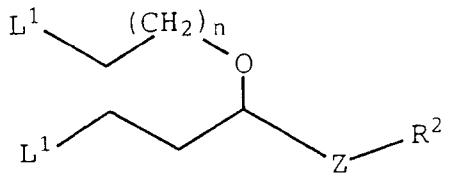
5. Patenttivaatimuksen 1 mukainen yhdiste, t u n n e t t u siitä, että se on



(IIr).

6. Patenttivaatimuksen 5 mukainen yhdiste, t u n n e t t u siitä, että R^2 on -O-trifenyylimetyyli tai -O-metoksitrifenyylimetyyli.

7. Menetelmä yhdisteen valmistamiseksi, jolla on kaava:



(II)

jossa

R^2 on N_3, suojattu NH, suojattu amino tai suojattu hydroksi;

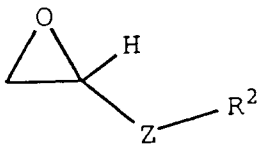
symbolit L^1 tarkoittavat toisistaan riippumatta poistuvaa ryhmää;

Z on $-(CH_2)_n-$; ja

n on itsenäisesti 1, 2 tai 3,

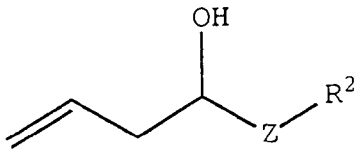
t u n n e t t u siitä, että

(a) yhdiste, jolla on kaava (III):



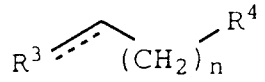
(III)

alkyloidaan litiumasetylidillä, ceriumasetylidillä tai metalliorgaanisella reagenssilla, joka on valittu ryhmästä, jonka muodostavat vinyylikupraatti, vinyylialumiini, vinyylitina, vinyylilitium ja vinyyli-Grignard, jolloin muodostuu yhdiste, jolla on kaava (IV):

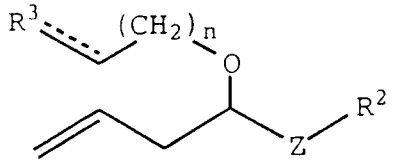


(IV);

(b) yhdiste, jolla on kaava (IV), saatetaan reagoimaan yhdisteen kanssa, jolla on kaava:



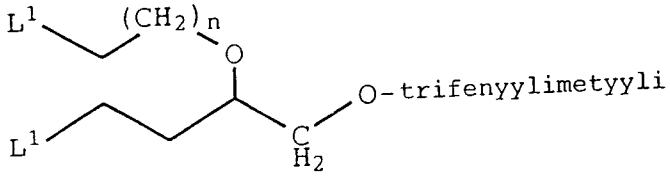
jossa R^3 on halogeeni, suojattu hydroksi tai se on yhdistyneenä viereisen hiilen kanssa, jolloin muodostuu olefiini; R^4 on kloori, bromi tai jodi; jolloin muodostuu yhdiste, jolla on kaava



(V);

(c) kaavan (V) mukainen yhdiste muutetaan jonkin patenttivaatimuksista 1 - 6 mukaiseksi yhdisteeksi.

8. Patenttivaatimuksen 7 mukainen menetelmä yhdisteen valmistamiseksi, jolla on kaava:



t u n n e t t u siitä, että L^1 on mesylaatti tai jodi; ja n on 1 tai 2.