

(19)



SUOMI - FINLAND

(FI)

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

(10) **FI 931370 A7**

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

(21) Patentihakemus - Patentsökan - Patent application 931370

(51) Kansainvälinen patenttiluokitus - Internationell patentklassifikation -
International patent classification
C07D209/52
C07D215/38
C07D217/22
C07D221/04

(22) Tekemispäivä - Ingivningsdag - Filing date 20.08.1991

(23) Saapumispäivä - Ankomstdag - Reception date 26.03.1993

(41) Tullut julkiseksi - Blivit offentlig - Available to the public 26.03.1993

(43) Julkaisupäivä - Publiceringsdag - Publication date 13.06.2019

(86) Kansainvälinen hakemus - 20.08.1991 PCT/US1991/005776
Internationell ansökan - International
application

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

28.09.1990 US 590423

(71) Hakija - Sökande - Applicant

1 •Pfizer Inc., 235 East 42nd Street, New York, NY 10017, AMERIKAN YHDYSVALLAT, (US)

(72) Keksijä - Uppfinnare - Inventor

1 •Desai, Manoj C., Mystic, CT 06355, AMERIKAN YHDYSVALLAT, (US)

2 •Howard, Harry R., USA, AMERIKAN YHDYSVALLAT, (US)

3 •Rosen, Terry J., East Lyme, CT 06333, AMERIKAN YHDYSVALLAT, (US)

(74) Asiamies - Ombud - Agent

Kolster Oy Ab, Salmisaarenaukio 1, 00180 Helsinki

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

Typeä sisältävien, ei-aromaattisten heterosyklisen analogeja, joissa on fuusioitunut rengas

Kväve innehållande analoger av icke-aromatiska heterocykliska föreningar med en fusionerad ring

Tyypeä sisältävien, ei-aromaattisten heterosyklisen analogien, joissa on fuusioitunut rengas

Keksinnön tausta

5 Tämä keksintö koskee uusia, tyypeä sisältävien, ei-aromaattisten heterosyklisen analogien, joissa on fuusioitunut rengas, sellaisia yhdisteitä sisältäviä farmaseuttisia koostumuksia, ja sellaisten yhdisteiden käyttöä sellaisten tautien hoidossa ja ehkäisyssä, joita välittää epäsuorasti P-substanssin ylimäärä tai jotka aiheutuvat P-substanssin ylimäärästä. Keksintö koskee myös uusia välituotteita, joita käytetään sellaisten yhdisteiden synteesissä.

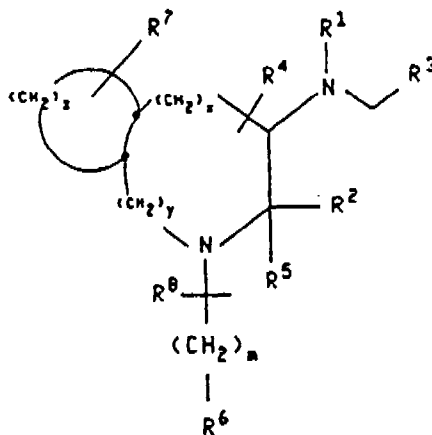
15 P-substanssi on luonnossa ilmenevä undekapeptidi, joka kuuluu takykiniini-peptidiperheeseen, jotka viimeksi mainitut ovat saaneet nimensä siitä, että niillä on nopeaa stimuloivaa vaikutusta sileään lihaskudokseen. Spesifisemmin P-substanssi on farmakologisesti vaikuttava neuropeptidi, jota tuotetaan nisäkkäissä (se eristettiin alunperin suolistosta), ja sillä on luonteenomainen aminohapposekvenssi, jonka esittävät havainnollisesti D.F. Veber ym. US-patentissa nro 4 680 283. P-substanssin ja muiden takykiniinien laaja osallisuus monien sairauksien patofysiologiassa on osoitettu laajasti alalla. P-substanssilla on 25 osoitettu hiljattain olevan esimerkiksi osuutta kivun tai migreenin välittymisessä [katso B.E.B. Sandberg ym., Journal of Medicinal Chemistry, vol. 25, s. 1009 (1982)], samoin kuin keskushermoston häiriöissä, kuten ahdistus ja skitsofrenia, hengitysteiden sairauksissa ja tulehdussairauksissa, kuten astma ja vastaavasti nivelreuma, reuman kaltaisissa sairauksissa, kuten sidekudostulehdus, ja 30 ruoansulatuskanavan häiriöissä ja ruoansulatuskanavan sairauksissa, kuten haavainen paksusuolentulehdus ja Crohnin tauti jne. (katso D. Regoli teoksessa "Trends in Cluster

Headache", toim. F. Sicuteri ym., Elsevier Scientific Publishers, Amsterdam, 1987, s. 85 - 95).

PCT-patenttihakemus PCT/US 90/00 116, jätetty 4. tammikuuta 1990, koskee karbotrisyklisiä rengasjärjestelmiä, joissa yksi renkaista substituoidaan aminoryhmällä ja jossa yksi hiiliatomi kussakin kahdessa renkaassa voidaan korvata heteroatomilla, ja ilmoittaa että ne ovat hyödyllisiä P-substanssin antagonisteina. PCT-patenttihakemus PCT/US 89/05338, jätetty 20. marraskuuta 1989, ja US-patenttihakemukset 07/557 442 ja 07/532 525, jätetty 23. heinäkuuta 1990 ja vastaavasti 1. kesäkuuta 1990, viittaavat aminolla substituoituihin kinuklidiini johdannaisiin ja ilmoittavat, että ne ovat hyödyllisiä P-substanssin antagonisteina.

Keksinnön yhteenveto

Tämä keksintö koskee yhdisteitä, joilla on kaava



jossa x on kokonaisluku väliltä nolla - neljä;

y on kokonaisluku väliltä nolla - neljä;

z on kokonaisluku väliltä yksi - kuusi;

$(CH_2)_z$:n sisältävä rengas voi sisältää nollasta kolmeen kaksoissidosta, ja yksi $(CH_2)_z$:n hiilistä voi mahdollisesti olla korvattu hapella, rikillä tai typellä;

m on kokonaisluku väliltä nolla - kaksitoista, ja mikä tahansa $(CH_2)_m$:n hiili-hiili-yksöissidoksista voi mah-

dollisesti olla korvattu hiili-hiili-kaksois- tai -kolmois-sidoksella, ja mikä tahansa $(CH_2)_m$:n hiiliatomi voi mahdollisesti olla substituoitu R^8 :lla (kuten rakenteessa I osoittaa vaakasuora viiva, joka on R^8 :n vieressä);

5 R^1 on vety tai C_{1-6} -alkyyli, joka on mahdollisesti substituoitu hydroksilla, alkoksilla tai fluorilla;

R^2 on radikaali, joka on joko vety, haarautumaton tai haarautunut C_{1-6} -alkyyli, C_{3-7} -sykloalkyyli, jossa yksi hiiliatomi voi mahdollisesti olla korvattu typellä, hapella tai rikillä; aryyli joka on joko fenyyli tai naftyyli; heteroaryyli, joka on joko indanyyli, tienyyli, furyyli, pyridyyli, tiatsolyyli, isotiatsolyyli, oksatsolyyli, isoksatsolyyli, triatsolyyli, tetratsolyyli tai kinolyyli; fenyyli- C_{2-6} -alkyyli, bentshydryyli tai bentsyyli, jossa
15 kukin mainituista aryyli- ja heteroaryyliryhmistä ja mainittujen bentsyyli-, fenyyli- C_{2-6} -alkyyli- ja bentshydryyli-ryhmien fenyyliosista voi mahdollisesti olla substituoitu yhdellä tai useammalla substituentilla, jotka ovat toisistaan riippumatta joko halogeeni, nitro, C_{1-6} -alkyyliamino, C_{1-6} -alkoksi, trifluorimetyyli, amino, C_{1-6} -alkyyliamino,
20

$\overset{O}{\parallel}$
 $_{1-6}$ -alkyyli-O-C-, $\overset{O}{\parallel}$
 C_{1-6} -alkyyli-O-C- $\overset{O}{\parallel}$ - C_{1-6} -alkyyli, C_{1-6} -alkyyli-

$\overset{O}{\parallel}$
C-O-, $\overset{O}{\parallel}$
 C_{1-6} -alkyyli-C- $\overset{O}{\parallel}$ - C_{1-6} -alkyyli-O-, $\overset{O}{\parallel}$
 C_{1-6} -alkyyli-C-, C_{1-6} -

25 $\overset{O}{\parallel}$
alkyyli-C- $\overset{O}{\parallel}$ - C_{1-6} -alkyyli-, di- C_{1-6} -alkyyliamino, $\overset{O}{\parallel}$
-CNH- C_{1-6} -al-

$\overset{O}{\parallel}$
kyyli, C_{1-6} -alkyyli-C-NH- $\overset{O}{\parallel}$ - C_{1-6} -alkyyli, $\overset{O}{\parallel}$
-NHCH ja -NHC- C_{1-6} -alkyyli;
30

R^5 on vety tai C_{1-6} -alkyyli;

tai R^2 ja R^5 , yhdessä sen hiilen kanssa johon ne kiinnitetään, muodostavat tyydyttyneen karbosyklisen ren-

kaan, jossa on 3 - 7 hiiliatomiä, jossa yksi mainituista hiiliatomeista voi mahdollisesti olla korvattu hapella, typellä tai rikillä;

5 R^3 on aryyli, joka on joko fenyyli tai naftyyli; heteroaryyli, joka on joko indanyyli, tienyyli, furyyli, pyridyyli, tiatsolyyli, isotiatsolyyli, oksatsolyyli, iso-
ksatsolyyli, triatsolyyli, tetratsolyyli tai kinolyyli; tai sykloalkyyli, jossa on kolmesta seitsemään hiiliato-
10 mia, jossa yksi mainituista hiiliatomeista voi mahdollisesti olla korvattu typellä, hapella tai rikillä; jossa kukin mainituista aryyli- ja heteroaryyliryhmistä voi mahdollisesti olla korvattu yhdellä tai useammalla substituentilla, ja mainittu C_{3-7} -sykloalkyyli voi mahdollisesti olla korvattu yhdellä tai kahdella substituentilla, ja
15 mainitut substituentit ovat toisistaan riippumatta joko halogeeni, nitro, C_{1-6} -alkyyli, C_{1-6} -alkoksi, trifluorimetyyli, fenyyli, amino, C_{1-6} -alkyyliamino, $-\overset{\text{O}}{\overset{\parallel}{\text{C}}}\text{NH}-C_{1-6}$ -alkyyli,

20 C_{1-6} -alkyyli- $\overset{\text{O}}{\overset{\parallel}{\text{C}}}-\text{NH}-C_{1-6}$ -alkyyli, $-\text{NH}\overset{\text{O}}{\overset{\parallel}{\text{C}}}\text{H}$ ja $\text{NHC}\overset{\text{O}}{\overset{\parallel}{\text{C}}}-C_{1-6}$ -alkyyli;

R^4 voi olla kiinnittynyt tyyppiä sisältävän renkaan mihin tahansa atomiin, jossa on saatavilla sitoutumiskoh-
ta, ja R^7 voi olla kiinnittynyt $(\text{CH}_2)_n$ sisältävän renkaan mihin tahansa atomiin, jossa on saatavilla sitoutumiskoh-
25 ta;

R^4 , R^6 , R^7 ja R^8 ovat kukin toisistaan riippumatta vety, hydroksi, halogeeni, amino, karboksi, karboksi- C_{1-6} -alkyyli, C_{1-6} -alkyyliamino, di- C_{1-6} -alkyyliamino, C_{1-6} -alkok-

30 si, C_{1-6} -alkyyli- $\overset{\text{O}}{\overset{\parallel}{\text{O}}}-\overset{\text{O}}{\overset{\parallel}{\text{C}}}-$, C_{1-6} -alkyyli- $\overset{\text{O}}{\overset{\parallel}{\text{O}}}-\overset{\text{O}}{\overset{\parallel}{\text{C}}}-C_{1-6}$ -alkyyli, C_{1-6} -alkyyli- $\overset{\text{O}}{\overset{\parallel}{\text{O}}}-$, C_{1-6} -alkyyli- $\overset{\text{O}}{\overset{\parallel}{\text{C}}}-C_{1-6}$ -alkyyli- $\overset{\text{O}}{\overset{\parallel}{\text{O}}}-$, C_{1-6} -alkyyli- $\overset{\text{O}}{\overset{\parallel}{\text{C}}}-$,

$$\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{C}_{1-6}\text{-alkyyli}-\text{C}-\text{C}_{1-6}\text{-alkyyli} \end{array}$$
 ja radikaalit jotka esitetään R^2 :n määritelmässä, sillä edellytyksellä että a) kun m on 0, R^8 on poissa, b) ei R^4 , R^6 , R^7 eikä R^8 voi muodostaa yhdessä sen hiilen kanssa, johon se on kiinnittynyt, rengasta R^5 :n kanssa, ja c) R^4 :ää ja R^7 :ää ei voida kiinnittää samaan hiiliatomiin.

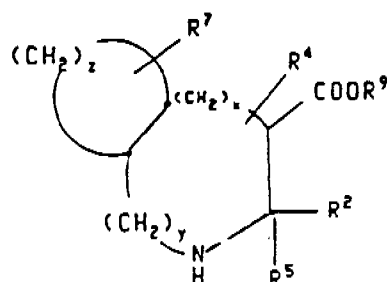
Tämä keksintö koskee myös kaavan I mukaisten yhdisteiden farmaseuttisesti soveliaita happoadditiosuoloja. Hapot, joita käytetään valmistettaessa edellä mainittujen, tämän keksinnön mukaisten emäksisten yhdisteiden farmaseuttisesti soveliaita happoadditiosuoloja, ovat sellaisia happoja, jotka muodostavat myrkyttömiä happoadditiosuoloja, se on: hapot, jotka sisältävät farmakologisesti soveliaita anioneja, kuten hydrokloridi-, hydrobromidi-, hydrojodidi-, nitraatti-, sulfaatti- tai bisulfaatti-, fosfaatti- tai happamet fosfaatti-, asetaatti-, laktaatti-, sitraatti- tai happamet sitraatti-, tartraatti- tai bitartraatti-, sukkinaatti-, maleaatti-, fumaraatti-, glukonaatti-, sakkaraatti-, bentsoaatti-, metaanisulfonaatti-, etaanisulfonaatti-, bentseenisulfonaatti-, p-tolueenisulfonaatti- ja pamoatti- (se on: 1,1'-metyleeni-bis(2-hydroksi-3-naftoaatti)suolat.

Termi "halogeeni" tässä käytettynä käsittää, ellei toisin ilmaista, kloorin, fluorin, bromin ja jodin.

Termi "alkyyli" tässä käytettynä käsittää, ellei toisin mainita, tyydyttyneet monovalentit hiilivetyradikaalit, joissa on haarautumattomia, haarautuneita tai rengasmaisia osia, tai näiden yhdistelmiä.

Termi "yksi tai useampia substituentteja" tässä käytettynä käsittää yhdestä maksimilukumäärään substituentteja, jotka ovat mahdollisia saatavilla olevien sitoutumiskohtien lukumäärän perusteella.

Tämä keksintö koskee myös yhdisteitä, joilla on kaava



II

5

jossa R^2 , R^4 , R^5 , R^7 , x , y ja z on määritelty samoin kuin
 kaavan I mukaisille yhdisteille, ja R^9 on vety tai C_{1-6} -al-
 kyyli. Nämä yhdisteet ovat hyödyllisiä välituotteina kaa-
 van I mukaisten yhdisteiden synteesissä.

Kaavojen I ja II mukaisilla yhdisteillä on kiraali-
 set keskuskeskukset ja ne esiintyvät näin ollen eri enantiomee-
 risinä muotoina. Tämä keksintö koskee kaavan I mukaisten
 yhdisteiden kaikkia optisia isomeerejä ja kaikkia stereo-
 isomeerejä, ja näiden seoksia.

Kaavat I ja II edellä käsittävät yhdisteet, jotka
 ovat identtisiä kuvattujen kanssa, lukuun ottamatta sitä
 seikkaa, että yksi tai useampi vety- tai hiiliatomi kor-
 vataan sen radioaktiivisella isotoopilla. Sellaiset radio-
 leimatut yhdisteet ovat hyödyllisiä työkaluja tutkimukses-
 sa ja diagnostiikassa metabolisissa farmakokineettisissä
 tutkimuksissa ja sitoutumismäärityksissä. Spesifisiin so-
 vellutuksiin tutkimuksessa kuuluvat radioligandin sitoutu-
 mismääritykset, autoradiografiset tutkimukset ja in vivo
 -sitoutumistutkimukset, kun taas spesifisiin sovellutuk-
 siin diagnostisella alueella kuuluvat ihmisaivojen P-subs-
 tanssireseptorin in vivo -sitoutumistutkimukset tulehduk-
 sen kannalta relevanteissa kudoksissa, esimerkiksi immuu-
 nityypin soluissa tai soluissa, jotka ovat suoraan osalli-
 sina tulehduksellisissa suolistohäiriöissä ja vastaavissa.
 Kaavojen I ja II mukaisten yhdisteiden radioleimattuihin
 muotoihin kuuluvat niiden tritium- ja C^{14} -isotoopit.

Edullisia kaavan I mukaisia yhdisteitä ovat ne,
 joissa R^1 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 ja R^8 on vety; R^2 on fenyyli, joka

35

on korvattu mahdollisesti yhdellä tai useammalla substituentilla, jotka ovat toisistaan riippumatta joko vety, kloori, fluori, C₁₋₆-alkoksi, C₁₋₆-alkyyli tai trifluorimetyyli; R³ on metoksifenyyli, jossa fenyyliosaa on mahdollisesti korvattu yhdellä tai useammalla substituentilla, jotka ovat toisistaan riippumatta joko vety, kloori, fluori, C₁₋₆-alkoksi, C₁₋₆-alkyyli tai trifluorimetyyli; m on nolla; ja kukin x, y ja z on kokonaisluku välillä nolla - neljä.

10 Erityisiä edullisia kaavan I mukaisia yhdisteitä ovat:

[1 α ,3 α ,4 β ,5 α]-4-(2-metoksibentsyyli)amino-3-fenyyli-2-atsabisyklo[3.3.0]oktaani;

15 [1 α ,3 α ,4 β ,5 α]-4-(2-klooribentsyyli)amino-3-fenyyli-2-atsabisyklo[3.3.0]oktaani;

[1 α ,3 α ,4 α ,5 α]-4-(2-metoksibentsyyli)amino-3-fenyyli-2-atsabisyklo[3.3.0]oktaani;

4-(2-metoksibentsyyli)amino-3-fenyyli-2-atsabisyklo[4.4.0]dekaani;

20 5-(2-metoksibentsyyli)amino-4-bentshydriyli-3-atsabisyklo[4.1.0]heptaani.

Muita kaavan I mukaisia yhdisteitä ovat:

10-(2-metoksibentsyyli)amino-9-fenyyli-8-arabisyklo[5.4.0]undekaani;

25 4-(5-t-butylyli-2-metoksibentsyyli)amino-3-fenyyli-2-atsabisyklo[3.3.0]oktaani;

4-(5-isopropylyli-2-metoksibentsyyli)amino-3-fenyyli-2-atsabisyklo[3.3.0]oktaani;

30 4-(5-etyyli-2-metoksibentsyyli)amino-3-fenyyli-2-atsabisyklo[3.3.0]oktaani;

4-(2-metoksi-5-n-propyylibentsyyli)amino-3-fenyyli-2-atsabisyklo[3.3.0]oktaani;

4-(5-t-butylyli-2-isopropoksibentsyyli)amino-3-fenyyli-2-atsabisyklo[3.3.0]oktaani;

- 4-(2-metoksi-5-fenyylibentsyyli)amino-3-fenyyli-2-atsabisyklo[3.3.0]oktaani;
- 4-(5-t-butylyli-2-metoksibentsyyli)amino-3-difenyylimetyyli-2-atsabisyklo[3.3.0]oktaani;
- 5 4-(5-t-butylyli-2-metoksibentsyyli)amino-3-fenyyli-2-atsabisyklo[4.4.0]dekaani;
- 4-(5-t-butylyli-2-metoksibentsyyli)amino-3-difenyylimetyyli-2-atsabisyklo[4.4.0]dekaani;
- 10 3-difenyylimetyyli-4-(5-isopropylyli-2-metoksibentsyyliamino[4.1.0]heptaani;
- 9-(5-t-butylyli-2-metoksibentsyyli)amino-8-fenyyli-7-atsabisyklo[4.3.0]nonaani;
- 10-(5-t-butylyli-2-metoksibentsyyli)amino-9-fenyyli-8-atsabisyklo[5.3.0]nonaani;
- 15 2-atsa-4-(5-t-butylyli-2-metoksibentsyyli)amino-3-fenyyli-7-oksabisyklo[3.3.0]oktaani;
- 2-atsa-4-(5-etyyli-2-metoksibentsyyli)amino-3-difenyylimetyyli-7-oksabisyklo[3.3.0]oktaani;
- 2-atsa-3-fenyyli-4-(2-metoksibentsyyli)amino-7-oksabisyklo[3.3.0]oktaani;
- 20 2-atsa-3-difenyylimetyyli-4-(2-metoksibentsyyli)amino-7-oksabisyklo[3.3.0]oktaani;
- 2-atsa-3-fenyyli-4-(2-metoksibentsyyli)amino-8-oksabisyklo[3.3.0]oktaani;
- 25 2-atsa-3-difenyylimetyyli-4-(2-metoksibentsyyli)amino-8-oksabisyklo[3.3.0]oktaani;
- 4-(5-5-butylyli-2-metoksibentsyyli)amino-3-fenyyli-2-atsabisyklo[3.3.0]oktaani;
- 5-(2-metoksibentsyyli)amino-4-fenyyli-3-atsabisyklo[5.4.0]undekaani;
- 30 2-(2-metoksibentsyyli)amino-3-fenyyli-4-atsabisyklo[5.4.0]undekaani;
- 5-(2-metoksyylibentsyyli)amino-4-fenyyli-3-atsabisyklo[5.3.0]undekaani;

- 2-(2-metoksibentsyyli)amino-3-fenyyli-4-atsabisyk-
lo[5.3.0]undekaani;
- 4-(2-metoksibentsyyli)amino-3-fenyyli-2-atsabisyk-
lo[4.3.0]nonaani;
- 5 4-(2-metoksibentsyyli)amino-3-fenyyli-2-atsabisyk-
lo[5.3.0]dekaani;
- 4-(2-metoksibentsyyli)amino-3-fenyyli-2-atsabisyk-
lo[5.4.0]undekaani;
- 4-(2-metoksibentsyyli)amino-3-fenyyli-2-atsabisyk-
10 lo[5.5.0]dodekaani;
- 9-(2-metoksibentsyyli)amino-8-fenyyli-7-atsabisyk-
lo[4.3.0]nonaani;
- 5-(2-metoksibentsyyli)amino-4-fenyyli-3-atsabisyk-
lo[5.3.0]dekaani;
- 15 5-(2-metoksibentsyyli)amino-4-fenyyli-3-atsabisyk-
lo[4.3.0]nonaani;
- 5-(2-metoksibentsyyli)amino-4-fenyyli-3-atsabisyk-
lo[4.4.0]dekaani;
- 11-(2-metoksibentsyyli)amino-4-fenyyli-3-atsabisyk-
20 lo[5.4.0]undekaani;
- 5-(2-metoksibentsyyli)amino-4-fenyyli-3-atsabisyk-
lo[5.1.0]oktaani;
- 4-(2-metoksibentsyyli)amino-3-fenyyli-2-atsa-8-ok-
sabisyklo[4.3.0]nonaani;
- 25 3-(difenyylimetyyli)-4-(2-metoksibentsyyli)amino-
2-atsabisyklo[3.3.0]oktaani;
- 5-(2-metoksibentsyyli)amino-4-fenyyli-3-atsabisyk-
lo[5.4.0]undekaani;
- 2-(2-metoksibentsyyli)amino-3-fenyyli-4-atsabisyk-
30 lo[5.4.0]undekaani;
- 10-(2,5-dimetoksibentsyyli)amino-9-fenyyli-8-atsa-
bisyklo[5.4.0]undekaani;
- 5-(2,5-dimetoksibentsyyli)amino-4-fenyyli-3-atsabi-
syklo[5.4.0]undekaani;

- 2-(2,5-dimetoksibentsyyli)amino-3-fenyyli-4-atsabisyklo[5.4.0]undekaani;
- 5-(2,5-dimetoksyylibentsyyli)amino-4-fenyyli-3-atsabisyklo[5.3.0]undekaani;
- 5 2-(2,5-dimetoksibentsyyli)amino-3-fenyyli-4-atsabisyklo[5.3.0]undekaani;
- 4-(2,5-dimetoksibentsyyli)amino-3-fenyyli-2-atsabisyklo[4.3.0]nonaani;
- 4-(2,5-dimetoksibentsyyli)amino-3-fenyyli-2-atsabisyklo[5.3.0]dekaani;
- 10 4-(2,5-dimetoksibentsyyli)amino-3-fenyyli-2-atsabisyklo[5.4.0]undekaani;
- 4-(2,5-dimetoksibentsyyli)amino-3-fenyyli-2-atsabisyklo[5.5.0]dodekaani;
- 15 9-(2,5-dimetoksibentsyyli)amino-8-fenyyli-7-atsabisyklo[4.3.0]nonaani;
- 5-(2,5-dimetoksibentsyyli)amino-4-fenyyli-3-atsabisyklo[5.3.0]dekaani;
- 5-(2,5-dimetoksibentsyyli)amino-4-fenyyli-3-atsabisyklo[4.3.0]nonaani;
- 20 5-(2,5-dimetoksibentsyyli)amino-4-fenyyli-3-atsabisyklo[4.4.0]dekaani;
- 11-(2,5-dimetoksibentsyyli)amino-10-fenyyli-9-atsabisyklo[5.4.0]undekaani;
- 25 5-(2,5-dimetoksibentsyyli)amino-4-fenyyli-3-atsabisyklo[5.1.0]oktaani;
- 4-(2,5-dimetoksyylibentsyyli)amino-3-fenyyli-2-atsa-8-oksabisyklo[4.3.0]oktaani;
- 3-(difenyylimetyyli)-4-(2,5-dimetoksibentsyyli)amino-2-atsabisyklo[3.3.0]oktaani;
- 30 5-(2,5-dimetoksibentsyyli)amino-4-fenyyli-3-atsabisyklo[5.4.0]undekaani;
- 2-(2,5-dimetoksibentsyyli)amino-3-fenyyli-4-atsabisyklo[5.4.0]undekaani;

- 10-(5-kloori-2-metoksibentsyyli)amino-9-fenyyli-8-
atsabisyklo[5.4.0]undekaani;
- 5-(5-kloori-2-metoksibentsyyli)amino-9-fenyyli-8-
atsabisyklo[5.4.0]undekaani;
- 5 2-(5-kloori-2-metoksibentsyyli)amino-4-fenyyli-3-
atsabisyklo[5.4.0]undekaani;
- 5-(5-kloori-2-metoksibentsyyli)amino-3-fenyyli-4-
atsabisyklo[5.4.0]undekaani;
- 2-(5-kloori-2-metoksyylibentsyyli)amino-3-fenyyli-
10 4-atsabisyklo[5.3.0]undekaani;
- 4-(5-kloori-2-metoksibentsyyli)amino-3-fenyyli-2-
atsabisyklo[4.3.0]nonaani;
- 4-(5-kloori-2-metoksibentsyyli)amino-3-fenyyli-2-
atsabisyklo[5.3.0]dekaani;
- 15 4-(5-kloori-2-metoksibentsyyli)amino-3-fenyyli-2-
atsabisyklo[5.4.0]undekaani;
- 4-(5-kloori-2-metoksibentsyyli)amino-3-fenyyli-2-
atsabisyklo[5.5.0]dodekaani;
- 9-(5-kloori-2-metoksibentsyyli)amino-8-fenyyli-7-
20 atsabisyklo[4.3.0]nonaani;
- 5-(5-kloori-2-metoksibentsyyli)amino-4-fenyyli-3-
atsabisyklo[5.3.0]dekaani;
- 5-(5-kloori-2-metoksibentsyyli)amino-4-fenyyli-3-
atsabisyklo[4.3.0]nonaani;
- 25 5-(5-kloori-2-metoksibentsyyli)amino-4-fenyyli-3-
atsabisyklo[4.4.0]dekaani;
- 11-(5-kloori-2-metoksibentsyyli)amino-10-fenyyli-
9-atsabisyklo[5.4.0]undekaani;
- 5-(5-kloori-2-metoksibentsyyli)amino-4-fenyyli-3-
30 atsabisyklo[5.1.0]oktaani;
- 4-(5-kloori-2-metoksibentsyyli)amino-3-fenyyli-2-
atsa-8-oksabisyklo[4.3.0]nonaani;
- 3-(difenyylimetyyli)-4-(5-kloori-2-metoksibentsyy-
li)amino-2-atsabisyklo[3.3.0]oktaani;

- 5-(5-kloori-2-metoksibentsyyli)amino-4-fenyyli-3-atsabisyklo[5.4.0]undekaani;
- 2-(5-kloori-2-metoksibentsyyli)amino-3-fenyyli-4-atsabisyklo[5.4.0]undekaani;
- 5 10-(5-fluori-2-metoksibentsyyli)amino-9-fenyyli-8-atsabisyklo[5.4.0]undekaani;
- 5-(5-fluori-2-metoksibentsyyli)amino-4-fenyyli-3-atsabisyklo[5.4.0]undekaani;
- 10 2-(5-fluori-2-metoksibentsyyli)amino-3-fenyyli-4-atsabisyklo[5.4.0]undekaani;
- 5-(5-fluori-2-metoksibentsyyli)amino-4-fenyyli-3-atsabisyklo[5.3.0]undekaani;
- 2-(5-fluori-2-metoksibentsyyli)amino-3-fenyyli-4-atsabisyklo[5.3.0]undekaani;
- 15 4-(5-fluori-2-metoksibentsyyli)amino-3-fenyyli-2-atsabisyklo[4.3.0]nonaani;
- 4-(5-fluori-2-metoksibentsyyli)amino-3-fenyyli-2-atsabisyklo[5.3.0]dekaani;
- 4-(5-fluori-2-metoksibentsyyli)amino-3-fenyyli-2-atsabisyklo[5.4.0]undekaani;
- 20 4-(5-fluori-2-metoksibentsyyli)amino-3-fenyyli-2-atsabisyklo[5.5.0]dodekaani;
- 9-(5-fluori-2-metoksibentsyyli)amino-8-fenyyli-7-atsabisyklo[4.3.0]dodekaani;
- 25 5-(5-fluori-2-metoksibentsyyli)amino-4-fenyyli-3-atsabisyklo[5.3.0]dekaani;
- 5-(5-fluori-2-metoksibentsyyli)amino-4-fenyyli-3-atsabisyklo[4.3.0]nonaani;
- 5-(5-fluori-2-metoksibentsyyli)amino-4-fenyyli-3-atsabisyklo[4.4.0]dekaani;
- 30 11-(5-fluori-2-metoksibentsyyli)amino-4-fenyyli-3-atsabisyklo[5.4.0]undekaani;
- 5-(5-fluori-2-metoksibentsyyli)amino-4-fenyyli-3-atsabisyklo[5.1.0]oktaani;

4-(5-fluori-2-metoksylibentsyyli)amino-3-fenyyli-2-atsa-8-oksabisyklo[4.3.0]nonaani;

3-(difenyylimetyyli)-4-(5-fluori-2-metoksibentsyyli)amino-2-atsabisyklo[3.3.0]oktaani;

5 5-(5-fluori-2-metoksibentsyyli)amino-4-fenyyli-3-atsabisyklo[5.1.0]undekaani; ja

2-(5-fluori-2-metoksibentsyyli)amino-3-fenyyli-4-atsabisyklo[5.4.0]undekaani.

Tämä keksintö koskee myös farmaseuttista koostumusta, jolla voidaan hoitaa tai estää tila, joka on joko tulehduksaudit (esimerkiksi nivelreuma, psoriasis, astma ja suolitulehdus), ahdistus, masennus tai mielialahäiriöt, paksunsuolentulehdus, psykoosi, kipu, allergiat, kuten ihottuma ja nuha, krooninen obstruktiivinen ilmatiesairaus, liihakerkkyyshäiriöt, kuten myrkkysumakin aiheuttama kosketusihottuma, verisuonia supistavat sairaudet, kuten angiina, migreeni ja Reynaudin tauti, sidekudostumis- ja kollageenitaudit, kuten ihon kovettumatauti, ja eosinofiilinen maksamatotauti, reflektorinen sympaattinen dystrofia, kuten kivulias yläraaja, addiktiohäiriöt, kuten alkoholismi, stressiin liittyvät somaattiset häiriöt, perifeerinen neuropatia, hermosärky, neuropatologiset häiriöt, kuten Alzheimerin tauti, AIDSiin liittyvä dementia, diabeettinen neuropatia ja multippeliskleroosi, häiriöt, jotka liittyvät immuunijärjestelmän tehostumiseen tai suppressioon, kuten punahukka (systemic lupus erythematosus), ja reumasairaudet, kuten sidekudostulehdus nisäkkäissä, mukaan luettuna ihminen, jotka sisältävät tietyn määrän kaavan I mukaista yhdistettä, tai sen farmaseuttisesti soveliaista suolaa, joka tehokkaasti hoitaa tai estää sellaista tilaa, ja farmaseuttisesti soveliaista kantajaa.

Tämä keksintö koskee myös menetelmää, jolla voidaan hoitaa tai estää tila, joka on joko tulehduksaudit (esimerkiksi nivelreuma, psoriasis, astma ja suolitulehdus), ahdistus, masennus tai mielialahäiriöt, paksunsuolentuleh-

- dus, psykoosi, kipu, allergiat, kuten ihottuma ja nuha, krooninen obstruktiivinen ilmatiesairaus, liika herkkyys-häiriöt, kuten myrkkysumakin aiheuttama kosketusihottuma, verisuonia supistavat sairaudet, kuten angiina, migreeni ja Reynaudin tauti, sidekudostumis- ja kollageenisairau-
- 5 det, kuten ihon kovettumatauti ja eosinofiilinen maksamatotauti, reflektorinen sympaattinen dystrofia, kuten kivulias yläraaja, addiktiohäiriöt, kuten alkoholismi, stressiin liittyvät somaattiset häiriöt, perifeerinen neuropatia, hermosärky, neuropatologiset häiriöt, kuten Alzheimerin tauti, AIDSiin liittyvä dementia, diabeettinen neuropatia ja multippeliskleroosi, häiriöt, jotka liittyvät im-
- 10 muunijärjestelmän tehostumiseen tai suppressioon, kuten punahukka (systemic lupus erythematosus), ja reumasairaudet, kuten sidekudostulehdus nisäkkäällä, mukaan luettuna
- 15 ihminen, jossa mainitulle nisäkkäälle annetaan tietty määrä kaavan I mukaista yhdistettä, tai sen farmaseuttisesti soveliaasta suolaa, joka tehokkaasti hoitaa tai estää sel-
- 20 laista tilaa.
- Tämä keksintö koskee myös farmaseuttista koostumusta, jolla voidaan hoitaa tai estää tila, joka on joko tulehduks-
 25 taudit (esimerkiksi nivelreuma, psoriasis, astma ja suolitulehdus), ahdistus, masennus tai mielialahäiriöt, paksunsuolentulehdus, psykoosi, kipu, allergiat, kuten ihottuma ja nuha, krooninen obstruktiivinen ilmatiesai-
 30 raus, liika herkkyys-häiriöt, kuten myrkkysumakin aiheuttama kosketusihottuma, verisuonia supistavat sairaudet, kuten angiina, migreeni ja Reynaudin tauti, sidekudostumis- ja kollageenitaudit, kuten ihon kovettumatauti ja eosinofiilinen maksamatotauti, reflektorinen sympaattinen dystrofia, kuten kivulias yläraaja, addiktiohäiriöt, kuten alko-
- 35 holismi, stressiin liittyvät somaattiset häiriöt, perifeerinen neuropatia, hermosärky, neuropatologiset häiriöt, kuten Alzheimerin tauti, AIDSiin liittyvä dementia, diabeettinen neuropatia ja multippeliskleroosi, häiriöt, jot-

ka liittyvät immuunijärjestelmän tehostumiseen tai supp-
 ressioon, kuten punahukka (systemic lupus erythematosus),
 ja reumasairaudet, kuten sidekudostulehdus nisäkkäässä,
 mukaan luettuna ihminen, joka sisältää tietyn määrän kaa-
 5 van I mukaista yhdistettä, tai sen farmaseuttisesti sove-
 liasta suolaa, joka on tehokas P-substanssin vaikutuksen
 vastavaikuttaja sen reseptorikohdassa, ja farmaseuttisesti
 soveliaista kantajaa.

Tämä keksintö koskee myös menetelmää, jolla voidaan
 10 hoitaa tai estää tila, joka on joko tulehdustaudit (esi-
 merkiksi nivelreuma, psoriasis, astma ja suolitulehdus),
 ahdistus, masennus tai mielialahäiriöt, paksunsuolentuleh-
 dus, psykoosi, kipu, allergiat, kuten ihottuma ja nuha,
 krooninen obstruktiivinen ilmatiesairaus, liikaherkkyys-
 15 häiriöt, kuten myrkkysumakin aiheuttama kosketusihottuma,
 verisuonia supistavat sairaudet, kuten angiina, migreeni
 ja Reynaudin tauti, sidekudostumis- ja kollageenitaudit,
 kuten ihon kovettumatauti ja eosinofiilinen maksamatotau-
 ti, reflektorinen sympaattinen dystrofia, kuten kivulias
 20 yläraaja, addiktiohäiriöt, kuten alkoholismi, stressiin
 liittyvät somaattiset häiriöt, perifeerinen neuropatia,
 hermosärky, neuropatologiset häiriöt, kuten Alzheimerin
 tauti, AIDSiin liittyvä dementia, diabeettinen neuropatia
 ja multippeliskleroosi, häiriöt, jotka liittyvät immuuni-
 25 järjestelmän tehostumiseen tai suppressioon, kuten puna-
 hukka (systemic lupus erythematosus), ja reumasairaudet,
 kuten sidekudostulehdus nisäkkäässä, mukaan lukien ihmi-
 nen, jossa mainitulle nisäkkäälle annetaan tietty määrä
 kaavan I mukaista yhdistettä, tai sen farmaseuttisesti
 30 soveliaista suolaa, joka on tehokas P-substanssin vaikutuk-
 sen vastavaikuttaja sen reseptorikohdassa.

Tämä keksintö koskee myös farmaseuttista koostumus-
 ta, jolla voidaan antagonisoida P-substanssin vaikutusta
 sen reseptorikohdassa nisäkkäässä, mukaan luettuna ihmi-
 35 nen, ja joka sisältää P-substanssia antagonisoivan tehok-

kaan määrän kaavan I mukaista yhdistettä, tai sen farmaseuttisesti soveliaasta suolaa, ja farmaseuttisesti soveliaan kantajan.

5 Tämä keksintö koskee myös menetelmää, jolla voidaan antagonisoida P-substanssin vaikutusta sen reseptorikohdassa nisäkkäässä, mukaan luettuna ihminen, ja joka sisältää sen, että mainitulle nisäkkäälle annetaan P-substanssia antagonisoiva tehokas määrä kaavan I mukaista yhdistettä, tai sen farmaseuttisesti soveliaasta suolaa.

10 Tämä keksintö koskee myös farmaseuttista koostumusta, jolla voidaan hoitaa tai ehkäistä häiriö nisäkkäässä, mukaan luettuna ihminen, jonka hoito tai ehkäisy saadaan aikaan tai sitä edistetään siten, että P-substanssivälitteinen välittyminen hermostossa alenee, ja joka sisältää
15 tietyn määrän kaavan I mukaista yhdistettä, tai sen farmaseuttisesti soveliaasta suolaa, joka tehokkaasti antagonisoi P-substanssin vaikutusta sen reseptorikohdassa, ja farmaseuttisesti soveliaasta kantajaa.

Tämä keksintö koskee myös menetelmää, jolla voidaan
20 hoitaa tai ehkäistä häiriö nisäkkäässä, mukaan luettuna ihminen, jonka hoito tai ehkäisy saadaan aikaan tai sitä edistetään siten, että P-substanssivälitteinen välittyminen hermostossa alenee, joka sisältää sen, että mainitulle nisäkkäälle annetaan tietty määrä kaavan I mukaista yhdistettä, tai sen farmaseuttisesti soveliaasta suolaa, joka
25 tehokkaasti antagonisoi P-substanssin vaikutusta sen reseptorikohdassa.

Tämä keksintö koskee myös farmaseuttista koostumusta, jolla voidaan hoitaa tai ehkäistä häiriö nisäkkäässä,
30 mukaan luettuna ihminen, jonka hoito tai ehkäisy saadaan aikaan tai sitä edistetään siten, että P-substanssivälitteinen välittyminen hermostossa alenee, ja joka sisältää tietyn määrän kaavan I mukaista yhdistettä, tai sen farmaseuttisesti soveliaasta suolaa, joka tehokkaasti hoitaa tai

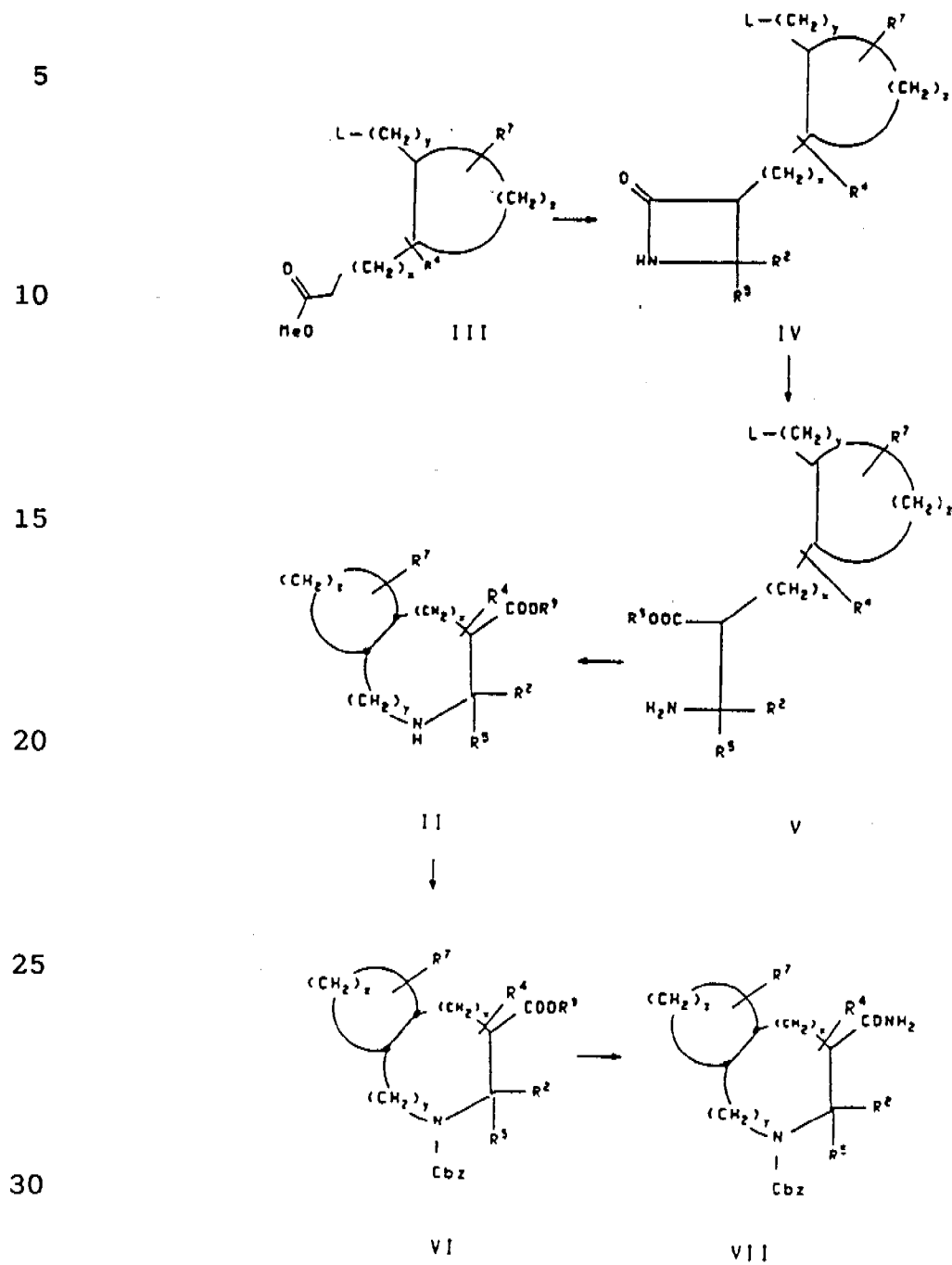
ehkäisee sellaista häiriötä, ja farmaseuttisesti sovelias-
ta kantajaa.

Tämä keksintö koskee myös menetelmää, jolla voidaan
hoitaa tai ehkäistä häiriö nisäkkäässä, mukaan luettuna
5 ihminen, jonka hoito tai ehkäisy saadaan aikaan tai sitä
edistetään siten, että P-substanssivälitteinen välittymi-
nen hermostossa alenee, joka sisältää sen, että mainitulle
nisäkkäälle annetaan tietty määrä kaavan I mukaista yhdis-
tettä, tai sen farmaseuttisesti soveliaasta suolaa, joka
10 tehokkaasti hoitaa tai ehkäisee sellaista häiriötä.

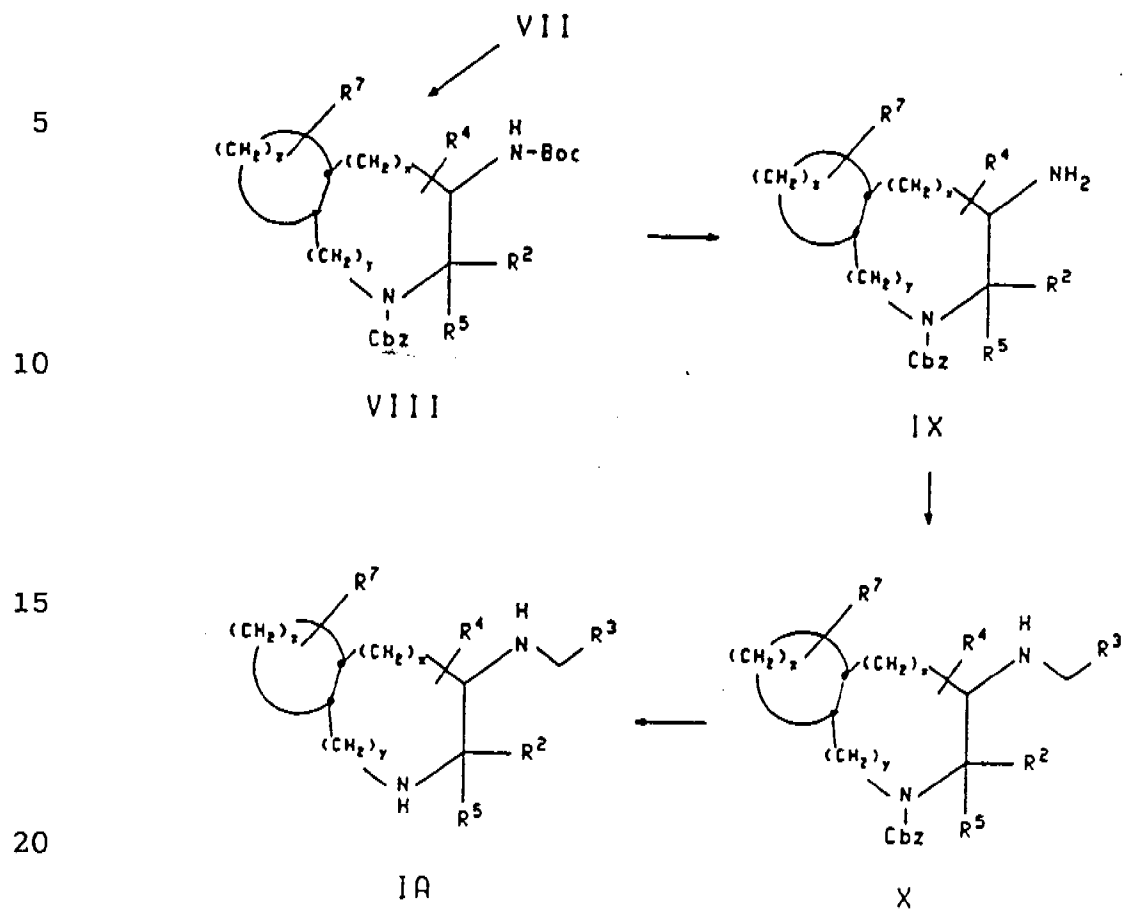
Keksinnön yksityiskohtainen kuvaus

Kaavojen I ja II mukaiset yhdisteet voidaan valmis-
taa, kuten seuraavissa reaktiokaavioissa ja pohdinnassa on
kuvattu. Kaavat, joille on annettu nimiksi IA, IB, IC ja
15 ID, edustavat eri yhdisteluokkia, joilla on yleinen kaava
I. Ellei toisin ilmaista, R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 , R^9 ,
 x , y , z ja m seuraavissa reaktiokaavioissa ja pohdinnassa
ovat edellä olevan määritelmän mukaisia.

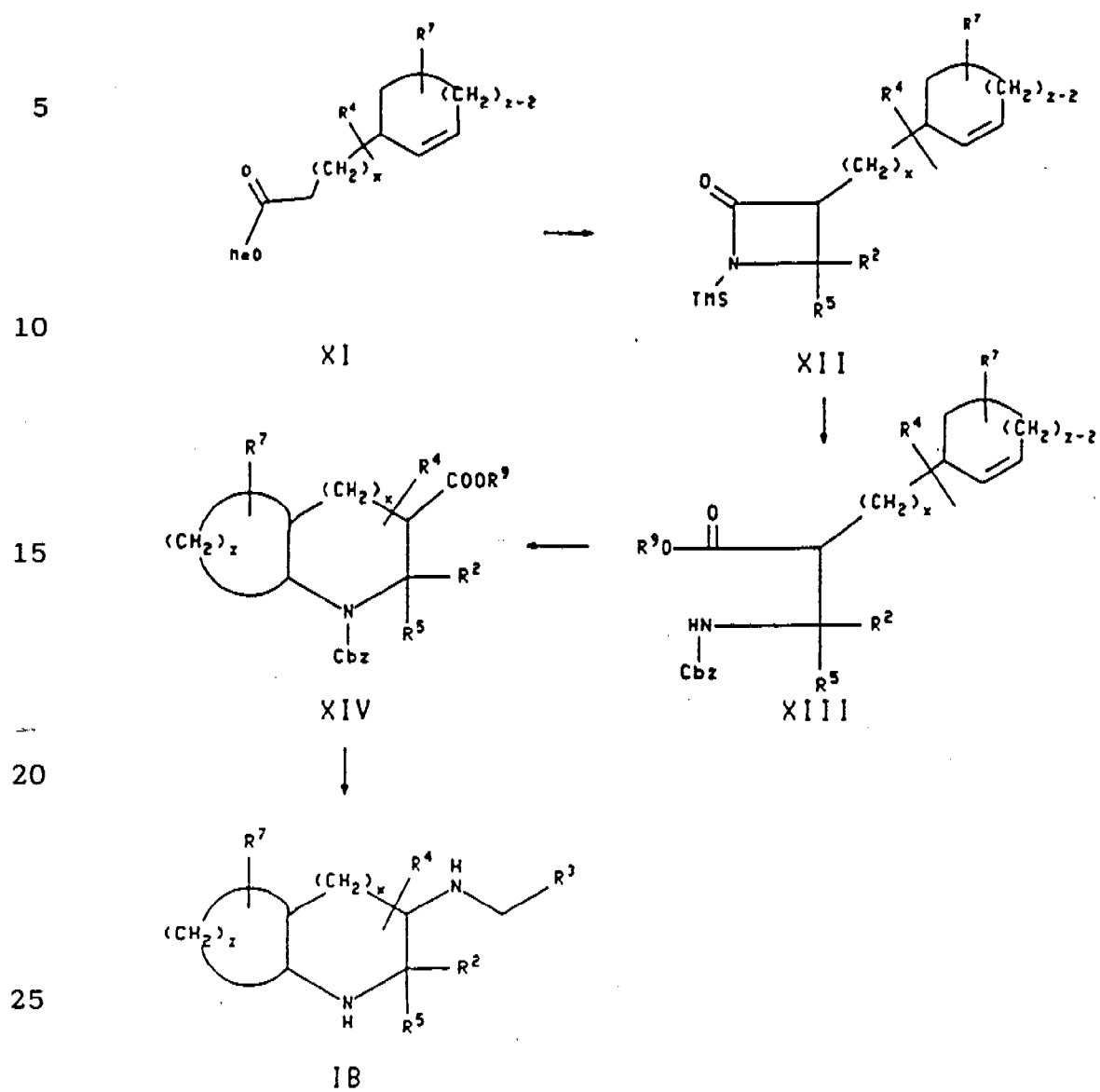
Kaavio 1



Kaavio 1 (jatkoa)

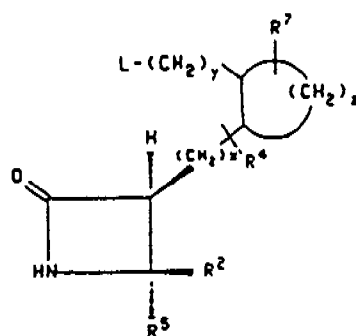


Kaavio 2



Kaavio 3

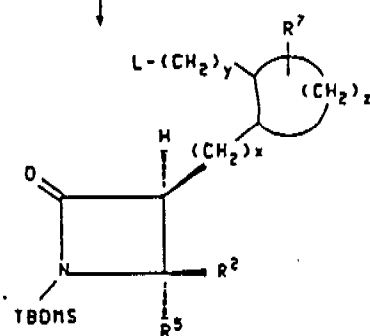
5



10

IV

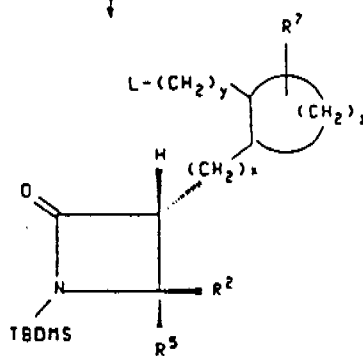
15



20

IVA

25

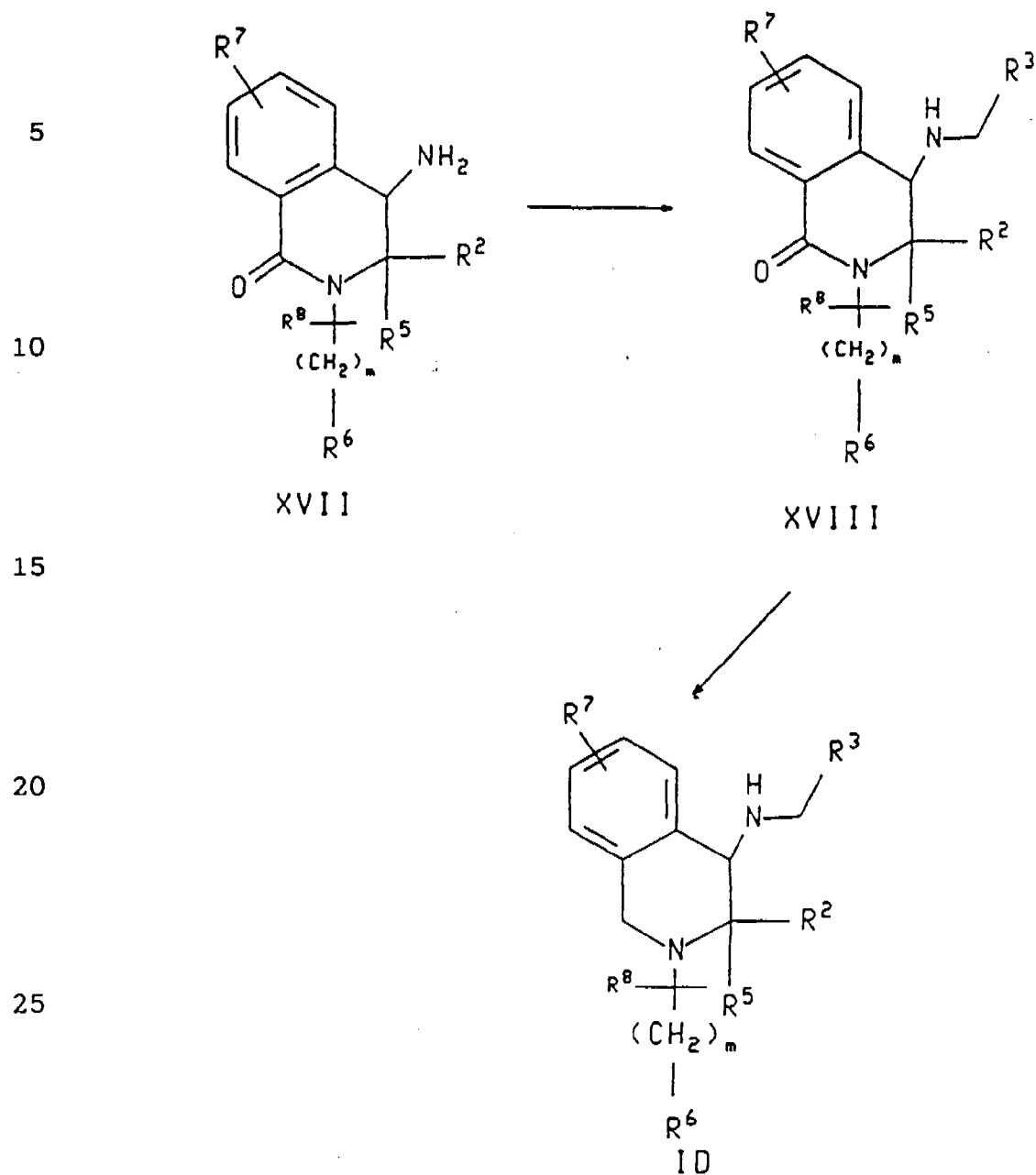


30

IVB

VI

Kaavio 4



Kaavio 1 havainnollistaa kaavan IA mukaisten yhdisteiden valmistusta. Kaava IA edustaa kaavan I mukaisia yhdisteitä, joissa m on nolla ja sekä R^1 että R^6 on vety.

Kaavioon 1 viitaten kaavan III mukainen yhdiste, jossa L on poistuva ryhmä, saatetaan reagoimaan N-(trimetyylisilyyli)bentsaldimiinin kanssa. Reaktio suoritetaan

yleensä niin, että kaavan III mukainen yhdiste lisätään tetrahydrofuraanissa litiumdi-isopropyyliamidimonotetrahydrofuraaniin lämpötilassa, joka on välillä noin -78 - noin -50 °C, tuloksena olevaa seosta sekoitetaan noin
 5 0,25 - noin 10 tuntia, ja sitten lisätään N-(trimetyyli-silyyli)bentsaldimiinia seokseen noin samassa lämpötilassa noin 5 minuutin - noin 1 tunnin aikana. Tämä reaktio tuottaa β-laktaamin, jolla on kaava IV, jossa L on määritetty, kuten kaavan III tapauksessa. L voi esimerkiksi
 10 olla halogeeni, hydroksi, karbometoksi tai kaksoissidos (se on: L = ).

β-laktaamin katkaisu hapolla tuottaa kaavan V mukaisen yhdisteen, jossa R⁹ on C₁₋₄-alkyyli. Tämä reaktio suoritetaan tyypillisesti käyttämällä väkevää happoa, kuten väkevää rikki- tai perkloorihappoa, edullisesti rikkihappoa, polaarisisessa liuottimessa, kuten alemmassa alkoholissa, edullisesti metanolissa, noin 0,5 - noin 16 tunnin ajan. Sovelliaat reaktiolämpötilat ovat välillä noin huoneenlämpötila - noin 150 °C, niin että liuottimen palautusjäähdytyslämpötila on edullinen.
 20

Kaavan V mukaisen yhdisteen tekeminen sykliseksi, niin että tuotetaan vastaava yhdiste, jolla on kaava II, saadaan aikaan kuumentamalla kaavan V mukainen epäpuhtas tuote edellä olevasta reaktiosta lämpötilassa, joka on
 25 noin 80 - noin 140 °C, edullisesti noin 100 °C, noin 5 minuuttia - noin 2 päivää, edullisesti noin 15 minuuttia, korkeakiehumapisteisessä liuottimessa, kuten dimetyyli-formamidi (DMF) tai tolueeni, edullisesti DMF. Tämä reaktio suoritetaan yleensä natriumjodidin, tetrabutyyliammoniumjodidin tai vastaavan suolan läsnä ollessa yhdessä
 30 natriumbikarbonaatin, kaliumbikarbonaatin tai vastaavan suolan kanssa. Kaavan II mukainen yhdiste käsitellään sitten bentsyyliklooriformiaatilla polaarisisessa liuottimessa, kuten vesi, vesi/asetoni, kloroformi, dikloorietaani tai
 35 etyyliasetaatti, emäksen läsnä ollessa, kuten trietyyli-

amiini tai natriumbikarbonaatti, jolloin saadaan vastaava kaavan VI mukainen N-karbobentsyylioksiyhdiste, jolla on sama stereokemia niiden hiiliin nähden, joissa R^2 , R^5 ja $COOR^9$ ovat kiinni. Tämä reaktio voidaan suorittaa lämpötiloissa noin 0 °C - noin 100 °C, edullisesti noin 25 °C, noin 5 minuutin - noin 18 tunnin ajan. Näin muodostuneen, kaavan VI mukaisen yhdisteen käsittely noin viidellä ekvivalentilla sekä trimetyyli-alumiinia että ammoniumkloridia polaarittomassa liuottimessa, kuten bentseeni ja tolueni noin 0,5 - noin 16 tunnin ajan, tuottaa yhdisteen, jolla on kaava VII ja sama stereokemia niiden hiiliin nähden, joissa R^2 , R^5 ja $COOR^9$ ovat kiinni. Reaktiolämpötilat voivat olla välillä noin huoneenlämpötila - noin 100 °C. Noin 50 °C on edullinen.

Kaavan VII mukaisen yhdisteen karboksamidiryhmän muuttaminen, jolloin muodostuu kaavan VIII mukainen yhdiste, jolla on sama stereokemia niiden hiilien suhteen, joissa R^2 , R^5 ja $NHBoc$ ovat kiinni (Boc = t-butoksikarbonyyli), saadaan yleensä aikaan Hoffmanin degradaatiolla käyttämällä lyijytetra-asetaattia t-butanolissa. Tämä reaktio suoritetaan lämpötilassa välillä noin huoneenlämpötila - noin liuottimen palautusjäähdytyslämpötila, edullisesti noin palautusjäähdytyslämpötilassa, noin 15 minuutin - noin 10 tunnin ajan, edullisesti noin 3 - 5 tunnin ajan. Haluttu kaavan VIII mukainen yhdiste voidaan vaihtoehtoisesti hankkia Hoffmanin degradaatiolla käyttämällä sellaisia reagensseja, kuten bromi/natriummetoksidi metanolissa, jodibentseenibis(trifluoriasetaatti) asetonitriilin vesiliuoksessa, natriumbromidi, bentsyyli-trimetyyliammoniumtribromidi tai bis[trifluoriasetoksi]jodibentseeni, edellä olevissa reaktio-olosuhteissa, jota seuraa tuloksena olevan amiinin käsittely di-tert-butyylidikarbonaattilla. Soveliaisiin liuottimiin edellä olevia vaihtoehtoisia Hoffmanin degradaatioita varten kuuluvat inertit vesipitoiset liuottimet, kuten tetrahydrofuraani (THF), dimetok-

sitaani (DME) ja dioksaani. Reaktio di-tert-butyylidikarbonaatilla suoritetaan tyypillisesti reaktioinertissä liuottimessa, kuten dikloorimetaani tai THF, lämpötilassa noin 0 °C - noin 40 °C, edullisesti noin huoneenlämpötilassa.

Kaavan VIII mukaisen yhdisteen reaktio hapon kanssa tuottaa kaavan IX mukaisen yhdisteen, jolla on sama stereokemia niiden hiilten suhteen, joihin R², R⁵ ja NH₂ ovat kiinnittyneet. Esimerkkejä sopivista hapoista ovat suolahappo, trifluorietikkahappo ja perkloorihappo. Liuotin on yleensä polaarinen liuotin, kuten etyyliasetaatti, metyleenikloridi, dioksaani, etyylietteri tai THF, edullisesti etyyliasetaatti. Tämä reaktio suoritetaan tyypillisesti lämpötilassa noin -10 - noin 50 °C, edullisesti noin 25 °C, noin 0,5 - noin 24 tunnin ajan.

Kaavan R³CHO mukaisen yhdisteen pelkistävä aminoiminen edellä olevasta vaiheesta peräisin olevan kaavan IX mukaisen yhdisteen ollessa läsnä tuottaa kaavan X mukaisen yhdisteen, jolla on sama stereokemia. Esimerkkejä käyttökelpoisista pelkistävistä aineista ovat vety metallikatalysaattorin läsnä ollessa, natriumboorihydridi, natriumsyaaniboorihydridi ja natriumtriasetoksiboorihydridi. Tämä reaktio suoritetaan yleensä polaarisessa liuottimessa, kuten etikkahappo tai alempi alkanoli, vettä poistavan agenssin läsnä ollessa, kuten molekyyliseulat, lämpötilassa noin 0 - noin 50 °C. Metanoli on edullinen liuotin ja 25 °C on edullinen lämpötila. On myös edullista, että reaktioseoksen pH on noin 4 - noin 5.

Kaavan X mukaiset yhdisteet voidaan muodostaa vaihtoehtoisesti asyloimalla kaavan IX mukainen yhdiste yhdisteellä, jolla on kaava R³COCl, ja pelkistämällä sitten tuloksena syntyvä amidi. Asyloiminen suoritetaan yleensä polaarisessa liuottimessa (esimerkiksi dikloorimetaani, THF tai etyylietteri), lämpötilassa noin 0 - noin 60 °C. Edullinen liuotin on dikloorimetaani ja edullinen lämpö-

5 tila on noin 25 °C. Esimerkkejä pelkistäväistä agensseista, joita voidaan käyttää amidin pelkistykseen, ovat litiumaluminiumhydridi ja boraanidimetyylisulfidi. Pelkistys suoritetaan tyypillisesti polaarissa liuottimessa (esimerkiksi eetteri, THF tai DME) lämpötilassa noin 0 °C -
noin liuottimen palautusjäähdytyslämpötila, edullisesti noin huoneenlämpötilassa.

10 Kaavan X mukainen yhdiste muutetaan kaavan IA mukaiseksi yhdisteeksi saattamalla se reagoimaan ammoniumformiaatin kanssa palladoidun hiilen läsnä ollessa (esimerkiksi 10-prosenttinen palladoitu hiili). Yleensä käytetään polaarista liuotinta, kuten etyyliasetaattia tai alempaa alkanolia, ja reaktio suoritetaan lämpötilassa
15 noin huoneenlämpötila - noin 150 °C, noin 0,5 - noin 24 tunnin ajan. Reaktio suoritetaan edullisesti etanolissa huoneenlämpötilassa noin 3 - noin 24 tunnin ajan.

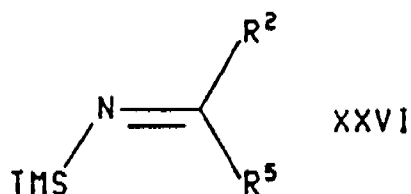
20 Kaavan IA mukaiset yhdisteet, jotka on valmistettu edellä olevan menetelmän mukaisesti, voidaan muuttaa yhdisteiksi, jotka ovat identtisiä sitä seikkaa lukuun ottamatta, että R^1 on muu kuin vety, kuten alla kuvataan. Kaavan X mukainen yhdiste saatetaan reagoimaan kaavan R^1X mukaisen yhdisteen kanssa, jossa X on poistuva ryhmä, kuten halogeeni (esimerkiksi bromi, kloori, fluori tai jodi). Tämä reaktio suoritetaan yleensä emäksen läsnä ollessa, kuten trietyyliamiini tai kalium-t-butoksidi polaarissa liuottimessa, kuten metyleenikloridi tai dikloorietaani, lämpötilassa noin huoneenlämpötila - noin 150 °C.
25 Reaktio suoritetaan edullisesti noin palautusjäähdytyslämpötilassa metyleenikloridissa trietyyliamiinin läsnä ollessa. Tämän reaktion tuote voidaan muuttaa yhdisteeksi, jolla on kaava IA, käsittelemällä ammoniumformiaatilla palladoidun hiilen läsnä ollessa, kuten edellä kuvataan.

30 Kaavan IA mukaiset yhdisteet voidaan muuttaa kaavan I mukaisiksi yhdisteiksi, jotka ovat identtisiä niiden kanssa sitä seikkaa lukuun ottamatta, että R^6 on muu kuin

vety, kuten tuonnempana kuvataan. Kaavan IA mukainen yhdiste saatetaan reagoimaan kaavan $R^6-(CH_2)_m-X$ mukaisen yhdisteen kanssa, jossa X on poistuva ryhmä, kuten halogeeni, jossa yksi mainitun $(CH_2)_m$:n yksinkertaisista hiilihiili-sidoksista voidaan mahdollisesti korvata hiili-hiili-kaksoissidoksella, ja jossa yksi mainitun $(CH_2)_m$:n hiilistä voi mahdollisesti olla substituoitu R^6 :lla. Tämä reaktio suoritetaan tyypillisesti sellaisen emäksen läsnä ollessa, kuten trietyyliamiini tai kalium-t-butoksidi, polaarisisessa liuottimessa, kuten metyleenikloridi tai dikloorietaani, lämpötilassa noin huoneenlämpötila - noin 150 °C. Reaktio suoritetaan edullisesti palautusjäähdytyslämpötilassa metyleenikloridissa trietyyliamiinin läsnä ollessa.

Kaavio 2 havainnollistaa vaihtoehtoja ja edullista menetelmää, jolla voidaan syntetisoida kaavan I mukaisia yhdisteitä, joissa y on nolla, z on suurempi kuin yksi ja R^5 on vety. Nämä yhdisteet esitetään kaaviossa 2 kaavalla IB.

Viitaten kaavioon 2 kaavan XI mukainen yhdiste saatetaan reagoimaan yhdisteen kanssa, jolla on kaava



jossa R^5 on vety. Tämä reaktio suoritetaan yleensä lisäämällä kaavan XI mukainen yhdiste tetrahydrofuraanissa litiumdi-isopropyyliamidimonotetrahydrofuraaniin lämpötilassa noin -78 °C - noin 50 °C, ja sekoittamalla tuloksena olevaa seosta noin 0,25 - noin 10 tunnin ajan, ja lisäämällä sitten kaavan XXVI mukainen yhdiste seokseen noin samassa lämpötilassa noin 5 minuutin - noin 1 tunnin pituisen ajanjakson aikana. Tämä reaktio tuottaa kaavan XII mukaisen β -laktaamin.

β -laktaamin katkaiseminen hapolla, jota seuraa käsittely bentsyyliklooriformiaatilla, tuottaa kaavan XIII mukaisen yhdisteen, jolla on sama stereokemia, jossa R^9 on C_{1-4} -alkyyli. β -laktaamin katkaisu suoritetaan tyypillisesti käyttämällä väkevää happoa, kuten väkevää rikki- tai perkloorihappoa, edullisesti rikkihappoa, polaarisisä liuottimessa, kuten alempi alkoholi, edullisesti metanoli, noin 0,5 - noin 16 tunnin ajan. Sovelliaat reaktiolämpötilat vaihtelevat noin huoneenlämpötilasta noin 150 °C:seen, ja liuottimen palautusjäähdytyslämpötila on edullinen. Tämän reaktion tuote on yhdiste, jolla on samanlainen rakenne kuin kaavalla XIII, paitsi että N-karbobentsyylioksiryhmä korvataan vedyllä. Tämän yhdisteen käsittely bentsyyliklooriformiaatilla, jolloin tuotetaan kaavan XIII mukainen yhdiste, jolla on sama stereokemia, suoritetaan yleensä polaarisisä liuottimessa, kuten vesi, vesi/asetoni, kloroformi, dikloorietaani tai etyyliasetaatti emäksen läsnä ollessa. Esimerkkejä käyttökelpoisista emäksistä ovat trietyyliamiini, natriumbikarbonaatti ja kaliumbikarbonaatti. Tämä reaktio voidaan suorittaa lämpötiloissa noin 0 °C - noin 100 °C, noin 5 minuutin - noin 18 tunnin ajanjakson kuluessa. Se suoritetaan edullisesti noin 25 °C:n lämpötilassa.

Kaavan XIII mukainen yhdiste voidaan tehdä rengasmaiseksi, jolloin muodostuu vastaava yhdiste, jolla on kaava XIV ja sama stereokemia niiden hiilten suhteen, joihin R^2 , R^5 ja $COOR^9$ ovat kiinnittyneitä, saattamalla se ensin reagoimaan elohopea(II)trifluoriasetaatin, elohopea(II)kloridin tai elohopea(II)asetaaatin kanssa, ja saattamalla sitten sellaisen reaktion tuote reagoimaan natriumboorihydridin, litiumtriasetoksiboorihydridin tai vastaa-
 van pelkistävän agenssin kanssa. Reaktio elohopeasuolalla suoritetaan yleensä polaarisisä liuottimessa lämpötilassa välillä noin -78 °C - noin 25 °C. Sovelliaisiin liuottimiin kuuluvat THF, asetonitriili ja nitrometaani. Reaktio suo-

5 ritetaan edullisesti käyttämällä elohopea(II)trifluoriase-
taattia THF:ssä noin 25 °C:n lämpötilassa. Reaktio nat-
riumboorihydridillä suoritetaan yleensä lisäämällä nat-
riumboorihydridin vesiliuos edellä olevasta reaktiosta
peräisin olevaan reaktioseokseen lämpötilassa, joka on
välillä noin -78 °C - noin 0 °C, edullisesti noin 0 °C:n
lämpötilassa.

10 Kaavan XIV mukaiset yhdisteet voidaan muuttaa vas-
taaviksi yhdisteiksi, joilla on kaava IB ja sama stereoke-
mia niiden hiilten suhteen, joissa R², R⁵ ja NHR³ ovat kiin-
ni, menetelmällä, joka esitetään havainnollisesti kaavios-
sa 1 ja kuvataan edellä, kaavan VI mukaisten yhdisteiden
muuttamiseksi kaavan IA mukaisiksi yhdisteiksi.

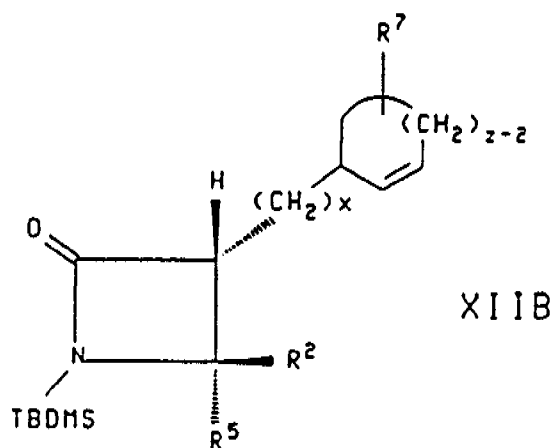
15 Kaavan I mukaiset yhdisteet voidaan valmistaa myös
käyttämällä esimerkissä 8 kuvattua menetelmää.

20 Kaavio 3 esittää havainnollisesti kaavan 1 mukaisen
variaation, jota voidaan käyttää hankittaessa kaavan IA
mukaisia yhdisteitä, joissa R⁵ on vety, jolla on tietty
stereokemia. Viitaten kaavioon 3, kaavan IV mukainen
β-laktaami, joka tuotetaan kaavion 1 ensimmäisessä reak-
tiossa, saatetaan reagoimaan t-butyylidimetyylisilyylitri-
flaatin (TBDMS) kanssa. Reaktio suoritetaan tyypillisesti
polaarisessa, reaktioinertissä liuottimessa estyneen ter-
tiaarisen amiinin suhteen, kuten di-isopropyylietyyliamii-
25 ni, lämpötilassa noin -78 °C - noin 50 °C. Se suoritetaan
edullisesti noin 0 °C:n lämpötilassa. Soveliaisiin liuot-
timiin kuuluvat metyleenikloridi, eetteri, THF ja etyyli-
asetatti, ja metyleenikloridi on edullinen. Tämän reak-
tion tuote on kaavan IVA mukainen yhdiste. Tämä yhdiste
30 voidaan muuttaa vastaavaksi yhdisteeksi, jolla on kaava
IVB, saattamalla se reagoimaan ensin litiumdi-isopropyyli-
amidin kanssa ja sitten heikon orgaanisen tai epäorgaani-
sen hapon kanssa. Reaktio litiumdi-isopropyyliamidin kans-
sa suoritetaan yleensä reaktioinertissä liuottimessa, ku-
35 ten THF, eetteri tai DME, edullisesti THF, lämpötilassa

noin -78 °C - noin 0 °C, edullisesti noin -78 °C. Reaktio heikolla hapolla saadaan aikaan yleensä sammuttamalla edellä olevasta reaktiosta peräisin oleva seos etikkahapolla, etanoli/metanolilla, vedellä, ammoniumkloridin vesiliuoksella tai trifluorietikkahapolla, edullisesti etikkahapolla, reaktioinertissä liuottimessa, kuten THF, eetteri tai heksaani, edullisesti THF, lämpötilassa välillä noin -78 °C - noin 0 °C. Noin 25 °C:n lämpötila on edullinen.

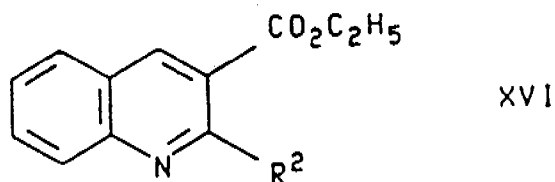
10 Kaavan IVB mukaisilla yhdisteillä, jotka on tuotettu kaavion 3 mukaisesti, on stereokemia, joka on vastakkainen niille kaavan IVA mukaisille vastaaville yhdisteille, joista ne tehtiin, sen hiilen suhteen, jossa R² ja R⁵ ovat kiinni, ja sen viereisen hiilen suhteen. Nämä kaavan
15 IVB mukaiset yhdisteet voidaan sitten muuttaa vastaaviksi kaavan IA mukaisiksi yhdisteiksi menetelmällä, joka esitetään havainnollisesti kaaviossa 1 ja kuvataan edellä silmäällä pitäen kaavan IV mukaisten yhdisteiden muuttamista kaavan IA mukaisiksi yhdisteiksi. Käyttämällä kaavion 3
20 mukaista menetelmää yhdistelmänä kaavion 1 mukaisen menetelmän kanssa, kuten edellä kuvataan, kaavan IA mukaisia yhdisteitä, joilla on cis-konfiguraatio, voidaan muodostaa vastaavista kaavan IV mukaisista yhdisteistä, joilla on cis-konfiguraatio.

25 Vastaavasti kaavion 3 mukaista menetelmää voidaan käyttää yhdessä kaavion 2 mukaisen menetelmän kanssa, jolloin tuotetaan kaavan IB mukaisia yhdisteitä, joilla on tietty stereokemia. Kaavan XII mukaisia yhdisteitä, kuten kaaviossa 2 esitetään, joilla on cis-konfiguraatio, voidaan täten muuttaa vastaaviksi yhdisteiksi, joilla on kaa-
30 va



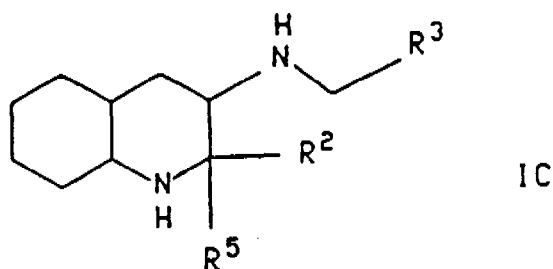
jossa R^5 on vety, menetelmällä, joka on analoginen edellä kuvatun menetelmän kanssa, silmällä pitäen kaavan IVB mukaisien yhdisteiden muodostusta kaavan IV mukaisista yhdisteistä. Näin muodostuneet kaavan XII B mukaiset yhdisteet voidaan sitten muuttaa vastaaviksi yhdisteiksi, joilla on kaava IB, ja joilla on sama stereokemia, käyttämällä menetelmää, joka on esitetty havainnollisesti kaaviossa 2 ja joka on kuvattu yllä, silmällä pitäen kaavan IB mukaisien yhdisteiden muodostamista kaavan XII mukaisista yhdisteistä.

Vaihtoehtoinen ja edullinen menetelmä, jolla voidaan syntetisoida yhdisteitä, joilla on kaava I, jossa m ja y ovat nolla, x on yksi, z on neljä, R^1 ja R^6 ovat molemmat vety, ja $(CH_2)_z$:n sisältävä rengas on tyydyttynyt (tästä lähtien näihin viitataan nimellä kaavan IC mukaiset yhdisteet), sisältää sen, että pelkistetään yhdiste, jolla on kaava



käyttämällä vetyä hapon ja metallikatalysaattorin läsnä ollessa, ja sitten muuttamalla johdettu yhdiste yhdisteeksi, jolla on kaava

5



10 käyttämällä sarjaa reaktioita, jotka esitetään havainnol-
 lisesti kaaviossa 1 ja jotka on kuvattu yllä, niin että
 saadaan aikaan seuraavat muutokset: II→VI→VII→IX→X→IA.
 Kaavan XVI mukaisen yhdisteen pelkistys suoritetaan yleen-
 sä käyttämällä platinaoksidia, platinoitua hiiltä tai pal-
 ladoitua hiiltä katalysoattorina ja etikkahappoa tai suo-
 lahappo/alkoholia happona. Edullisesti käytetään platina-
 oksidia ja etikkahappoa.

15 Kaavio 4 kuvaa vaihtoehtoista ja edullista menetel-
 mää, jolla voidaan syntetisoida yhdisteet, joilla on kaava
 I, jossa R^1 on vety, z on 4, y on 1 ja x on 0. Näitä yhdis-
 teitä esittää kaava ID kaaviossa 4.

20 Kaavioon 4 viitaten XVII:n mukainen yhdiste muute-
 taan vastaavaksi yhdisteeksi, jolla on kaava XVIII, pel-
 kistävällä aminoinnilla, niin että käytetään edellä kuvat-
 tua menetelmää, silmällä pitäen kaavan X mukaisten yhdis-
 teiden muodostamista kaavan IX mukaisista yhdisteistä.

25 Kaavan XVIII mukaisen yhdisteen joko cis- tai
 trans-isomeerin tai näiden seoksen pelkistys tuottaa kaa-
 van ID mukaisen yhdisteen, jolla on sama stereokemia. So-
 veliaita ovat sellaiset pelkistävät aineet, kuten litium-
 aluminiumhydridi, boraani THF:ssä ja natriumboorihydridi-
 30 titaani(IV)kloridi; parhaat tulokset saadaan kuitenkin
 käyttämällä boraanidimetyylisulfidia THF:ssä. Reaktio voi-
 daan suorittaa lämpötiloissa välillä noin huoneenlämpöti-
 la - noin 150 °C. Se suoritetaan edullisesti liuottimen
 palautusjäähdytyslämpötilassa.

Yhdisteitä, jotka ovat identtisiä niiden kanssa, joilla on kaava IB, IC ja ID, sitä seikkaa lukuun ottamatta, että R^1 tai R^6 on muu kuin vety, voidaan valmistaa kaavojen IB, IC ja ID mukaisista vastaavista yhdisteistä menetelmillä, jotka on kuvattu edellä silmällä pitäen sellaisten yhdisteiden valmistamista, jotka ovat identtisiä kaavan IA mukaisten yhdisteiden kanssa, sitä seikkaa lukuun ottamatta että R^1 tai R^6 on muu kuin vety.

Muiden kaavan I mukaisten yhdisteiden valmistus, jota ei erityisesti edellä kuvata, voidaan saada aikaan käyttämällä edellä olevien reaktioiden yhdistelmiä, jotka ovat ammattimiehille selviä edellä olevasta paljastuksesta.

Kussakin reaktiossa, joita pohditaan tai jotka on havainnollisesti esitetty kaavioissa 1 - 4 yllä, paine ei ole kriittisen tärkeä ellei toisin osoiteta. Paineet noin 0,5 ilmakehästä noin 5 ilmakehään ovat yleensä hyväksyttäviä, ja luonnollinen paine, se on: noin 1 ilmakehä, on mukavuussyistä edullinen.

Kaavan I mukaiset yhdisteet ja niiden farmaseuttisesti soveliaat suolat (joihin viitataan tästä lähtien vaikuttavina yhdisteinä) ovat hyödyllisiä P-substanssin antagonistina, se on: niillä on kyky antagonisoida P-substanssin vaikutuksia sen reseptorikohdassa nisäkkäissä, ja kykenevät näin ollen toimimaan terapeuttisina agensseina hoidettaessa edellä mainittuja häiriöitä ja sairauksia nisäkkäällä, jolla niitä on.

Kaavan I mukaiset yhdisteet, jotka ovat luonteeltaan emäksisiä, kykenevät muodostamaan monia eri suoloja eri epäorgaanisten ja orgaanisten happojen kanssa. Vaikkakin sellaisten suolojen täytyy olla farmaseuttisesti soveliaita eläimille antamista varten, käytännössä on usein suotavaa eristää kaavan I mukainen yhdiste alunperin reaktioseoksesta farmaseuttisesti epäsoveliaana suolana ja muuttaa sitten yksinkertaisesti viimeksi mainittu takaisin

vapaaksi emäkseksi käsittelemällä emäksisellä reagenssilla, ja muuttaa tämän jälkeen vapaa emäs farmaseuttisesti soveliaaksi happoadditiosuolaksi. Tämän keksinnön mukaisen emäsyhdisteiden happoadditiosuolat valmistetaan helposti käsittelemällä emäsyhdiste oleellisesti ekvivalen-
 5 tilla määrällä haluttua mineraalia tai orgaanista happoa vesipohjaisessa liuotinaaineessa tai soveliaassa orgaanisessa liuottimessa, kuten metanoli tai etanoli. Kun liuotin haihdutetaan huolellisesti, saadaan haluttu kiinteä
 10 suola.

Kaavan I mukaisilla yhdisteillä ja niiden farmaseuttisesti soveliailla suoloilla on P-substanssireseptoria sitovaa aktiivisuutta ja näin ollen niillä on arvoa estettäessä ja hoidettaessa monia eri kliinisiä tiloja,
 15 joiden hoito tai ehkäisy saadaan aikaan tai sitä edistetään vähentämällä P-substanssivälitteistä välittymistä hermostossa. Sellaisiin tiloihin kuuluvat tulehdustaudit (esimerkiksi nivelreuma, psoriasis, astma ja suolitulehdus), ahdistus, masennus tai mielialahäiriöt, paksunsuolentulehdus, psykoosi, kipu, allergiat, kuten ihottuma ja
 20 nuha, krooninen obstruktiivinen ilmatiesairaus, liikaherkkyshäiriöt, kuten myrkkysumakin aiheuttama kosketusihottuma, verisuonia supistavat sairaudet, kuten angiina, migreeni ja Reynaudin tauti, sidekudostumis- ja kollageenitaudit, kuten ihon kovettumatauti ja eosinofiilinen maksamatotauti, reflektorinen sympaattinen dystrofia, kuten kivulias yläraaja, addiktiohäiriöt, kuten alkoholismi, stressiin liittyvät somaattiset häiriöt, perifeerinen neuropatia, hermosärky, neuropatologiset häiriöt, kuten Alzheimerin tauti, AIDSiin liittyvä dementia, diabeettinen neuropatia ja multippeliskleroosi, häiriöt, jotka liittyvät
 25 immuunijärjestelmän tehostumiseen tai suppressioon, kuten punahukka (systemic lupus erythematosus), ja reumasairaudet, kuten sidekudostulehdus. Täten nämä yhdisteet
 30 soveltuvat helposti terapeuttista käyttöä varten P-sub-

tanssin vastavaikuttajina silmällä pitäen minkä tahansa edellä mainitun kliinisen tilan kontrollointia ja/tai hoitoa nisäkkäissä, mukaan luettuna ihmiset.

5 Kaavan I mukaiset yhdisteet ja näiden farmaseuttisesti soveliaat suolat voidaan antaa suun kautta tai parenteraalisesti tai paikallisesti. Yleensä nämä yhdisteet annetaan suotavimmin annoksina, jotka ovat välillä noin 5,0 mg - noin 1 500 mg per päivä, vaikkakin variaatioita ilmenee väistämättä riippuen hoidettavan kohteen painosta
10 ja tilasta ja tietystä valitusta antoreitistä. Mieluiten käytetään kuitenkin annostasoa, joka on välillä noin 0,07 - noin 21 mg per ruumiinpainokilogramma per päivä. Variaatioita voi kaikesta huolimatta sattua riippuen hoidettavasta eläinlajista ja sen yksilöllisestä responssista
15 mainitulle lääkitykselle, samoin kuin valitusta farmaseuttisen formulaation tyypistä ja aikajaksosta ja aikavälistä, jolla sellainen antaminen suoritetaan. Joissakin tapauksissa annostasot, jotka ovat edellä sanotun alueen alarajan alapuolella, voivat olla enemmän kuin riittäviä,
20 kun taas toisissa tapauksissa voidaan käyttää vielä suurempia annoksia aiheuttamatta mitään haitallista sivuvaikutusta, edellyttäen että sellaiset suuremmat annostasot jaetaan ensin useisiin pienempiin tasoihin, tarkoituksena antaminen koko päivän mittaan.

25 Tämän keksinnön mukaiset vaikuttavat yhdisteet voidaan antaa yksin tai yhdistelmänä farmaseuttisesti soveliaiden kantajien tai laimennusaineiden kanssa mitä tahansa aikaisemmin osoitettua kolmea reittiä, ja sellainen antaminen voidaan suorittaa yhtenä tai useana annoksena.
30 Erityisemmin tämän keksinnön mukaiset aktiiviset yhdisteet voidaan antaa monina erilaisina annosmuotoina, se on: ne voidaan yhdistää erilaisten farmaseuttisesti soveliaiden inerttien kantajien kanssa tablettien, kapselien, paikallisesti suussa vaikuttavien tablettien, lääkenappien, sokeripohjaisten tablettien, jauheiden, sumutteiden, aeroso-

lien, emulsiovoiteiden, voiteiden, peräpuikkojen, hyytelöiden, geelien, tahtaiden, nestemäisten valmisteiden, voiteiden, vesipohjaisten suspensioiden, injektoitavissa olevien liuosten, eliksiirien, lääkesiirappien ja vastaavien muodossa. Sellaisiin kantajiin kuuluvat kiinteät aineet, laimennusaineet tai täyteaineet, steriili vesipohjainen liuos ja erilaiset myrkyttömät orgaaniset liuottimet ja niin edelleen. Lisäksi suun kautta annettavat farmaseuttiset koostumukset voidaan makeuttaa ja/tai maustaa soveliaalla tavalla. Yleisesti tämän keksinnön mukaiset yhdisteet ovat läsnä sellaisissa annosmuodoissa konsentraatiotasoina, jotka ovat välillä noin 5,0 - noin 70 painoprosenttia.

Suun kautta tapahtuvaa antamista varten voidaan käyttää tabletteja, jotka sisältävät erilaisia apuaineita, kuten mikrokideselluloosa, natriumsitraatti, kalsiumkarbonaatti, dikalsiumfosfaatti ja glysiini, yhdessä erilaisten hajotusaineiden kanssa, kuten tärkkelys (edullisesti maissi-, peruna- tai tapiokatärkkelys), algiinihappo ja tietyt kompleksiset silikaatit, yhdessä rakeistuksen sideaineiden kanssa, kuten polyvinyylipyrrolidoni, sakkaroosi, liivate ja arabikumi. Lisäksi liukuaineet, kuten magnesiumstearaatti, natriumlauryylisulfaatti ja talkki ovat usein hyvin hyödyllisiä tabletointitarkoituksia silmällä pitäen. Samantyyppisiä kiinteitä koostumuksia voidaan myös käyttää täyteaineina liivatekapseleissa; tässä yhteydessä edullisiin materiaaleihin kuuluvat myös laktoosi tai maitosokeri, samoin kuin molekyylipainoltaan suuret polyetyleeniglykolit. Kun suun kautta tapahtuvaa antamista varten halutaan vesipohjaisia suspensioita ja/tai eliksiirejä, vaikuttava aine voidaan yhdistää erilaisten makeutus- tai makuaineiden kanssa, väriaineen tai väriaineiden kanssa, ja haluttaessa myös emulgointi- ja/tai suspendointiaineiden kanssa, yhdessä sellaisten laimennusaineiden kanssa,

kuten vesi, etanoli, propyleeniglykoli, glyseriini ja useat näiden yhdistelmät.

Parenteraalista antamista varten voidaan käyttää tämän keksinnön mukaisen terapeuttisen yhdisteen liuoksia joko seesami- tai maapähkinäöljyssä tai propyleeniglykolin vesiliuoksessa. Vesiliuosten pitäisi olla tarvittaessa soveliaalla tavalla puskuroituja ja nestemäinen laimennusaine pitäisi ensin tehdä isotoniseksi. Nämä vesiliuokset ovat soveliaita laskimonsisäisiä injektiotarkoituksia varten. Öljymäiset liuokset ovat soveliaita pikkuvaltimonsisäisiä, lihaksensisäisiä ja ihonalaisia injektiotarkoituksia varten. Kaikkien näiden liuosten valmistus steriileissä oloissa saadaan helposti aikaan sinänsä tunnetulla tavalla. Lisäksi on myös mahdollista antaa tämän keksinnön mukaisia yhdisteitä paikallisesti, kun hoidetaan ihon tulehdustiloja. Tämä voidaan tehdä edullisesti emulsiovoiteiden, hyytelöiden, geelien, tahdasten, voiteiden ja vastaavien avulla, standardinomaisen farmaseuttisen käytännön mukaisesti.

Tämän keksinnön mukaisten yhdisteiden aktiivisuus P-substanssin antagonistina voidaan määrittää niiden kyvyn perusteella, jolla ne inhiboivat P-substanssin sitoutumista reseptorikohtiinsa naudan häntäkudoksessa tai muussa nisäkäskudoksessa, siten että käytetään radioaktiivisia ligandeja, joilla visualisoidaan takykiniinireseptorit autoradiografian avulla. Tässä kuvattujen yhdisteiden aktiivisuus P-substanssin antagonistina voidaan arvioida käyttämällä standardinomaista määritysmenetelmää, jonka ovat kuvanneet M.A. Cascieri ym., kuten on raportoitu: Journal of Biological Chemistry, Vol. 258, s. 5158 (1983) tai sen variaatioita. Tämä menetelmä sisältää oleellisesti sen, että määritetään se yksilöllisen yhdisteen konsentraatio, joka vaaditaan vähentämään radioleimattujen P-substanssiligandien määrää 50 prosentilla niiden reseptorikohdissa mainituissa eristetyissä naudan kudoksissa

tai muissa nisäkäsperäisissä kudoksissa, ja näin saadaan luonteenomaiset IC_{50} -arvot kullekin testatulle yhdisteelle.

Yhdessä menetelmässä naudan häntäkudos otetaan -70 °C:n pakastimesta ja homogenisoidaan 50-kertaisessa tilavuudessa (w/v) jääkylmää 50 mM Tris- (se on: 2-amino-2-hydroksimetyyli-1,3-propaanidioli) hydrokloridipuskurissa, jonka pH on 7,7. Homogenaattia sentrifugoidaan kiihtyvyydellä 30 000 g 20 minuutin ajan. Sakka resuspendoidaan 50-kertaiseen tilavuuteen Tris-puskuria, homogenisoidaan uudelleen ja sentrifugoidaan sitten uudelleen kiihtyvyydellä 30 000 g vielä kahdenkymmenen minuutin ajan. Sakka resuspendoidaan sitten 40-kertaiseen tilavuuteen jääkylmää 50-millimolaarista Tris-puskuria (pH 7,7), joka on 2 mM kalsiumkloridin, 2 mM magnesiumkloridin suhteen ja sisältää basitراسiinia (40 g/ml), leupeptiiniä (4 µg/ml), kymostatiinia (2 µg) ja naudan seerumialbumiinia (200 g/ml). Tämä vaihe täydentää kudoksen valmistusvaiheen.

Radioligandin sitomismenetelmä suoritetaan sitten aloittamalla reaktio lisäämällä 100 µl testattavaa yhdistettä, jonka konsentraatioksi on tehty 1 µM, jota seuraa radioaktiivisen ligandin lisäys (100 µl), jonka lopulliseksi konsentraatioksi tehdään 0,5 mM ja sitten lopuksi lisäämällä 800 µl kudospreparaattia, joka on tuotettu, kuten edellä on kuvattu. Lopullinen tilavuus on 1,0 ml. Reaktioseosta sekoitetaan sitten vortex-laitteella ja inkuboidaan huoneenlämpötilassa (noin 20 °C) 20 minuutin ajan. Putket suodatetaan sitten käyttämällä solunkeräyslaitetta, ja lasikuitusuodattimet (Whatman GF/B) pestään neljä kertaa 50-millimolaarisella Tris-puskurilla (pH 7,7), ja suodattimet on aikaisemmin esiliotettu kahden tunnin ajan ennen suodatusmenettelyä. Radioaktiivisuus määritetään sitten beetalaskurissa 53-prosenttisella laskentatehokkuudella, ja IC_{50} -arvot lasketaan käyttämällä standardinomaisia tilastollisia menetelmiä.

Tämän keksinnön mukaisten yhdisteiden psykoosilääkeaktiivisuus hermojännitystä laukaisevina aineina kontrolloitaessa erilaisia psykoottisia häiriöitä määritetään pääasiassa tutkimalla niiden kykyä suppressoida P-substanssin indusoimaa tai P-substanssin agonistin indusoimaa liikaliikkuvuutta marsuissa. Tämä tutkimus suoritetaan antamalla ensin marsuille annos kontrolliyhdistettä tai soveliaista tämän keksinnön mukaista testattavaa yhdistettä, sitten marsut injektoidaan P-substanssilla tai P-substanssin agonistilla selkäytimensisäisellä annolla kanyylin kautta ja sen jälkeen mitataan niiden yksilöllinen liikevaste mainitulle stimulukselle.

Tätä keksintöä havainnollistavat seuraavat esimerkit. Keksintö ei kuitenkaan rajoitu näiden esimerkkien spesifisiin yksityiskohtiin.

Esimerkki 1

[1a, 3a, 4a, 5a]-4-(2-metoksibentsyyli)amino-3-fenyyli-2-¹⁵arabisyklo[3.3.0]oktaani

A.cis-3-(2-syklopentenyyli)-4-fenyyli-1-atsetidiini-2-oni

Litiumbis(trimetyyllisilyyli)amidin jäähdytettyyn liuokseen (1,0 M tetrahydrofuraanissa, 200 ml, 200 millimoolia) -78 °C:n lämpötilassa lisättiin bentsaldehydiä (19,7 grammaa, 189 millimoolia). Reaktioseos lämmitettiin 0 °C:n lämpötilaan 30 minuutiksi ja jäähdytettiin uudelleen -78 °C:n lämpötilaan. Toisessa pullossa litiumdi-isopropyyliamidimonotetrahydrofuraani (1,5 M sykloheksaaneissa, 114 ml, 171 millimoolia) tetrahydrofuraanissa (150 ml) jäähdytettiin -78 °C:n lämpötilaan ja siihen lisättiin hitaasti 2-syklopenteeni-1-etikkahapon metyyliesterin liuos (20 g, 142,8 millimoolia) tetrahydrofuraanissa (150 ml). Reaktioseosta sekoitettiin 30 minuutin ajan -78 °C:n lämpötilassa, jota seurasi ensimmäisen pullon sisällyksen lisäys kanyylin kautta 15 minuutin aikana. Kylmähaude poistettiin ja seoksen annettiin lämmetä huoneenlämpöti-

laan (1,5 tuntia). Tuloksena oleva liuos laimennettiin 100 ml:lla 1-normaalista HCl:ää ja sekoitettiin 1 tunnin ajan. Tuloksena oleva liuos uutettiin eetterillä (3 x 350 ml). Orgaaniset faasit yhdistettiin ja pestiin vedellä, 5 kuivattiin (vedetön MgSO_4) ja konsentroitiin vakuumissa, jolloin saatiin jäännös, joka eetteri-pentaanin kanssa trituroitaessa tuotti halutun β -laktaamin valkoisena kiinteänä aineena (20,6 grammaa). Emäliuos konsentroitiin ja ajettiin kromatografiassa. Eluutio 30-prosenttisella etyyliasetaatilla heksaanissa tuotti lisäksi cis-3-(2-syklopentenyyli)-4-fenyyli-1-atsetidiini-2-onin (4,14 grammaa, 10 kokonaissaanto 81 %).

^1H NMR δ (CDCl_3) 1,03 - 1,15 (1H, m), 1,16 - 1,3 (1H, m), 1,8 - 2,3 (2H, m), 2,55 - 2,75 (1H, m), 3,23 - 15 3,48 (1H, m), 4,88 (1H, d, $J = 5,3$ Hz), 4,95 - 5,05 (0,33H, m), 5,55 - 5,63 (0,33H, m), 5,64 - 5,7 (0,66H, m), 5,85 - 5,92 (0,66H, m), 6,1 (1H, bd), 7,2 - 7,4 (5H, m).

B. cis-3-(2-syklopentenyyli)-4-fenyyli-1-(tert-butyylidimetyylisilyyli)atsetidin-2-oni

20 cis-3-(2-syklopentenyyli)-4-fenyyli-1-atsetidiini-2-onin (24,73 g, 116 millimoolia) ja di-isopropyylietyyliamiinin (26,3 ml, 150 millimoolia) sekoitettuun liuokseen metyleenikloridissa (400 ml) 0 °C:n lämpötilassa lisättiin tert-butyylidimetyylisilyylitriflaatti (31,5 ml, 139 mil- 25 limoolia). Reaktioseosta sekoitettiin 15 minuuttia ja se laimennettiin sitten metyleenikloridilla (200 ml) ja vedellä. Orgaaninen faasi pestiin perätysten 1-normaalisella HCl:llä (1 x 100 ml), 1-normaalisella NaHCO_3 :lla (1 x 100 ml) ja vedellä (2 x 100 ml). Metyleenikloridikerros kui- 30 vattiin (vedetön MgSO_4), suodatettiin ja konsentroitiin alipaineessa, jolloin saatiin puhdas cis-3-(2-syklopentenyyli)-4-fenyyli-1-(tert-butyylidimetyylisilyyli)atsetidin-2-oni (33,76 g, 89 %).

^1H NMR δ (CDCl_3) 0,68 (3H, s), 0,95 (9H, s), 0,95 - 1,15 (2H, m), 1,8 - 2,15 (2H, m), 2,53 - 2,72 (1H, m), 35

3,3 - 3,4 (1H, m), 4,7 (1H, d, $J = 4$ Hz), 4,73 - 4,8 (0,33H, m), 5,5 - 5,57 (0,33H, m), 5,6 - 5,7 (0,66H, m), 5,9 - 6,0 (0,66H, m), 7,3 - 7,45 (5H, m).

C. trans-3-(2-syklopentenyyli)-4-fenyyli-1-(tert-butyylidimetyylisilyyli)atsetidin-2-oni

cis-3-(2-syklopentenyyli)-4-fenyyli-1-(tert-butyylidimetyylisilyyli)atsedin-2-onin (15,00 g, 46 millimoolia) sekoitettuun liuokseen tetrahydrofuraanissa (200 ml) -78 °C:n lämpötilassa lisättiin litiumdi-isopropyyliamidia tetrahydrofuraanissa (1,5 M, 33,6 ml, 50 millimoolia). Reaktioseos lämmitettiin sitten -50 °C:seen ja sekoitettiin 20 minuutin ajan. Tämän ajanjakson lopussa reaktioseos sammutettiin etikkahapolla (13,7 g, 228 millimoolia) tetrahydrofuraanissa (50 ml) ja lämmitettiin huoneenlämpötilaan (25 °C). Sen jälkeen se konsentroitiin alipaineessa, laimennettiin 1-normaalisisällä HCl:llä ja uutettiin etyylietterillä (3 x 150 ml). Yhdistetyt orgaaniset kerrokset pestiin vedellä (2 x 100 ml), kuivattiin (vedetön $MgSO_4$) ja suodatettiin. Etyylietteri poistettiin alipaineessa, jolloin saatiin oranssinvärinen öljy (17,5 g), joka ladattiin flash-piidioksidigeelipylvääseen. Eluutio 10-prosenttisellä etyyliasetaatilla heksaanissa tuotti puhtaan trans-3-(2-syklopentenyyli)-4-fenyyli-1-tert-butyylidimetyylisilyyli)atsetidin-2-onin (6,86 g, 46 %).

1H NMR δ ($CDCl_3$) 0,19 (3H, s), 0,91 (9H, s), 1,5 - 1,65 (1H, m), 2,0 - 2,15 (1H, m), 2,3 - 2,5 (2H, m), 3,1 - 3,25 (2H, m), 4,19 (1H, d, $J = 2,4$ Hz), 5,65 - 5,75 (1H, m), 5,85 - 5,95 (1H, m), 7,23 - 7,4 (5H, m).

D. Metyyli-2-(2-syklopentenyyli)-3-fenyyli-3-(bentsyylioksikarbonyyli)aminopropionaatti

trans-3-(2-syklopentenyyli)-4-fenyyli-1-(tert-butyylidimetyylisilyyli)atsetidin-2-onin (9,18 g, 28 millimoolia) liuosta 5-prosenttisessä rikkihapon metanoliliuoksessa palautusjäähdytettiin 18 tuntia. Tämän ajanjakson lopussa reaktioseos jäähdytettiin ja neutraloitiin huolel-

la jauhetulla natriumbikarbonaatilla. Pullon sisältö konsentroidiin alipaineessa ja sen jälkeen kun se oli laimennettu vedellä (200 ml) se uutettiin metyleenikloridilla (3 x 150 ml). Yhdistetyt orgaaniset kerrokset kuivattiin (vedetön MgSO_4) ja suodatettiin. Liuottimet poistettiin alipaineessa, jolloin saatiin hydrolysoitunut tuote oranssiin vivahtavana kiinteänä aineena (6,61 g, 100 %), joka liuotettiin etyyliasetaattiin (70 ml) ja jäädytettiin 0 °C:n lämpötilaan. Siihen lisättiin kaliumkarbonaatin vesiliuos (2 M, 67,4 ml, 135 millimoolia) ja bentsyyliklooriformiaattia (11,4 g, 30 millimoolia). Reaktioseos lämmitettiin huoneenlämpötilaan ja vesikerros uutettiin vielä etyyliasetaatilla (2 x 100 ml). Yhdistetyt orgaaniset kerrokset kuivattiin (vedetön MgSO_4), suodatettiin ja konsentroidiin alipaineessa, jolloin saatiin metyyli-2-(2-syklopentenyyli)-3-fenyyli-3-(bentsyylioksikarbonyyli)aminopropionaatti (11,6 g, 100 %).

^1H NMR δ (CDCl_3) δ 1,5 - 1,65 (1H, m), 1,85 - 2,05 (1H, m), 2,0 - 2,5 (2H, m), 2,66 (1H, dd $J = 10$, 4 Hz), 3,0 - 3,15 (1H, m), 3,45 (3H, s), 5,1 (2H, bs), 5,87 (1H, s), 6,45 (1H, bd, $J = 9,4$ Hz), 7,1 - 7,5 (10H, m).

E. [1a,3a,4a,5a]-2-(bentsyylioksikarbonyyli)-3-fenyyli-2-atsabisyklo[3.3.0]oktaani-4-karboksyylihapon metyyliesteri

Metyyli-2-(2-syklopentenyyli)-3-fenyyli-3-(bentsyylioksikarbonyyli)aminopropionaatin (10,21 g, 27 millimoolia) sekoitettuun liuokseen tetrahydrofuraanissa (60 ml) 0 °C:n lämpötilassa lisättiin tipoittain elohopea(II)trifluoriasetaatin (16,0 g, 38 millimoolia) liuos tetrahydrofuraanissa (65 ml). Reaktioseos lämmitettiin huoneenlämpötilaan ja sekoitettiin 15 minuutin ajan. Reaktioseos jäädytettiin uudestaan 0 °C:n lämpötilaan ja siihen lisättiin hitaasti natriumboorihydridin (4,1 g, 108 millimoolia) vesiliuos (40 ml); sitä sekoitettiin 30 minuutin ajan, jona aikana muodostui harmaita sakkautumia. Tämän

ajanjakson lopussa reaktioseos suodatettiin piilevämaan läpi [Celite (tavaramerkki)] ja suodos konsentroitiin alipaineessa. Jäännös suspendoitiin veteen ja uutettiin metyleenikloridilla (3 x 100 ml). Yhdistetyt orgaaniset kerrokset kuivattiin (vedetön MgSO_4), suodatettiin ja konsentroitiin alipaineessa, jolloin saatiin [1a,3a,4a,5a]-2-(bentsyylioksikarbonyyli)-3-fenyyli-2-atsabisyklo[3.3.0]oktaani-4-karboksyylihapon metyyliesteri (10,9 g, 100 %) kiinteänä aineena.

10 F. [1a,3a,4a,5a]-2-(bentsyylioksikarbonyyli)-4-karboksamidi-3-fenyyli-2-atsabisyklo[3.3.0]oktaani

Ammoniumkloridin (4,23 g, 79 millimoolia) suspensioon bentseenissä (40 ml) 5 °C:n lämpötilassa lisättiin hitaasti 2-molaarista (39,5 ml, 79 millimoolia) trimetyylialumiiniliuosta heksaanissa. Sen jälkeen kun additio oli täydellinen, reaktioseoksen annettiin lämmetä huoneenlämpötilaan ja sitä sekoitettiin 45 minuuttia, kunnes kaasun kehittyminen oli lakannut. Siihen lisättiin [1a,3a,4a,5a]-2-(bentsyylioksikarbonyyli)-3-fenyyli-2-atsabisyklo[3.3.0]oktaani-4-karboksyylihapon metyyliesterin (6,0 g, 16 millimoolia) liuos bentseenissä (50 ml) ja liuos pidettiin 50 °C:n lämpötilassa 16 tunnin ajan. Reaktioseos jäähdytettiin huoneenlämpötilaan ja se sammutettiin huolellisesti 5-prosenttisellä HCl :llä. Sitten tuloksena oleva seos suodatettiin piilevämaan läpi [Celite (tavaramerkki)] ja jäännös pestiin metyleenikloridilla (200 ml). Orgaaninen kerros erotettiin, ja vesikerros tehtiin emäksiseksi ja uutettiin metyleenikloridilla (200 ml). Orgaaniset uutokset yhdistettiin, kuivattiin (vedetön MgSO_4) ja konsentroitiin vakuumissa, jolloin saatiin jäännös, joka suspendoitiin 1:1 eetteri-pentaaniin, jolloin saatiin [1a,3a,4a,5a]-2-(bentsyylioksikarbonyyli)-4-karboksamidi-3-fenyyli-2-atsabisyklo[3.3.0]oktaanivalkoisena kiinteänä aineena (2,91 g, 50 %).

^1H NMR δ (CDCl_3) 1,5 - 2,2 (6H, m), 2,9 - 3,2 (2H, m), 4,4 - 4,6 (1H, m), 4,7 - 5,4 (5H, m), 6,77 (1H, d, $J = 6,5$ Hz), 7,0 - 7,4 (9H, m).

5 G. [1 α ,3 α ,4 α ,5 α]-4-amino-2-(bentsyylioksikarbonyyli)-3-fenyyli-2-atsabisyklo[3.3.0]oktaani IX

[1 α ,3 α ,4 α ,5 α]-2-(bentsyylioksikarbonyyli)-4-karboksamidi-3-fenyyli-2-atsabisyklo[3.3.0]oktaanin lietteeseen (2,84 g, 7,8 millimoolia) asetonitriilissä (30 ml) ja vedessä (30 ml) lisättiin bis[(trifluoriasetoki)jodi]bentseeni. Reaktioseosta sekoitettiin 2 päivää huoneenlämpötilassa ja sitten se kaadettiin eetteriin (200 ml). Eetterikerros uutettiin 1-normaalisisällä HCl:llä (2 x 100 ml). Yhdistetyt happamoitettut kerrokset tehtiin emäksiseksi 10-prosenttisellä ammoniumhydroksidilla ja uutettiin metyleenikloridilla (3 x 100 ml). Yhdistetyt metyleenikloridikerrokset kuivattiin (vedetön MgSO_4), suodatettiin ja konsentroitiin alipaineessa, jolloin saatiin [1 α ,3 α ,4 α ,5 α]-4-amino-2-(bentsyylioksikarbonyyli)-3-fenyyli-2-atsabisyklo[3.3.0]oktaani öljynä (1,25 g, 47 %).

20 ^1H NMR (CDCl_3) δ 1,4 - 1,9 (1H, m), 1,95 - 2,1 (1H, m), 2,25 - 2,4 (1H, m), 3,2 - 3,4 (1H, m), 4,5 - 4,55 (1H, m), 4,7 - 5,1 (3H, m), 6,76 (1H, d, $J = 6,2$ Hz), 7,0 - 7,4 (9H, m).

25 H. [1 α ,3 α ,4 α ,5 α]-4-(2-metoksibentsyyli)amino-3-fenyyli-2-atsabisyklo[3.3.0]oktaani IA

[1 α ,3 α ,4 α ,5 α]-4-amino-2-(bentsyylioksikarbonyyli)-3-fenyyli-2-atsabisyklo[3.3.0]oktaani (0,532 g, 1,6 millimoolia) liuotettiin metanoliin (20 ml) ja liuoksen pH säädettiin 5:ksi HCl:n metanoliliuoksella. Siihen lisättiin murskattuja 4 Å:n molekyyliseuloja (1,0 g), natriumsyaaniboorihydridiä (0,102 g, 1,6 millimoolia) ja o-metoksibentsaldehydiä (0,258 g, 1,90 millimoolia) ja tuloksena olevaa reaktioseosta sekoitettiin huoneenlämpötilassa 16 tunnin ajan. Tämän ajanjakson lopussa reaktioseos suodatettiin piilevämaan läpi [Celite (tavaramerkki)] ja suodos

pantiin ammoniumhydroksidin vesiliuokseen. Vesifaasi uutettiin metyleenikloridilla (3 x 60 ml) ja kuivattiin (vedetön MgSO_4). Liuottimet poistettiin alipaineella, jolloin saatiin öljymäinen jäännös (0,813 g). Jäännös ladattiin lyhyeen piidioksidigeelipylvääseen. Eluutio 30-prosent-

5 tisella etyyliasetaatilla heksaanissa tuotti tuotteen (0,617 g). Tuote liuotettiin etanoliin (20 ml) ja siihen lisättiin 10-prosenttinen palladoitu hiili (1,2 g) ja ammoniumformiaatti (0,864 g, 14 millimoolia). Tuloksena olevaa reaktioseosta sekoitettiin 25 °C:n lämpötilassa 16

10 tuntia. Tämän ajanjakson lopussa reaktioseos suodatettiin piilevämaan läpi [Celite (tavaramerkki)], joka pestiin etanolilla (50 ml) ja metyleenikloridilla (100 ml). Liuottimet poistettiin alipaineessa, jolloin saatiin kiinteä

15 aine, joka pantiin ammoniumhydroksidin vesiliuokseen ja uutettiin metyleenikloridilla (3 x 60 ml). Orgaaniset uutokset yhdistettiin ja kuivattiin (vedetön MgSO_4). Liuottimien haihdutus alipaineessa tuotti keltaisen öljyn (441 mg), josta [1 α ,3 α ,4 α ,5 α]-4-(2-metoksibentsyyli)amino-3-

20 fenyyli-2-atsabisyklo[3.3.0]oktaani (403 mg, 83 %) eristettiin valkoisena kiinteänä aineena eetteri-HCl-käsittelyllä. Tämä kiteytettiin etanoli/metanolista, jolloin saatiin kiteinen [1 α ,3 α ,4 α ,5 α]-4-(2-metoksibentsyyli)amino-3-fenyyli-2-atsabisyklo[3.3.0]oktaanihydrokloridi (111 mg,

25 18 %, sp. 250 °C). Rakenne vahvistettiin vielä yhden ki-teen röntgenkristallografisella analyysillä.

^1H NMR (CDCl_3) δ 1,2 - 1,55 (2H, m), 1,6 - 1,75 (1H, m), 1,8 - 2,1 (3H, m), 2,6 (1H, dd, J = 16, 8 Hz), 2,91 (1H, dd, J = 4,5, 1,5 Hz), 3,51 (3H, s), 3,51 (1H, d, J = 13,5 Hz), 3,75 (1H, d, J = 13,5 Hz), 4,03 (1H, dd, J = 13,6, 8 Hz), 4,27 (1H, d, J = 4,5 Hz), 6,74 (1H, d, J = 8 Hz), 6,84 (1H, dt, J = 7,5 Hz), 7,03 (1H, d, J = 7,5 Hz), 7,1 - 7,35 (6H, m).

30

^{13}C -NMR (CDCl_3) δ 25,9, 31,5, 35,3, 47,2, 48,6, 54,8, 62,5, 64,3, 67,5, 109,0, 120,1, 126,7, 127,2, 128,0, 128,1, 128,3, 130, 139,1, 157,7.

35

Esimerkki 2**4-(2-metoksibentsyyli)amino-3-fenyyli-2-atsabisyklo[4.4.0]dekaani****A. 3-karboetoksi-2-fenyylikinoliini**

5 Pyöreäpohjaiseen kolviin, joka oli varustettu painetta tasaavalla lisäyssuppilolla, pantiin typpi-ilmakehässä 3,7 ml (47 millimoolia) DMF:ää, ja järjestelmä si-
 joitettiin jäähauteeseen. Tähän sekoittuvaan liuokseen
 lisättiin tipoittain 8,4 ml (89 millimoolia) POCl_3 :a. Seos
 10 lämmitettiin 25 °C:n lämpötilaan käyttämällä lämmintä vesi-
 sihaudetta ja sekoitettiin huoneenlämpötilassa 0,5 tuntia.
 Järjestelmä jäähdytettiin jäähauteessa, ja 12,0 g (44,9
 millimoolia) 2-karboetoksi-1-fenyyli-1-(fenyyliamino)eteeniä
 15 45 ml:ssa 1,1,2,2-tetrakloorietaania lisättiin tipoit-
 tain järjestelmään. Seos kuumennettiin 80 °C:n lämpötilaan
 3 tunniksi, jäähdytettiin ja lisättiin hitaasti jääkylmäk-
 si tehtyyn veteen. Seos tehtiin emäksiseksi kylläisellä
 NaHCO_3 :n vesiliuoksella ja uutettiin kahdella CHCl_3 -annok-
 sella. Yhdistetyt orgaaniset fraktiot pestiin kahdella
 20 H_2O -annoksella, kuivattiin (Na_2SO_4) ja konsentroitiin vakuu-
 missa, jolloin saatiin 18,4 g öljyä. Tämä materiaali puh-
 distettiin flash-pylväskromatografialla, niin että eluan-
 tin polaarisuutta lisättiin asteittain välillä heksaanit -
 8:1 heksaanit/etyyliasetatti, jolloin saatiin 5,2 g ot-
 25 sikon yhdistettä.

^1H NMR (CDCl_3) δ 1,08 (t, 3H, $J = 8$), 4,18 (q, 2H, $J = 8$), 7,40 - 7,68 (m, 1H), 7,93 (d, 1H, $J = 10$), 8,19 (d, 1H, $J = 10$), 8,63 (s, 1H).

30 **B. 4-karboetoksi-3-fenyyli-2-atsabisyklo[4.4.0]dekaani**

3-karboetoksi-2-fenyylikinoliini (1,5 g, 5,4 mil-
 limoolia), 150 mg platinaoksidia ja 36 ml jääetikkaa yh-
 distettiin pullossa ja ravisteltiin (Parrin laite) vetyil-
 makehässä (276 kPa, 49 psi) 1,5 tunnin ajan. Seos laimen-
 35 nettiin etanolilla ja suodatettiin piilevämaakerroksen

läpi [Celite (tavaramerkki)], ja suodos konsentroitiin vakuuimissa. Jäännös tehtiin emäksiseksi varovasti käyttämällä kylläistä NaHCO_3 -vesiliuosta, laimennettiin H_2O :lla ja uutettiin kahdella annoksella CH_2Cl_2 :ta. Orgaaniset fraktiot kuivattiin (Na_2SO_4) ja konsentroitiin pyöröhaihduttimella, jolloin saatiin 1,4 g öljyä. Tämä materiaali alistettiin flash-pylväskromatografiaan, ajoliuoksena 8:1 heksaanit/etyyliasetatti, jolloin saatiin 800 mg otsikon yhdistettä kiinteänä aineena, sp. 70 - 73 °C.

^1H NMR (CDCl_3) δ 1,02 (t, 3H, J = 8), 1,15 - 1,80 (m, 8H), 1,88 - 1,98 (m, 1H), 2,15 - 2,28 (m, 3H), 2,85 - 2,92 (m, 1H), 3,08 (bs, 1H), 3,82 - 4,05 (m, 3H), 7,10 - 7,18 (m, 1H), 7,25 - 7,42 (m, 4H).

C. 2-karbobentsyylioksi-4-karboetoksi-3-fenyyli-2-atsabisyklo[4.4.0]dekaani

900 mg (3,1 millimoolia) otsikon yhdistettä osasta B edellä ja 7 ml 10-prosenttista NaHCO_3 :n vesiliuosta panettiin pyöreäpohjaiseen kolviin. Tähän sekoittuvaan seokseen lisättiin 0 °C:n lämpötilassa 0,49 ml (3,4 millimoolia) bentsyyliklooriformiaattia ja seosta sekoitettiin 0 °C:n lämpötilassa 1 tunnin ajan. Seos uutettiin kahdella annoksella etyylietteriä, ja etyylietterifraktiot pestiin suolavedellä, kuivattiin (Na_2SO_4) ja konsentroitiin pyöröhaihduttimessa, jolloin saatiin 1,1 g öljyä. Tämä materiaali puhdistettiin flash-pylväskromatografiassa, jolloin saatiin 950 mg otsikon yhdistettä.

^1H NMR (CDCl_3) δ 0,80 - 1,75 (m, 11H), 1,88 - 2,00 (m, 2H), 2,37 - 2,45 (m, 1H), 2,90 - 3,00 (m, 1H), 3,98 - 4,43 (m, 3H), 5,18 - 5,38 (m, 2H), 6,00 - 6,15 (2d, 1H, J = 6), 7,13 - 7,55 (m, 10H).

D. 2-karbobentsyylioksi-4-karboksamido-3-fenyyli-2-atsabisyklo[4.4.0]dekaani

572 mg (10,7 millimoolia) ammoniumkloridia ja 8 ml bentseeniä sijoitettiin typpi-ilmakehässä pyöreäpohjaiseen kolviin. Tähän järjestelmään lisättiin 5,4 ml 2-molaarista

trimetyyli-alumiinia heksaaneissa. Tähän sekoitettuun seokseen 0 °C:n lämpötilassa lisättiin 900 mg (2,30 millimoolia) otsikon yhdistettä osasta C edellä 12 ml:ssa bentseeniä, ja reaktioseos kuumennettiin 50 °C:n lämpötilaan yli yön. Järjestelmä jäähdytettiin jäähauteessa, reaktio sammutettiin hitaasti 8 ml:lla 1-molaarista HCl:n vesiliuosta ja seosta sekoitettiin 0,5 tuntia. Seos suodatettiin piilevämaan läpi [Celite (tavaramerkki)] ja suodatuskerros pestiin kylläisellä NaHCO₃:n vesiliuoksella ja CH₂Cl₂:lla. Kerrokset erotettiin, vesifaasi uutettiin CHCl₃:lla ja yhdistetyt orgaaniset fraktiot kuivattiin (Na₂SO₄) ja konsentroitiin vakuuimissa. Epäpuhtas materiaali puhdistettiin flash-pylväskromatografiassa, ajoliuoksena 1:49 metanoli/CHCl₃, jolloin saatiin 450 mg otsikon yhdistettä.

¹H NMR (CDCl₃) δ 0,72 - 2,00 (m, 10H), 2,28 - 2,45 (m, 1H), 2,82 - 2,90 (m, 1H), 4,18 - 4,43 (m, 1H), 5,15 - 5,85 (m, 4H), 5,88 - 5,98 (2d, 1H, J = 6), 7,18 - 7,52 (m, 10H).

E. 4-amino-2-karbobentsyylioksi-3-fenyyli-2-atsabisyklo[4.4.0]dekaani

400 mg (1,02 millimoolia) otsikon yhdistettä osasta D edellä ja 2 ml CH₃CN:ää sijoitettiin pyöreäpohjaiseen kolviin. Järjestelmään lisättiin 2 ml H₂O:ta ja 639 mg (1,48 millimoolia) bis(trifluoriasetoksi)jodibentseeniä. Reaktioseosta sekoitettiin huoneenlämpötilassa yli yön. Reaktioseos partitioitiin eetterin ja 1-molaarisen HCl:n vesiliuoksen välillä, kerrokset erotettiin ja eetterifaasi uutettiin 1-molaarisella HCl:n vesiliuoksella. Yhdistetyt vesifraktiot neutraloitiin kylläisellä NaHCO₃:lla ja uutettiin kahdella eetteriannoksella. Nämä yhdistetyt eetteriuutokset pestiin suolavedellä, kuivattiin (Na₂SO₄) ja konsentroitiin pyöröhaihduttimella, jolloin saatiin 200 mg otsikon yhdistettä.

¹H NMR (CDCl₃) δ 1,00 - 1,72 (m, 11H), 2,02 - 2,15 (m, 1H), 2,22 - 2,45 (m, 1H), 3,28 - 3,40 (m, 1H), 4,10 -

4,35 (m, 1H), 5,21 (d, 2H, $J = 6$), 5,35 - 5,66 (m, 1H), 7,15 - 7,80 (m, 10H).

F. 2-karbobentsyylioksi-4-(2-metoksibentsyyli)amino-3-fenyyli-2-atsabisyklo[4.4.0]dekaani

5 200 mg (0,55 millimoolia) otsikon yhdistettä osasta E edellä ja 2 ml metanolia sijoitettiin typpi-ilmakehässä pyöreäpohjaiseen kolviin. Järjestelmään lisättiin noin 0,5 g 3 Å:n molekyyliseuloja ja seoksen pH säädettiin noin 4:ksi käyttämällä HCl:llä kyllästettyä metanolia. Tähän
10 järjestelmään lisättiin 38 mg (0,60 millimoolia) natrium-syaaniboorihydridiä annoksittain, ja järjestelmän pH säädettiin noin 4:ksi kuten yllä. Järjestelmään lisättiin 89 mg (0,66 millimoolia) o-anisaldehydiä ja reaktioseosta sekoitettiin huoneenlämpötilassa yli yön.

15 Reaktioseos tehtiin emäksiseksi käyttämällä kylmäistä natriumbikarbonaatin vesiliuosta ja suodatettiin piilevämaakerroksen läpi [Celite (tavaramerkki)]. Kerros huuhdottiin metanolilla ja CH_2Cl_2 :lla. Suodos konsentroitiin vakuuissa ja jäännös partitioitiin CH_2Cl_2 :n ja
20 H_2O :n välillä. Kerrokset erotettiin, vesifaasi uutettiin CH_2Cl_2 :lla ja yhdistetyt orgaaniset fraktiot kuivattiin (Na_2SO_4) ja konsentroitiin pyöröhaihduttimessa, jolloin saatiin 220 mg öljyä. Epäpuhtas materiaali puhdistettiin flash-pylväskromatografiassa, jolloin saatiin 110 mg ot-
25 sikon yhdistettä.

^1H NMR (CDCl_3) δ 0,98 - 2,04 (m, 11H), 2,20 - 2,38 (m, 1H), 2,98 - 3,16 (m, 1H), 3,66 (s, 3H), 3,77 (s, 2H), 4,10 - 4,32 (m, 1H), 5,10 - 5,24 (m, 2H), 5,54 - 5,74 (2bs, 1H), 6,70 - 6,88 (m, 2H), 7,00 - 7,40 (m, 10H),
30 7,66 - 7,84 (m, 2H).

G. 4-(2-metoksibentsyyli)amino-3-fenyyli-2-atsabisyklo[4.4.0]dekaanihydrokloridi

110 mg (0,23 millimoolia) otsikon yhdistettä osasta F edellä ja 1,5 ml etanolia sijoitettiin typpi-ilmakehässä pyöreäpohjaiseen kolviin. Järjestelmään lisättiin noin
35

72 mg (1,2 millimoolia) ammoniumformiaattia ja 110 mg 10-prosenttista Pd/C:tä, ja seosta sekoitettiin huoneenlämpötilassa 3 tunnin ajan. Reaktioseos suodatettiin pillevämaakerroksen läpi ja kerros huuhdottiin etanolilla ja CH_2Cl_2 :lla. Suodos konsentroitiin ja jäännös partitioitiin CH_2Cl_2 :n ja kylläisen NaHCO_3 -vesiliuoksen välillä. Kerrokset erotettiin ja vesifaasi uutettiin CH_2Cl_2 :lla. Yhdistetyt orgaaniset fraktiot kuivattiin (Na_2SO_4) ja konsentroitiin, jolloin saatiin 75 mg öljyä. Tämä materiaali puhdistettiin CH_2Cl_2 :ssa, ja liuos uutettiin kahdella annoksella 1-molaarista HCl :n vesiliuosta. Yhdistetyt vesiuutteet pestiin CH_2Cl_2 :lla ja tehtiin emäksiseksi 1-molaarisella NaOH :lla. Vesifraktio uutettiin kahdella CH_2Cl_2 -annoksella ja nämä yhdistetyt uutteet kuivattiin (Na_2SO_4) ja konsentroitiin pyöröhaihduttimessa, jolloin saatiin 63 mg öljyä. Tämä materiaali laimennettiin CH_2Cl_2 :lla ja HCl :llä kyllästetty eetteri lisättiin järjestelmään. Konsentroidi ja triturointi eetterin kanssa tuotti 60 mg otsikon yhdistettä sen HCl -suolana, sp. 195-198 °C.

^1H NMR (CDCl_3) δ 1,42 - 2,04 (m, 12H), 2,34 - 2,48 (m, 1H), 2,72 - 2,80 (m, 1H), 2,98 - 3,04 (m, 1H), 3,38 (d, 1H, $J = 12$), 3,42 (s, 3H), 3,58 (d, 1H, $J = 12$), 3,95 (d, 1H, $J = 3$), 6,66 (d, 1H, $J = 8$), 6,80 (t, 1H, $J = 6$), 6,97 (d, 1H, $J = 8$), 7,10 - 7,30 (m, 6H).

25 Esimerkki 3

3-(2-metoksibentsyyli)amino-2-fenyyli-1,2,3,4-tetrahydrokinoliini

800 mg (2,9 millimoolia) 3-karboetoksi-2-fenyylikinoliinia, 0,174 ml (3,0 millimoolia) etikkahappoa, 80 mg PtO_2 :ta ja 48 ml etanolia pantiin pulloon ja seosta ravisteltiin vetyilmakehässä (276 kPa, 40 psi) (Parrin laite) 6 tunnin ajan huoneenlämpötilassa. Seos suodatettiin pillevämaan läpi [Celite (tavaramerkki)] ja suodatinkerros huuhdeltiin etanolilla. Suodos konsentroitiin vakuumissa. Jäännös partitioitiin CH_2Cl_2 :n ja natriumbikarbonaatin kyl-

läisen vesiliuoksen välillä, kerrokset erotettiin, vesifaasi uutettiin CH_2Cl_2 :lla ja yhdistetyt orgaaniset fraktiot kuivattiin (Na_2SO_4) ja konsentroitiin. Epäpuhtas materiaali puhdistettiin flash-pylväskromatografiassa, jolloin
 5 saatiin 260 mg 3-karboetoksi-2-fenyyli-1,2,3,4-tetrahydrokinoliinia.

^1H NMR (CDCl_3) δ 1,20 (t, 3H, $J = 6$), 2,85 - 2,95 (m, 2H), 3,22 - 3,30 (m, 1H), 4,08 - 4,18 (m, 2H), 4,42 (bs, 1H), 4,95 (d, 1H, $J = 4$), 6,60 (d, 1H, $J = 10$), 6,70
 10 (t, 1H, $J = 8$), 7,02 - 7,34 (m, 7H).

Tämä materiaali muutettiin otsikon yhdisteeksi käyttämällä menetelmiä, jotka ovat analogisia esimerkkien 2B - 2G menetelmien kanssa.

^1H NMR (CDCl_3) δ 2,62 - 2,74 (m, 1H), 2,84 - 2,94 (m, 1H), 3,12 - 3,21 (m, 1H), 3,59 (s, 3H), 3,74 (d, 1H, $J = 9$), 3,82 (d, 1H, $J = 9$), 4,61 (d, 1H, $J = 3$), 6,50 - 6,82 (m, 4H), 6,92 - 7,36 (m, 9H).
 15

Esimerkki 4

trans-4-(~~2~~-metoksibentsyyliamino)-2-metyyli-3-fenyyli-3,4-dihydro-1(2H)-isokinolinoni
 20

trans-4-amino-2-metyyli-3-fenyyli-3,4-dihydro-1(2H)-isokinolinonin liuos (2,36 g, 9,36 millimoolia), joka oli valmistettu I. Attanassovan ym. menetelmän mukaisesti, Commun. Dept. Chem., Bulg. Acad. Sci., 17(2), 172-9
 25 (1984), 40 ml:ssa etikkahappoa, käsiteltiin 1,5 g:lla 3 Å:n molekyyliseuloja (Aldrich Chemical Co.), jota seurasi ortoanisaldehydin lisäys (1,59 g, 11,7 moolia). Natriumtriasetoksiboorihydridi (Aldrich) lisättiin kolmena 1,32 g:n annoksena (yhteensä 3,97 g, 18,7 millimoolia) ja
 30 sekoitettiin sitten 25 °C:n lämpötilassa yli yön. Seulat poistettiin suodattamalla piilevämaakerroksen läpi [Celite (tavaramerkki)], kerros pestiin vielä etikkahapolla ja yhdistetyt suodokset konsentroitiin vakuuissa. Jäännös pestiin 30 ml:lla H_2O :ta, hapotettiin 1-normaalisella
 35 HCl :llä ja uutettiin dietyylieetterillä. Vesikerros teh-

tiin emäksiseksi 2-normaalisisällä NaOH:lla ja uutettiin uudelleen dietyylieetterillä. MgSO₄:llä kuivatuksen jälkeen eetteri poistettiin vakuumissa, jolloin saatiin epäpuhtas otsikon yhdiste öljynä (1,65 g). Kromatografia piidioksidigeelissä (230 - 400 mesh), ajoliuoksena metyleenikloridi:metanoli:väkevä ammoniumhydroksidi (97:2:1) tuotti otsikon yhdisteen puhtaan trans-isomeerin kirkkaana öljynä (0,80 g, 23 %).

MS, m/e 372 (M⁺), 253, 132, 121.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃, δ) 3,14 (s, 3H), 3,78 (s, 3H), 3,72 - 3,92 (m, 3H), 4,88 (bs, 1H), 6,82 - 6,98 (m, 4H), 7,10 - 7,42 (m, 9H), 8,18 (d, 1H).

Esimerkki 5

trans-4-(2-metoksibentsyyliamino)-3-fenyyli-3,4-dihydro-1(2H)-isokinolinoni

trans-4-amino-3-fenyyli-3,4-dihydro-1(2H)-isokinolinoni (joka valmistettiin I. Attanassovan ym. menetelmällä, Commun. Dept. Chem., Bulg. Acad. Sci., 17(2), 179-9 (1984), paitsi että N-(trimetyylisilyyli)bentsyylidenamini substituoitiin N-bentsyylideenimetyyliamiinilla synteesin ensimmäisessä vaiheessa) saatettiin välittömästi reagoimaan ortoanisaldehydin kanssa esimerkissä 4 kuvattua menetelmää käyttäen, jolloin saatiin otsikon yhdiste vaa-leankeltaisena viskoosina öljynä (0,100 g).

MS, m/e 358 (M⁺), 253, 132, 121.

¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz, δ) 3,74 (s, 3H), 3,78 - 4,00 (m, 3H), 4,94 (t, 1H), 6,16 (bs, 1H), 6,82 (d, 1H), 6,92 (t, 1H), 7,12 - 7,50 (m, 10H), 8,15 (d, 1H).

Esimerkki 6

trans-4-(2-metoksibentsyyliamino)-2-metyyli-3-fenyyli-1,2,3,4-tetrahydroisokinoliini

Otsikon yhdiste esimerkistä 4 (0,8 g, 2,15 millimoolia) liuotettiin 10 ml:aan kuivaa THF:ää typen alla ja käsiteltiin litiumaluminiumhydridillä (LAH, 0,4 g, 10,5 millimoolia). 3 tunnin kuluttua ylimääräinen LAH sammutet-

tiin vedellä ja uutettiin etyyliasetaatilla. Orgaaniset uutokset kuivattiin (MgSO_4) ja konsentroitiin öljyksi (0,60 g). Piidioksidigeelikromatografia (230 - 400 mesh), ajoliuoksena etyyliasetaatti:heksaani (1:1) tuotti otsikon yhdisteen (R_f 0,17) viskoosina öljynä.

MS, m/e 359 (M^+), 358 (M^+), 239, 222, 121.

^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz, δ) 2,23 (s, 3H), 3,50 - 3,99 (m, 9H), 4,12 (d, 1H), 6,74 - 6,96 (m, 4H), 7,02 - 7,70 (m, 9H).

10 Esimerkki 7

trans-4-(2-metoksibentsyyliamino)-3-fenyyli-1,2,3,4-tetrahydroisokinoliinidihydrokloridi

Otsikon yhdiste esimerkistä 5 (0,25 g, 0,7 millimoolia) pelkistettiin 0,13 g:lla LAH:ia 10 ml:ssa THF:ää käyttämällä esimerkissä 6 kuvattua menetelmää, jolloin saatiin piidioksidigeelikromatografian jälkeen (230 - 400 mesh), ajoliuoksena metyleenikloridi:metanoli:väkevä ammoniumhydroksidi (95:4:1) vaaleanruskea öljy. Öljy käsiteltiin kaasumaisella suolahapolla dietyylieetterissä, jolloin saatiin puhdas trans-4-(2-metoksibentsyyliamino)-3-fenyyli-1,2,3,4-tetrahydroisokinoliinidihydrokloridi, sp. 138 - 144 °C.

Analyysi $\text{C}_{23}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O} \cdot 2\text{HCl} \cdot \text{H}_2\text{O}$:lle: C 63,45, H 6,48, N 6,43.

Havaittu: C 63,09, H 6,59, N 6,27.

25 ^1H NMR (vapaa emäs, CDCl_3 , 300 MHz, δ) 3,54 - 4,18 (m, 9H), 6,78 - 6,86 (m, 2H), 7,0 (m, 1H), 7,09 - 7,44 (m, 10H).

Esimerkki 8

30 **5-(2-metoksibentsyyli)amino-4-bentshydriyyl-3-atsabisyklo-[4.1.0]heptaanit**

A.5-hydroksi-4-bentshydriyyl-3-atsabisyklo[4.1.0]-heptaanit

35 2,2-difenyylinitroetaanin (4,21 g, 18,5 millimoolia) ja metyyli-cis-2-(formyyli)syklopropanikarboksylaatin (2,61 g, 20,4 millimoolia) sekoitettuun liuokseen me-

tyleenikloridissa (50 ml) lisättiin emäksistä alumiinioksidia (20,0 g). Reaktioseosta sekoitettiin sitten 25 °C:n lämpötilassa 24 tuntia. Tämän ajanjakson lopussa se suodatettiin ja alumiinioksidi pestiin 50-prosenttisella etyyliasetaatilla heksaanissa. Yhdistetyt orgaaniset liuottimet konsentroitiin, tuloksena keltainen öljy (3,49 g) isomeeriseoksena, jota käytettiin puhdistamatta. Tämä liuotettiin etanoliin (65 ml) 25 °C:n lämpötilassa ja siihen lisättiin neutraalia Raneyn nikkeliä (3,5 g). Reaktioseosta ravisteltiin Parrin ravistelijassa vedyn alla (310,5 kPa, 45 psi) 4 tunnin ajan, sen jälkeen reaktioseos suodatettiin piidioksidimaan läpi [Celite (tavaramerkki)], joka pestiin läpikotaisin etanolilla (100 ml) ja metyleenikloridilla (100 ml). Orgaaniset faasit yhdistettiin ja konsentroitiin alipaineessa keltaiseksi öljyksi (2,65 g), joka ladattiin piidioksidigeelipylvääseen. Eluutio ajoliuoksena 95:5:0,5 metyleenikloridi:metanoli:ammoniakki-vesiliuos tuotti 5-hydroksi-4-bentshydriyli-3-atsabisyklo[4.1.0]-heptaanit (0,291 g, sp. 250 °C, 6 %).

IR (kalvo) $V_{\max}$ 3500, 1630, 1650 cm^{-1}
 ^1H NMR (CDCl_3) δ 1,12 - 1,3 (2H, m), 1,7 - 1,8 (2H, m), 3,8 (1H, dd, $J = 1,5, 12$ Hz), 3,87 (1H, bs), 4,22 (1H, d, $J = 11$ Hz), 5,07 (1H, bs), 7,14 - 7,4 (10H, m).

B. 5-okso-4-bentshydriyli-3-atsabisyklo[4.1.0]heptaanit

Oksalyylikloridin (140 mg, 1,15 millimoolia) liuokseen metyleenikloridissa (3 ml) -50 °C:n lämpötilassa lisättiin dimetyylisulfoksidia (180 mg, 2,3 millimoolia). Siihen lisättiin 5-hydroksi-4-bentshydriyli-3-atsabisyklo[4.1.0]heptaaniliuos (287 mg, 1,04 millimoolia) metyleenikloridissa (4 ml) ja reaktioseosta sekoitettiin vielä 15 minuutin ajan 50 °C:n lämpötilassa ja 5 minuutin ajan 0 °C:n lämpötilassa. Sen jälkeen trietyyliamiini (0,7 ml) lisättiin ja reaktioseosta sekoitettiin 25 °C:n lämpötilassa 3 tunnin ajan. Tämän ajanjakson lopussa reaktioseos

vietiin eetteriin; orgaaninen kerros pestiin vedellä ja kuivattiin (vedetön MgSO_4). Orgaaniset faasit poistettiin alipaineessa, jolloin saatiin 5-okso-4-bentshydryyli-3-atsabisyklo[4.1.0]heptaanit (275 mg).

5 ^1H NMR (CDCl_3) δ 0,45 (0,6H, q, $J = 5$ Hz), 1,05 - 1,3 (1,4H, m), 2,0 - 2,3 (1,4H, m), 2,65 - 2,85 (0,6H, m), 4,55 (0,4H, d, $J = 6$ Hz), 4,7 (0,6H, d, $J = 6$ Hz), 4,75 (0,4H, d, $J = 6$ Hz), 4,82 (0,6H, bd), 5,4 (0,4H, bs), 5,55 (0,6H, bs), 7,1 - 7,4 (10H, m).

10 C. 5-(2-metoksibentsyyli)amino-4-bentshydryyli-3-atsabisyklo[4.1.0]heptaanit

5-okso-4-bentshydryyli-3-atsabisyklo[4.1.0]heptaanin (275 mg), hydroksyyliamiinihydrokloridin (210 mg, 3 millimoolia) ja natriumasetaatin (410 mg, 5 millimoolia) 15 liuosta etanolissa (15 ml), joka sisälsi vettä (2 ml) sekoitettiin 25 °C:n lämpötilassa 18 tunnin ajan. Tämän ajanjakson lopussa reaktioseos konsentroitiin alipaineessa ja suspendoitiin veteen. Kun tuote oli eristetty metyleenikloridilla, tästä saatiin 5-oksamino-4-bentshydryyli-3-atsabisyklo[4.1.0]heptaanit (275 mg). Tätä käytettiin seuraavassa puhdistamattomana. Täten sekoitettuun 5-oksamino-4-bentshydryyli-3-atsabisyklo[4.1.0]heptaanien (275 mg) 20 liuokseen etanolissa (10 ml) lisättiin neutraalia Raneyn nikkeliä (noin 0,5 g) ja Parrin pulloa ravisteltiin vedyn alla (276 kPa, 40 psi). 4 tunnin kuluttua reaktioseos suodatettiin piilevämaakerroksen läpi [Celite (tavaramerkki)], joka pestiin läpikotaisin etanolilla. Orgaaniset liuottimet poistettiin alipaineella, tuloksena 5-amino-4-bentshydryyli-3-atsabisyklo[4.1.0]heptaani, joka muutettiin 25 otsikon yhdisteeksi menetelmällä, joka on samanlainen kuin menetelmä, joka on kuvattu esimerkeissä 1H ja 7.

30 ^1H NMR (CDCl_3) δ 0,3 - 0,8 (2H, m), 1,0 - 1,4 (2H, m), 2,6 - 3,5 (4H, m), 3,7, 3,9 (3H, s), 4,20 (0,4H, d, $J = 11$ Hz), 4,39, (0,6H, d, $J = 11$ Hz), 6,7 - 7,5 (104H,

m). HRMS Laskettu $C_{27}H_{30}N_2O$:lle: 398,2353. Havaittu: 398,2333.

Esimerkkien 9 - 14 otsikoiden yhdisteet valmistettiin menetelmällä, joka on samanlainen kuin esimerkissä 1
5 kuvattu menetelmä.

Esimerkki 9

[1 α ,3 α ,4 β ,5 α]-4-(2-klooribentsyyli)amino-3-fenyyli-
2-atsabisyklo[3.3.0]oktaani

1H NMR ($CDCl_3$) δ 1,4 - 2,1 (6H, m), 2,73 (1H, kvintetti, $J = 7,5$ Hz), 3,12 (1H, dd, $J = 7,5, 9,5$ Hz),
10 3,55 (1H, dd, $J = 13$ Hz), 3,72 (1H, dd, $J = 13$ Hz), 3,8 (1H, d, $J = 13$ Hz), 3,93 (1H, m), 7,0 - 7,4 (9H, m).

^{13}C -NMR ($CDCl_3$) δ 25,7, 26,4, 37,4, 45,5, 52,6, 62,3, 66,0, 68,1, 126,8, 127,4, 127,5, 128, 128,3, 128,5,
15 140,5, 142,0.

$C_{20}H_{23}N_2Cl$:lle laskettu HRMS: 326,1544. Havaittu: 326,1481.

Esimerkki 10

[1 α ,3 α ,4 β ,5 α]-4-(2-metoksibentsyyli)amino-3-fenyyli-
20 li-2-atsabisyklo[3.3.0]oktaani

1H NMR ($CDCl_3$) δ 1,4 - 2,1 (6H, m), 2,69 (1H, quin, $J = 7,5$ Hz), 2,96 (1H, dd, $J = 7,5, 9,5$ Hz), 3,53 (3H, s),
3,56 (1H, dd, $J = 13,5$ Hz), 3,74 (1H, dd, $J = 13,5$ Hz), 3,56 (1H, d, $J = 9,5$ Hz), 3,86 - 3,92 (1H, m), 6,74 (1H, d, $J = 8,2$ Hz), 6,83 (1H, dt, $J = 7,0, 1,0$ Hz), 7,05 (1H, dd, $J = 7,5, 2,0$ Hz), 7,1 - 7,4 (6H, m).
25

$C_{21}H_{26}N_2O$:lle laskettu HRMS: 322,2045. Havaittu: 322,2056.

Laskettu analyysi $C_{21}H_{26}N_2O \cdot 2HCl \cdot 1/4H_2O$:lle: C, 63,08;
30 H, 7,18; N, 7,01. Havaittu: C, 62,89; H, 6,96; N, 7,01.

Esimerkki 11

[1 α ,3 α ,4 α ,5 α]-4-(2,5-dimetoksibentsyyli)amino-3-fenyyli-2-atsabisyklo[3.3.0]oktaani

1H NMR ($CDCl_3$) δ 1,2 - 1,45 (2H, m), 1,5 - 1,8 (1H, m), 1,8 - 2,0 (3H, m), 2,59 (1H, dd, $J = 15,4, 7$ Hz), 2,92
35

(1H, dd, $J = 4,5, 1,5$ Hz), 3,49 (3H, s), 3,48 (1H, d, $J = 13,5$ Hz), 3,71 (1H, d, $J = 13,5$ Hz), 3,72 (3H, s), 3,95 - 4,05 (1H, m), 4,28 (1H, d, $J = 4,5$ Hz), 6,6 - 6,75 (3H, m), 7,2 - 7,4 (5H, m).

5 ^{13}C -NMR (CDCl_3) δ 25,9, 31,5, 35,2, 47,2, 48,6, 55,3, 55,7, 62,5, 64,3, 67,5, 110,7, 112,2, 116,1, 126,8, 127,2, 128,3, 129,1, 139,1, 151,9, 153,2.

Esimerkki 12

10 **[1 α ,3 α ,4 α ,5 α]-4-(2-metoksi-5-klooribentsyyli)amino-3-fenyyli-2-atsabisyklo[3.3.0]oktaani**

^1H NMR (CDCl_3) δ 1,25 - 1,55 (3H, m), 1,6 - 1,7 (1H, m), 1,8 - 2,05 (2H, m), 2,63 (1H, dd, $J = 17, 8,5$ Hz), 2,91 (1H, dd, $J = 4,6, 1,5$ Hz), 3,51 (3H, s), 3,54 (1H, d, $J = 13,5$ Hz), 3,78 (1H, d, $J = 13,5$ Hz), 3,95 - 4,05 (1H, m), 4,28 (1H, d, $J = 4,5$ Hz), 6,74 (1H, d, $J = 8,2$ Hz), 6,84 (1H, dt, $J = 7,4, 1\text{Hz}$), 7,03 (1H, dd, $J = 7,3, 1,7$ Hz), 7,15 - 7,4 (5H, m).

15 ^{13}C -NMR (CDCl_3) δ 25,9, 31,5, 35,1, 47,2, 48,4, 54,8, 62,6, 64,2, 67,4, 109,9, 120,2, 126,8, 127,2, 127,5, 128,3, 128,4, 130,1, 138,7, 157,7.

Esimerkki 13

20 **[1 α ,3 α ,4 α ,5 α]-4-(2-metoksi-5-metyylibentsyyli)amino-3-fenyyli-2-atsabisyklo[3.3.0]oktaani**

25 ^1H NMR (CDCl_3) δ 1,25 - 1,45 (3H, m), 1,6 - 1,75 (1H, m), 1,85 - 2,05 (2H, m), 2,23 (3H, s), 2,61 (1H, dd, $J = 16,8, 8,6$ Hz), 2,91 (1H, dd, $J = 5, 1,5$ Hz), 3,49 (3H, s), 3,49 (1H, d, $J = 13,5$ Hz), 3,7 (1H, d, $J = 13,5$ Hz), 3,95 - 4,05 (1H, m), 4,27 (1H, d, $J = 4,5$ Hz), 6,62 (1H, d, $J = 8,3$ Hz), 6,82 (1H, d, $J = 2$ Hz), 6,9 (1H, dd, $J = 8,2, 1,8$ Hz), 7,15 - 7,35 (5H, m).

30 ^{13}C -NMR (CDCl_3) δ 20,4, 25,9, 31,5, 35,2, 47,2, 48,6, 54,9, 62,5, 64,3, 67,6, 109,9, 126,7, 127,2, 127,7, 128,2, 128,3, 130,7, 139,1, 155,6.

35 Laskettu HRMS $\text{C}_{22}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{O}$:lle: 336,4760. Havaittu: 336,2200.

Esimerkki 14

[1 α ,3 α ,4 α ,5 α]-4-(2,~~5~~-metoksi-5-fluoribentsyyli)-
amino-3-fenyyli-2-atsabisyklo[3.3.0]oktaani

¹H NMR (CDCl₃) δ 1,3 - 1,5 (3H, m), 1,6 - 1,75 (1H, m), 1,8 - 2,0 (2H, m), 2,6 (1H, dd, J = 17, 8,5 Hz), 2,91 (1H, dd, J = 4,6, 1,7 Hz), 3,48 (1H, d, J = 14 Hz), 3,51 (3H, s), 3,69 (1H, d, J = 14 Hz), 3,9 - 4,1 (1H, m), 4,31 (1H, d, J = 4,5 Hz), 6,64 (1H, dd, J = 9, 4,3 Hz), 6,77 (1H, dd, J = 8,8, 3,1 Hz), 6,85 (1H, dd, J = 8,6, 3,2 Hz), 7,2 - 7,5 (5H, m).

¹³C-NMR (CDCl₃) δ 25,9, 31,4, 46,7, 48,6, 55,4, 62,5, 64,3, 67,4, 110,5, 110,6, 113,4, 113,7, 116,4, 116,7, 127, 127,2, 128,4, 138,6, 153,6, 158,3.

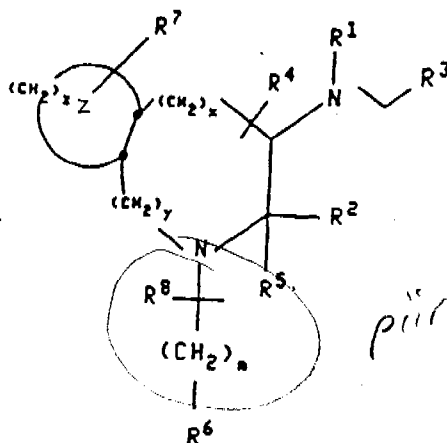
Laskettu HRMS C₂₁H₂₅N₂OF:lle: 340,4393. Havaittu: 340,1944.

Patenttivaatimukset:

1. Menetelmä kaavan I mukaisen yhdisteen valmistamiseksi

5

10



I
piirrettävä
(CH₂)_m:ään
R⁸-C(CH₂)_m
R⁶

15

jossa x on kokonaisluku 0-4,

y on kokonaisluku 0-4, 1

z on kokonaisluku 1-6, 4

20

(CH₂)_z:n sisältävä rengas voi sisältää 0-3 kaksois-
sidosta, (ja yksi (CH₂)_z:n hiilistä voi mahdollisesti olla
korvattu hapella, rikillä tai tyypellä)

25

m on kokonaisluku 0-12 ja mikä tahansa (CH₂)_m:n
yksinkertaisista hiili-hiili-sidoksista voi mahdollisesti
olla korvattu kaksois- tai kolmois-hiili-hiili-sidoksella,
ja mikä tahansa (CH₂)_m:n hiiliatomi voi mahdollisesti olla
substituoitu R⁸:lla,

R¹ on vety tai C₁₋₆-alkyyli, joka on mahdollisesti
substituoitu hydroksilla, alkoksilla tai fluorilla

30

R² on radikaali, joka on joko vety, haarautumaton
tai haarautunut C₁₋₆-alkyyli, C₃₋₇-sykloalkyyli, jossa yksi
hiiliatomi voi mahdollisesti olla korvattu tyypellä, hapel-
la tai rikillä; aryyli, joka on joko fenyyli tai naftyyli;
heteroaryyli, joka on joko indanyyli, tienyyli, furyyli,
pyridyyli, tiatsolyyli, isotiatsolyyli, oksatsolyyli, iso-
ksatsolyyli, triatsolyyli, tetratsolyyli tai kinolyyli;
fenyyli-C₂₋₆-alkyyli, bentshydryyli tai bentsyyli, jossa

35

kukin mainituista aryyli- ja heteroaryyliryhmistä ja mainittujen bentsyyli-, fenyyl-C₂₋₆-alkyyli- ja bentshydriyyliryhmien fenyylilosista voi mahdollisesti olla substituoitu yhdellä tai useammalla substituentilla, jotka ovat toisistaan riippumatta joko halogeeni, nitro, C₁₋₆-alkyyli, C₁₋₆-alkoksi, trifluorimetyyli, amino, C₁₋₆-alkyyliamino,

C₁₋₆-alkyyli-O-C(=O)-, C₁₋₆-alkyyli-O-C(=O)-C₁₋₆-alkyyli, C₁₋₆-alkyyli-O-C(=O)-, C₁₋₆-alkyyli-C(=O)-C₁₋₆-alkyyli-O-, C₁₋₆-alkyyli-C(=O)-, C₁₋₆-alkyyli-C(=O)-C₁₋₆-alkyyli-, di-C₁₋₆-alkyyliamino, -CNH-C₁₋₆-alkyyli, C₁₋₆-alkyyli-C(=O)-NH-C₁₋₆-alkyyli, -NHCH ja -NHC(=O)-C₁₋₆-alkyyli;

R⁵ on vety [tai C₁₋₆-alkyyli,

tai R² ja R⁵, yhdessä sen hiilen kanssa, johon ne kiinnitetään, muodostavat tyydyttyneen karboksyklisen renkaan, jossa on 3-7 hiiliatomia, jossa yksi mainituista hiiliatomista voi mahdollisesti olla korvattu hapella, 2tyyppellä tai rikillä,

R³ on aryyli, joka on joko fenyyl- [tai naftyyli; heteroaryyli, joka on joko indanyyli, tienyyli, furyyli, pyridyyli, tiatsolyyli, isotiatsolyyli, oksatsolyyli, isoksatsolyyli, triatsolyyli, tetratsolyyli tai kinolyyli; tai sykloalkyyli, jossa on 3-7 hiiliatomia, jossa yksi mainituista hiiliatomeista voi mahdollisesti olla korvattu tyyppellä, hapella tai rikillä;] jossa kukin mainituista aryyli- ja heteroaryyliryhmistä [voi mahdollisesti olla korvattu yhdellä tai useammalla substituentilla,] ja mainittu C₃₋₇-sykloalkyyli voi mahdollisesti olla korvattu yhdellä tai kahdella substituentilla,] ja mainitut substituentit ovat toisistaan riippumatta joko halogeeni, [nitro, C₁₋₆-alkyyli, C₁₋₆-alkoksi, [trifluorimetyyli, [fenyyli, amino,

$\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{C}_{1-6}\text{-alkyyliamino, -CNH-C}_{1-6}\text{-alkyyli, C}_{1-6}\text{-alkyyli-C-} \\ \text{O} \quad \text{O} \\ \parallel \quad \parallel \\ \text{NH-C}_{1-6}\text{-alkyyli, -NHCH ja -NHC-C}_{1-6}\text{-alkyyli;} \end{array}$

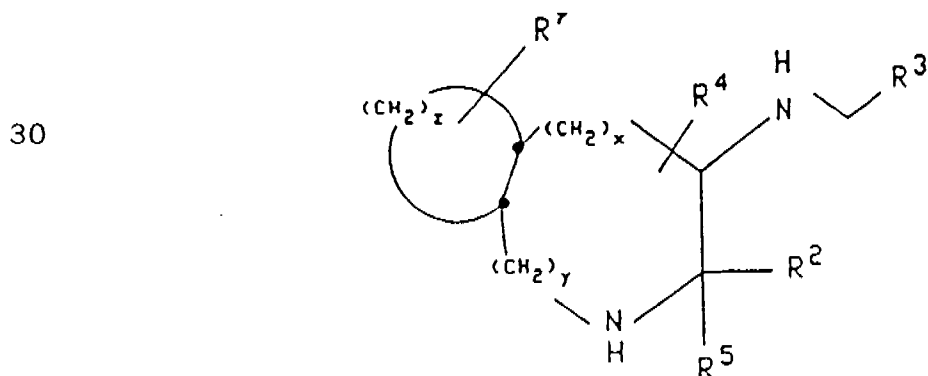
5 R^4 voi olla kiinnittynyt mihin tahansa tyyppiä sisältävän renkaan atomiin, jossa on saatavilla sitoutumiskohta, ja R^7 voi olla kiinnittynyt mihin tahansa $(\text{CH}_2)_z$:n sisältävän renkaan atomiin, jossa on saatavilla sitoutumiskohta,

10 R^4 , R^6 , R^7 ja R^8 ovat kukin toisistaan riippumatta vety, hydroksi, halogeeni, amino, karboksi, karboksialkyyli, C_{1-6} -alkyyliamino, di- C_{1-6} -alkyyliamino, C_{1-6} -alkoksi,

15 C_{1-6} -alkyyli-O-C(=O)-, C_{1-6} -alkyyli-O-C(=O)- C_{1-6} -alkyyli, C_{1-6} -alkyyli-C(=O)-, C_{1-6} -alkyyli-C(=O)- C_{1-6} -alkyyli-O-C(=O)- C_{1-6} -alkyyli-C(=O)-, C_{1-6} -alkyyli-C(=O)- C_{1-6} -alkyyli,

20 ja radikaalit jotka esitetään R^2 :n määritelmässä, sillä edellytyksellä että a) kun m on 0, R^8 on poissa, b) ei R^4 , R^6 , R^7 eikä R^8 voi muodostaa yhdessä sen hiilen kanssa, johon se on kiinnittynyt, rengasta R^5 :n kanssa, ja c) R^4 :ää ja R^7 :ää ei voida kiinnittää samaan hiiliatomiin,

25 tai sen farmaseuttisesti sovelias suola, tunnettu siitä, että saatetaan reagoimaan yhdiste, jolla on kaava



IA

ei enää
kuva

jossa R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^7 , x ja y ovat edellä olevan määritelmän mukaisia, kaavan $R^6-(CH_2)_m-X$ mukaisen yhdisteen kanssa, jossa m ja R^6 on määritetty, kuten edellä ja X on poistuva ryhmä, ja jossa yksi $(CH_2)_m$:n yksinkertaisista hiilihiili-sidoksista voi olla mahdollisesti korvattu hiilihiili-kaksoissidoksella ja jossa yksi $(CH_2)_m$:n hiilistä voi olla mahdollisesti substituoitu R^8 :lla, jossa R^8 on edellä olevan määritelmän mukainen.

2. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä [1 α , 2 α , 3 α , 4 α , 5 α]-4-(2-metoksibentsyyli)amino-3-fenyyli-2-atsabisyklo[3.3.0]oktaanin, 4-(2-metoksibentsyyli)amino-3-fenyyli-2-atsabisyklo[4.4.0]dekaanin, 4-(2-metoksibentsyyli)amino-4-bentshydryyli-3-atsabisyklo[4.1.0]heptaanin, [1 α , 2 α , 3 α , 4 α , 5 α]-4-(2-metoksibentsyyli)amino-3-fenyyli-2-atsabisyklo[3.3.0]oktaanin, 4-(2-metoksibentsyyli)amino-3-fenyyli-2-atsabisyklo[4.4.0]dekaanin tai 3-(2-metoksibentsyyli)amino-2-fenyyli-1,2,3,4-tetrahydrokinoliinin valmistamiseksi.

3. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä trans-4-(2-metoksibentsyyliamino)-2-metyyli-3-fenyyli-3,4-dihydro-1(2H)isokinolinonin, trans-4-(2-metoksibentsyyliamino)-3-fenyyli-3,4-dihydro-1(2H)-isokinolinonin, trans-4-(2-metoksibentsyyliamino-2-metyyli-3-fenyyli-1,2,3,4-tetrahydrokinoliinin, tai trans-4-(2-metoksibentsyyliamino)-3-fenyyli-1,2,3,4-tetrahydroisokinoliinidihydrokloridin valmistamiseksi.

4. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä 5-(2-metoksibentsyyli)amino-4-bentshydryyli-3-atsabisyklo[4.4.1]heptaanin, [1 α , 3 α , 4 β , 5 α]-4-(2-metoksibentsyyli)amino-3-fenyyli-2-atsabisyklo[3.3.0]oktaanin, [1 α , 3 α , 4 β , 5 α]-4-(2-klooribentsyyli)amino-3-fenyyli-2-atsabisyklo[3.3.0]oktaanin, [1 α , 3 α , 4 α , 5 α]-4-(2,5-dimetoksibentsyyli)amino-3-fenyyli-2-atsabisyklo[3.3.0]oktaanin, [1 α , 3 α , 4 α , 5 α]-4-(2-metoksi-5-klooribentsyyli)amino-3-fenyyli-2-atsabisyklo[3.3.0]oktaanin tai [1 α , 3 α , 4 α , 5 α]-4-(2-metoksi-5-metyyli-

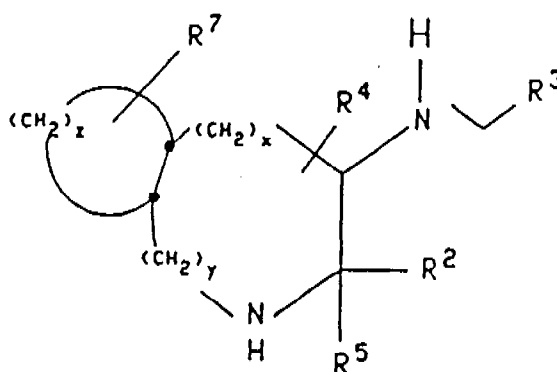
libentsyyli)amino-3-fenyyli-2-atsabisyklo[3.3.0]oktaanin valmistamiseksi.

5. Patenttivaatimusten 1-4 mukainen menetelmä yhdisteen radioaktiivisen isotoopin valmistamiseksi.

5 6. Patenttivaatimuksen 5 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että mainittu radioaktiivinen isotooppi on yhdisteen tritium- tai hiili-14-isotooppi.

7. Menetelmä kaavan 1A mukaisen yhdisteen valmistamiseksi

10



1A

15

jossa

x on kokonaisluku 0-4,

20

y on kokonaisluku 0-4,

z on kokonaisluku 1-6,

(CH₂)_z:n sisältävä rengas voi sisältää 0-3 kaksois-
sidosta, ja yksi (CH₂)_z:n hiilistä voi mahdollisesti olla
korvattu hapella, rikillä tai typellä,

25

m on kokonaisluku 0-12, ja mikä tahansa (CH₂)_m:n yk-
sinkertaisista hiili-hiili-sidoksista voi mahdollisesti
olla korvattu kaksois- tai kolmois-hiili-hiili-sidoksella,
ja mikä tahansa mainitun (CH₂)_m:n hiiliatomi voi mahdol-
lisesti olla substituoitu R⁸:lla,

30

R² on radikaali, joka on joko vety, haarautumaton
tai haarautunut C₁₋₆-alkyyli, C₃₋₇-sykloalkyyli, jossa yksi
hiiliatomi voi mahdollisesti olla korvattu typellä, hapel-
la tai rikillä; aryyli, joka on joko fenyyli tai naftyyli;
heteroaryyli, joka on joko indanyyli, tienyyli, furyyli;
35 pyridyyli, tiatsolyyli, isotiatsolyyli, oksatsolyyli, iso-

ksatsolyyli, triatsolyyli, tetratsolyyli tai kinolyyli;
 fenyyli C_{2-6} -alkyyli, bentshydryyli tai bentsyyli, jossa
 kukin mainituista aryyli- ja heteroaryyliryhmistä ja mai-
 nittujen bentsyyli-, fenyyli- C_{2-6} -alkyyli- ja bentshydryyli-
 5 ryhmien fenyyliosista voi mahdollisesti olla substituoitu
 yhdellä tai useammalla substituentilla, jotka ovat toisis-
 taan riippumatta joko halogeeni, nitro, C_{1-6} -alkyyli, C_{1-6} -
 alkoksi, trifluorimetyyli, amino, C_{1-6} -alkyyliamino, C_{1-6} -

10 $\begin{array}{c} O \\ \parallel \\ \text{alkyyli-O-C-} \end{array}$, $\begin{array}{c} O \\ \parallel \\ \text{C}_{1-6}\text{-alkyyli-O-C-} \end{array}$ $\begin{array}{c} O \\ \parallel \\ \text{C}_{1-6}\text{-alkyyli} \end{array}$, $\begin{array}{c} O \\ \parallel \\ \text{C}_{1-6}\text{-alkyyli-} \end{array}$
 $\begin{array}{c} O \\ \parallel \\ \text{C-O-} \end{array}$, $\begin{array}{c} O \\ \parallel \\ \text{C}_{1-6}\text{-alkyyli-C-} \end{array}$ $\begin{array}{c} O \\ \parallel \\ \text{C}_{1-6}\text{-alkyyli-O-} \end{array}$, $\begin{array}{c} O \\ \parallel \\ \text{C}_{1-6}\text{-alkyyli-C-} \end{array}$, $\begin{array}{c} O \\ \parallel \\ \text{C}_{1-6}\text{-} \end{array}$
 $\begin{array}{c} O \\ \parallel \\ \text{alkyyli-C-C}_{1-6}\text{-alkyyli-} \end{array}$, di- $\begin{array}{c} O \\ \parallel \\ \text{C}_{1-6}\text{-alkyyliamino} \end{array}$, $\begin{array}{c} O \\ \parallel \\ \text{-CNH-C}_{1-6}\text{-al-} \end{array}$
 15 $\begin{array}{c} O \\ \parallel \\ \text{kyyli} \end{array}$, $\begin{array}{c} O \\ \parallel \\ \text{C}_{1-6}\text{-alkyyli-C-NH-C}_{1-6}\text{-alkyyli} \end{array}$, $\begin{array}{c} O \\ \parallel \\ \text{-NHCH} \end{array}$ ja $\begin{array}{c} O \\ \parallel \\ \text{-NHC-C}_{1-6}\text{-} \end{array}$
 alkyyli;

R^5 on vety tai C_{1-6} -alkyyli,

20 tai R^2 ja R^5 , yhdessä sen hiilen kanssa, johon ne
 kiinnitetään, muodostavat tyydyttyneen karbosyklisen ren-
 kaan, jossa on 3-7 hiiliatomia, jossa yksi mainituista
 hiiliatomeista voi mahdollisesti olla korvattu hapella,
 typellä tai rikillä,

R^3 on aryyli, joka on joko fenyyli tai naftyyli;
 25 heteroaryyli, joka on joko indanyyli, tienyyli, furyyli,
 pyridyyli, tiatsolyyli, isotiatsolyyli, oksatsolyyli, iso-
 ksatsolyyli, triatsolyyli, tetratsolyyli tai kinolyyli;
 tai sykloalkyyli, jossa on 3-7 hiiliatomia, jossa yksi
 mainituista hiiliatomeista voi mahdollisesti olla korvattu
 30 typellä, hapella tai rikillä; jossa kukin mainituista
 aryyli- tai heteroaryyliryhmistä voi mahdollisesti olla
 korvattu yhdellä tai useammalla substituentilla, ja mai-
 nittu C_{3-7} -sykloalkyyli voi mahdollisesti olla korvattu yh-
 dellä tai kahdella substituentilla, ja mainitut substi-

tuentit ovat toisistaan riippumatta joko halogeeni, nitro, C₁₋₆-alkyyli, C₁₋₆-alkoksi, trifluorimetyyli, amino, fenyyli,

C₁₋₆-alkyyliamino, $\text{-}\overset{\text{O}}{\parallel}\text{CNH-C}_{1-6}\text{-alkyyli}$, C₁₋₆-alkyyli- $\overset{\text{O}}{\parallel}\text{C-NH-C}_{1-6}$ -

alkyyli, $\text{-}\overset{\text{O}}{\parallel}\text{NHCH}$ ja $\text{-}\overset{\text{O}}{\parallel}\text{NHC-C}_{1-6}\text{-alkyyli}$;

R⁴ voi olla kiinnitetty mihin tahansa tyyppiä sisältävän renkaan atomiin, jossa on saatavilla sitoutumiskohta, ja R⁷ voi olla kiinnittynyt minkä tahansa (CH₂)_z:n sisältävän renkaan atomiin, jossa on saatavilla sitoutumiskohta,

R⁴ ja R⁷ ovat kukin toisistaan riippumatta vety, hydroksi, halogeeni, amino, karboksi, karboksialkyyli, C₁₋₆-alkyyliamino, di-C₁₋₆-alkyyliamino, C₁₋₆-alkoksi,

C₁₋₆-alkyyli- $\overset{\text{O}}{\parallel}\text{O-C-}$, C₁₋₆-alkyyli- $\overset{\text{O}}{\parallel}\text{O-C-C}_{1-6}\text{-alkyyli}$, C₁₋₆-alkyyli-

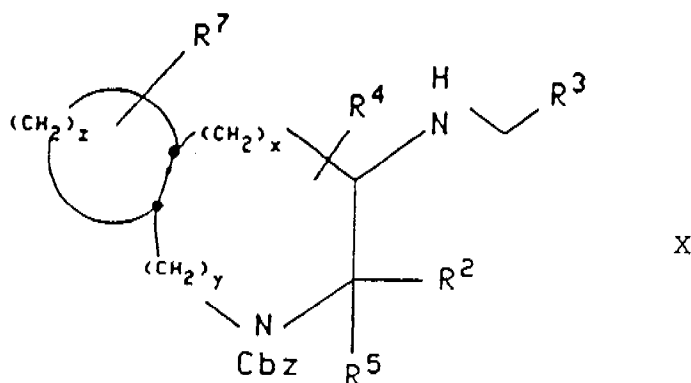
$\overset{\text{O}}{\parallel}\text{C-O-}$, C₁₋₆-alkyyli- $\overset{\text{O}}{\parallel}\text{C-C}_{1-6}\text{-alkyyli-O-C}_{1-6}\text{-alkyyli-}\overset{\text{O}}{\parallel}\text{C}$, C₁₋₆-alkyyli-

$\overset{\text{O}}{\parallel}\text{C-C}_{1-6}\text{-alkyyli-}$, ja radikaalit, jotka esitetään R²:n määritelmässä, sillä edellytyksellä, että a) b) ei R⁴ eikä R⁷ voi muodostaa yhdessä sen hiilen kanssa, johon se on kiinnittynyt, rengasta R⁵:n kanssa, ja c) R⁴:ää ja R⁷:ää ei voida kiinnittää samaan hiiliatomiin,

tai sen farmaseuttisesti sovelias suola,

t u n n e t t u siitä, että

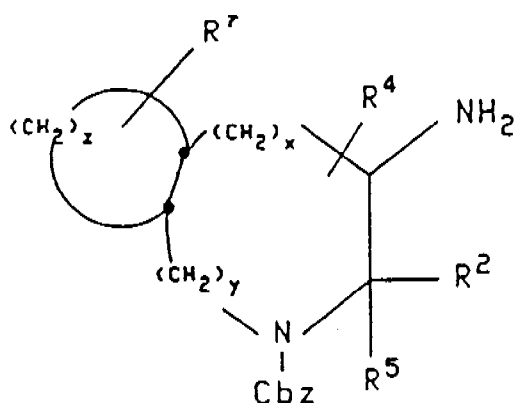
saatetaan reagoimaan yhdiste, jolla on kaava



jossa R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^7 , x , y ja z ovat yllä olevan määritelmän mukaisia, ammoniumformiaatin kanssa palladoi-
dun hiilen läsnä ollessa.

8. Patenttivaatimuksen 7 mukainen menetelmä,
tunnettu siitä, että mainittu kaavan X mukainen
yhdiste saadaan joko:

a) kaavan $R^3\text{CHO}$ mukaisen yhdisteen pelkistävällä
aminoinnilla, jossa R^3 merkitsee samaa kuin patenttivaati-
muksessa 7, yhdisteen läsnä ollessa, jolla on kaava

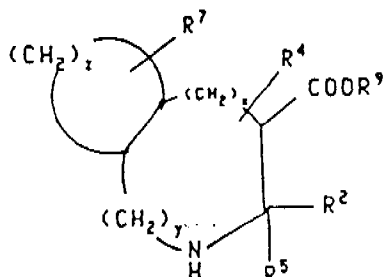


IX

jossa R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^7 , x , y ja z ovat patenttivaatimuksen
22 mukaisia, tai

b) asyloimalla kaavan IX mukainen yhdiste, kuten
edellä määritellään, kaavan $R^3\text{CCl}$ mukaisella yhdisteellä,
jossa R^3 merkitsee samaa kuin patenttivaatimuksessa 7, ja
pelkistämällä tuloksena syntyvä amidi.

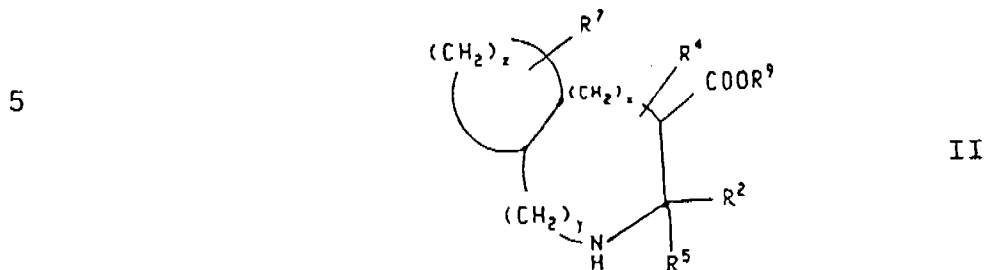
9. Yhdiste, jolla on kaava



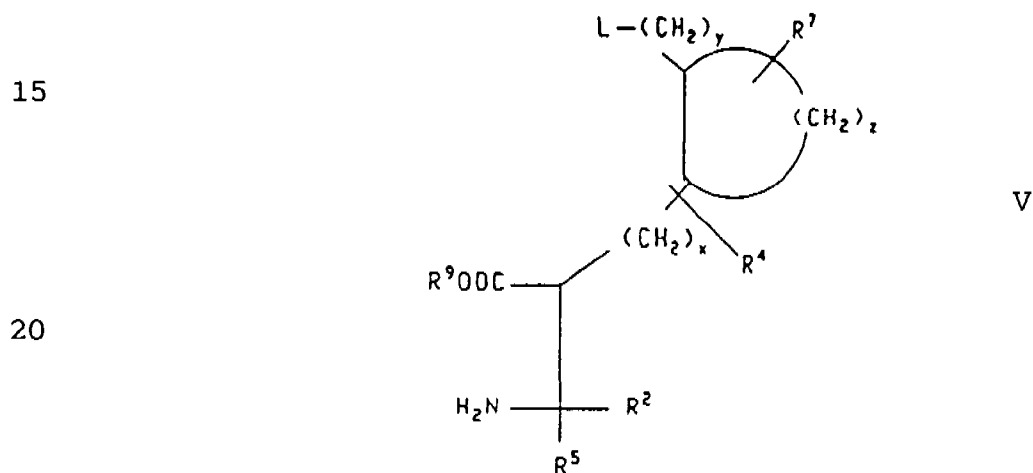
II

jossa R^2 , R^4 , R^5 , R^7 , x , y ja z merkitsevät samaa kuin pa-
tenttivaatimuksessa 1, ja R^9 on C_{1-6} -alkyyli tai vety.

10. Menetelmä, jolla voidaan valmistaa yhdiste, jolla on kaava

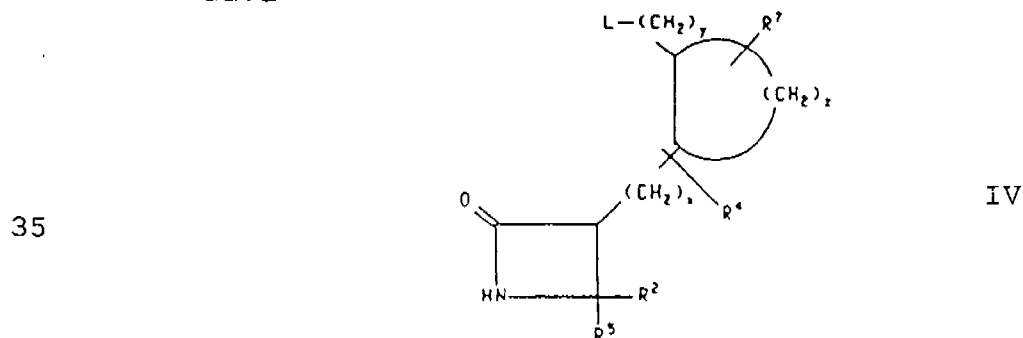


10 jossa R⁹ on C₁₋₄-alkyyli ja R², R⁴, R⁵, R⁷, x, y ja z merkitsevät samaa kuin patenttivaatimuksessa, t u n n e t t u siitä, että kuumennetaan yhdistettä, jolla on kaava



25 jossa R⁹ on C₁₋₄-alkyyli, L on poistuva ryhmä ja R², R⁴, R⁵, R⁷, x, y ja z merkitsevät samaa kuin patenttivaatimuksessa 1.

30 11. Patenttivaatimuksen 10 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että mainittu kaavan V mukainen yhdiste saadaan saattamalla reagoimaan β-laktaami, jolla on kaava

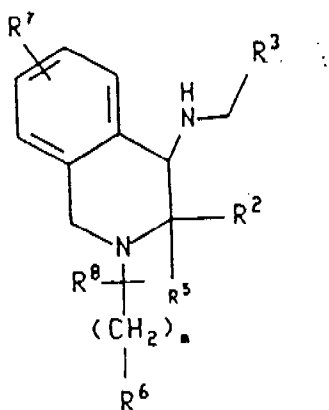


jossa L on poistuva ryhmä ja R^2 , R^4 , R^5 , R^7 , x, y ja z ovat patenttivaatimuksen 1 määritelmän mukaisia, hapon kanssa.

12. Patenttivaatimuksen 7 mukainen menetelmä, tunnettu siitä, että se tuottaa kaavan IA mukaisen yhdisteen, jossa y on 0, z on suurempi kuin 1 ja R^5 on vety.

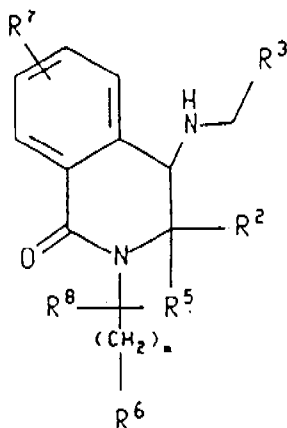
13. Patenttivaatimuksen 8 mukainen menetelmä, tunnettu siitä, että se tuottaa kaavan IA mukaisen yhdisteen, kuten patenttivaatimuksessa 1 määritellään, jossa y on 0, z on suurempi kuin 1 ja R^5 on vety.

14. Menetelmä, jolla voidaan tuottaa yhdiste, jolla on kaava



ID

jossa R^2 , R^3 , R^5 , R^7 , R^8 , x, y ja z merkitsevät samaa kuin patenttivaatimuksessa 1, tunnettu siitä, että pelkistetään yhdiste, jolla on kaava

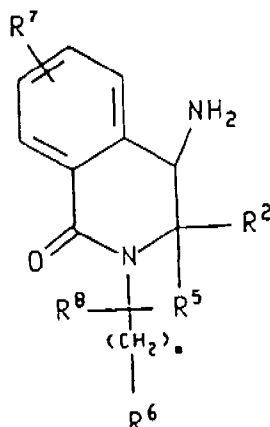


XVIII

jossa R^2 , R^3 , R^5 , R^7 , R^8 ja m merkitsevät samaa kuin patenttivaatimuksessa 1.

15. Patenttivaatimuksen 14 mukainen menetelmä,
t u n n e t t u siitä, että mainittu kaavan XVIII mukai-
5 nen yhdiste saadaan joko

a) yhdisteen, jolla on kaava



XVII

jossa R^2 , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 ja m merkitsevät samaa kuin patenttivaatimuksessa 1, pelkistävällä aminoimisella, tai

b) asyloimalla kaavan XVIII mukainen yhdiste, kuten
20 edellä on määriteltä, kaavan $R^3\text{CCl}$ mukaisella yhdisteellä,
jossa R^3 merkitsee samaa kuin patenttivaatimuksessa 1, ja
sitten pelkistämällä syntyvä amidi.

25

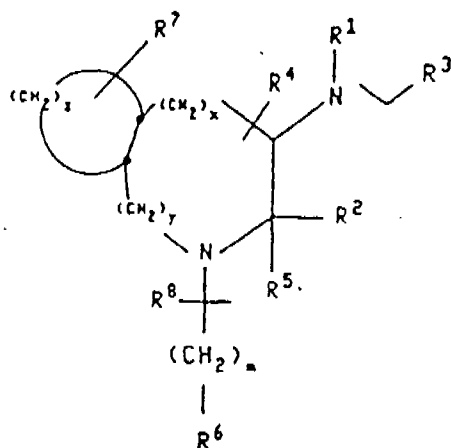
30

Patentkrav:

1. Förfarande för framställning av en förening med formeln I

5

10



15

vari

x är ett heltal 0-4,

y är ett heltal 0-4,

z är ett heltal 1-6,

20 ringen, som innehåller $(CH_2)_z$, kan innehålla 0-3 dubbelbindningar och en av kolatomerna i $(CH_2)_z$, kan valfritt ersättas med syre, svavel eller kväve,

m är ett heltal 0-12, och någon av de enkla kol-kolbindningarna i $(CH_2)_m$ kan valfritt ersättas av en kol-kol-dubbel- eller trippelbindning och någon av kolatomerna i $(CH_2)_m$ kan valfritt ersättas med R^8 ,

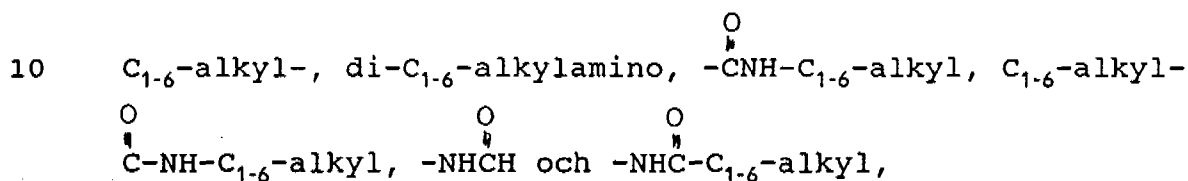
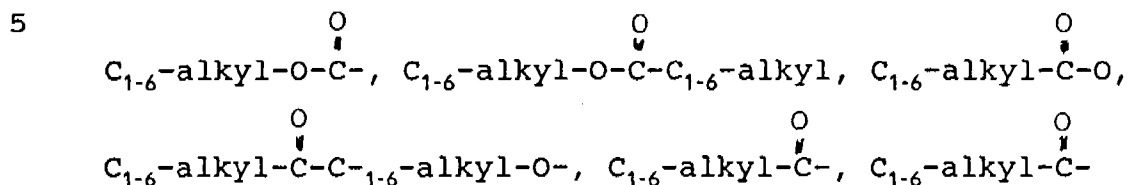
25

R^1 är väte eller C_{1-6} -alkyl, valfritt substituerad med hydroxi, alkoxi eller fluor,

30 R^2 är en radikal, vald bland väte, rakkedjad eller förgrenad C_{1-6} -alkyl, C_{3-7} -cykloalkyl, vari en av kolatomerna valfritt kan ersättas med kväve, syre eller svavel; aryl, vald från fenyl och naftyl; heteroaryl, vald bland indanyl, tienyl, furyl, pyridyl, tiazolyl, isotiazolyl, oxazolyl, isoxazolyl, triazolyl, tetrazolyl och kinolyl; fenyl- C_{2-6} -alkyl, benshydryl och benzyl, vari envar av nämnda aryl- och heteroarylgrupper och fenyldelarna i nämnda

35

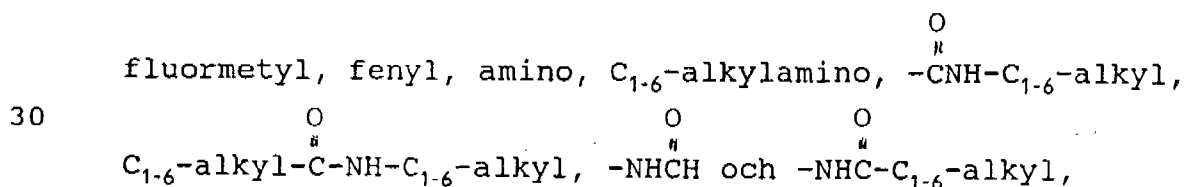
bensyl-, fenyl- C_{2-6} -alkyl- och benshydrylgrupper valfritt kan vara substituerad med en eller flera substituenten, självständigt valda bland halogen, nitro, C_{1-6} -alkyl, C_{1-6} -alkoxi, trifluormetyl, amino, C_{1-6} -alkylamino,



R^5 är väte eller C_{1-6} -alkyl, eller

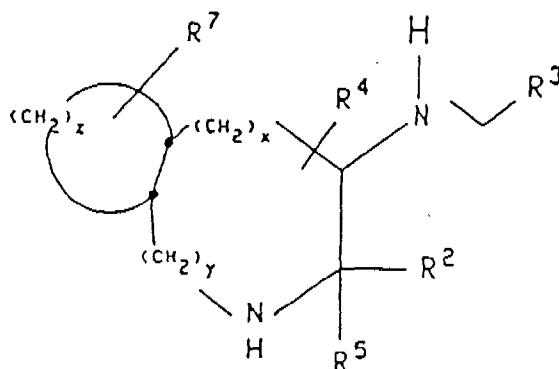
R^2 och R^5 bildar tillsammans med kolatomen, vid vilken de är bundna, en mättad karbocyklisk ring med 3-7 kolatomer, vari en av nämnda kolatomer valfritt kan ersättas med syre, kväve eller svavel,

R^3 är aryl, vald från fenyl och naftyl; heteroaryl, vald bland indanyl, tienyl, furyl, pyridyl, tiazolyl, isotiazolyl, oxazolyl, isoxazolyl, triazolyl, tetrazolyl och kinolyl; eller cykloalkyl med 3-7 kolatomer, vari en av nämnda kolatomer valfritt kan ersättas med kväve, syre eller svavel; vari envar av nämnda aryl- och heteroarylgrupper valfritt kan vara substituerad med en eller flera substituenten, och nämnda C_{3-7} -cykloalkyl valfritt kan vara substituerad med en eller två substituenten, självständigt valda bland halogen, nitro, C_{1-6} -alkyl, C_{1-6} -alkoxi, tri-



R^4 kan vara bunden vid någon atom i den kvävehaltiga ringen, som har ett tillgängligt bindningsställe och R^7 kan vara bunden vid någon atom i den $(CH_2)_2$ -haltiga ringen, som har ett tillgängligt bindningsställe,

R^4 , R^6 , R^7 och R^8 har envar självständigt valts bland väte, hydroxi, halogen, amino, karboxi, karboxialkyl, C_{1-6} -alkylamino, di- C_{1-6} -alkylamino, C_{1-6} -alkoxi, C_{1-6} -alkyl-
 $O-C(=O)-$, C_{1-6} -alkyl- $O-C(=O)-C_{1-6}$ -alkyl, C_{1-6} -alkyl- $C(=O)-O-$, C_{1-6} -alkyl-
 $C(=O)-C_{1-6}$ -alkyl- $O-C_{1-6}$ -alkyl- $C(=O)-$, C_{1-6} -alkyl- $C(=O)-C_{1-6}$ -alkyl, och radi-
 kalerna, som angivits i definitionen för R^2 , under förut-
 sättning, att (a) när m är 0, är R^8 frånvarande, (b) varken
 R^4 , R^6 , R^7 eller R^8 kan tillsammans med kolatomen, till
 vilken de är bundna, bilda en ring med R^5 , och (c) R^4 och
 R^7 kan icke vara bundna vid samma kolatom,
 eller ett farmaceutiskt godtagbart salt därav,
 k ä n n e t e c k n a t därav, att man omsätter
 en förening med formeln



vari R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^7 , x , y och z är såsom ovan definie-
 rats, med en förening med formeln $R^6-(CH_2)_m-X$, vari m och R^6
 är såsom ovan definierats och X är en avgående grupp, och
 vari en av de enkla kol-kolbindningarna i $(CH_2)_m$ valfritt
 kan ersättas med en kol-koldubbelbindning och vari en av
 kolatomerna i $(CH_2)_m$ valfritt kan substitueras med R^8 , var-
 vid R^8 är såsom ovan definierats.

2. Förfarande enligt patentkrav 1, k ä n n e -
 t e c k n a t därav, att man framställer [1 α ,2 α ,3 α ,4 α ,
 5 α]-4-(2-metoxibensyl)amino-3-fenyl-2-azabicyklo[3.3.0]ok-
 tan, 4-(2-metoxibensyl)amino-3-fenyl-2-azabicyklo[4.4.0]-

dekan, 4-(2-metoxibensyl)amino-4-bentshydryl-3-azabicyklo[4.1.0]heptan, [1 α ,2 α ,3 α ,4 α ,5 α]-4-(2-metoxibensyl)amino-3-fenyl-2-azabicyklo[3.3.0]oktan, 4-(2-metoxibensyl)amino-3-fenyl-2-azabicyklo[4.4.0]dekan eller 3-(2-metoxibensyl)-
 5 amino-2-fenyl-1,2,3,4-tetrahydrokinolin.

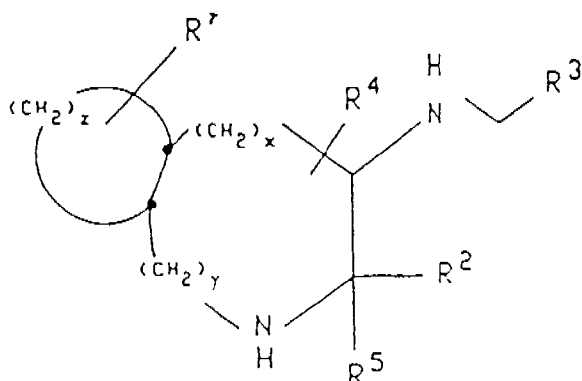
3. Förfarande enligt patentkrav 1, k ä n n e -
 t e c k n a t därav, att man framställer trans-4-(2-metoxibensylamino)-2-metyl-3-fenyl-3,4-dihydro-1(2H)isokinolinon, trans-4-(2-metoxibensylamino)-3-fenyl-3,4-dihydro-
 10 1(2H)-isokinolinon, trans-4-(2-metoxibensylamino-2-metyl-3-fenyl-1,2,3,4-tetrahydrokinolin, eller trans-4-(2-metoxibensylamino)-3-fenyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolindi-
 hydroklorid.

4. Förfarande enligt patentkrav 1, k ä n n e -
 15 t e c k n a t därav, att man framställer 5-(2-metoxibensyl)amino-4-benshydryl-3-azabicyklo[4.4.1]heptan, [1 α ,3 α ,4 α ,5 α]-4-(2-metoxibensyl)amino-3-fenyl-2-azabicyklo[3.3.0]oktan, [1 α ,3 α ,4 β ,5 α]-4-(2-klorbensyl)amino-3-fenyl-
 20 2-azabicyklo[3.3.0]oktan, [1 α ,3 α ,4 α ,5 α]-4-(2,5-dimetoxibensyl)amino-3-fenyl-2-azabicyklo[3.3.0]oktan, [1 α ,3 α ,4 α ,5 α]-4-(2-metoxi-5-klorbensyl)amino-3-fenyl-2-azabicyklo[3.3.0]oktan eller [1 α ,3 α ,4 α ,5 α]-4-(2-metoxi-5-metylbensyl)amino-3-fenyl-2-azabicyklo[3.3.0]oktan.

5. Förfarande, k ä n n e t e c k n a t därav,
 25 att man framställer en radioaktiv isotop av en förening enligt patentkraven 1-4.

6. Förfarande, k ä n n e t e c k n a t därav, att nämnda radioaktiva isotop är en tritium- eller kol-14-isotop av en förening enligt patentkrav 5.

7. Förfarande för framställning av en förening med
 30 formeln IA



IA

vari

x är ett heltal 0-4,

y är ett heltal 0-4,

z är ett heltal 1-6,

5 ringen, som innehåller $(CH_2)_z$ kan innehålla 0-3 dubbelbindningar och en av kolatomerna i $(CH_2)_z$ kan valfritt ersättas med syre, svavel eller kväve,

m är ett heltal 0-12, och någon av de enkla kol-kolbindningarna i $(CH_2)_m$ kan valfritt ersättas av en kol-kol-dubbel- eller trippelbindning och någon av kolatomerna i $(CH_2)_m$ kan valfritt ersättas med R^8 ,

R^2 är en radikal, vald bland väte, rakkedjad eller förgrenad C_{1-6} -alkyl, C_{3-7} -cykloalkyl, vari en av kolatomerna valfritt kan ersättas med kväve, syre eller svavel; aryl, 15 vald från fenyl och naftyl; heteroaryl, vald bland indanyl, tienyl, furyl, pyridyl, tiazolyl, isotiazolyl, oxazolyl, isoxazolyl, triazolyl, tetrazolyl och kinolyl; fenyl- C_{2-6} -alkyl, benshydryl och benzyl, vari envar av nämnda aryl- och heteroarylgrupper och fenyldelarna i nämnda 20 bensyl-, fenyl- C_{2-6} -alkyl- och benshydrylgrupper valfritt kan vara substituerad med en eller flera substituenten, självständigt valda bland halogen, nitro, C_{1-6} -alkyl, C_{1-6} -alkoxi, trifluormetyl, amino, C_{1-6} -alkylamino,

25 C_{1-6} -alkyl-O-C(=O)-, C_{1-6} -alkyl-O-C(=O)- C_{1-6} -alkyl, C_{1-6} -alkyl-

O-C(=O)-, C_{1-6} -alkyl-C(=O)- C_{1-6} -alkyl-O-, C_{1-6} -alkyl-C(=O)-, C_{1-6} -

alkyl-C(=O)- C_{1-6} -alkyl-, di- C_{1-6} -alkylamino, -CNH- C_{1-6} -alkyl,

30 C_{1-6} -alkyl-C(=O)-NH- C_{1-6} -alkyl, -NHCH(=O)- och -NHC(=O)- C_{1-6} -alkyl,

R^5 är väte eller C_{1-6} -alkyl, eller

R^2 och R^5 bildar tillsammans med kolatomen, vid vilken de är bundna, en mättad karbocyklisk ring med 3-7 kolatomer, vari en av nämnda kolatomer valfritt kan ersättas

med syre, kväve eller svavel,

R^3 är aryl, vald från fenyl och naftyl; heteroaryl, vald bland indanyl, tienyl, furyl, pyridyl, tiazolyl, isotiazolyl, oxazolyl, isoxazolyl, triazolyl, tetrazolyl och kinolyl; eller cykloalkyl med 3-7 kolatomer, vari en av nämnda kolatomer valfritt kan ersättas med kväve, syre eller svavel; vari envar av nämnda aryl- och heteroarylgrupper valfritt kan vara substituerad med en eller flera substituenten, och nämnda C_{3-7} -cykloalkyl valfritt kan vara substituerad med en eller två substituenten, självständigt valda bland halogen, nitro, C_{1-6} -alkyl, C_{1-6} -alkoxi, tri-

fluormetyl, amino, fenyl, C_{1-6} -alkylamino, $-\overset{\text{O}}{\overset{\parallel}{\text{CNH}}}-C_{1-6}$ -alkyl, C_{1-6} -alkyl- $\overset{\text{O}}{\overset{\parallel}{\text{C}}}-\overset{\text{O}}{\overset{\parallel}{\text{NH}}}-C_{1-6}$ -alkyl, $-\overset{\text{O}}{\overset{\parallel}{\text{NHCH}}}$ och $-\overset{\text{O}}{\overset{\parallel}{\text{NHC}}}-C_{1-6}$ -alkyl,

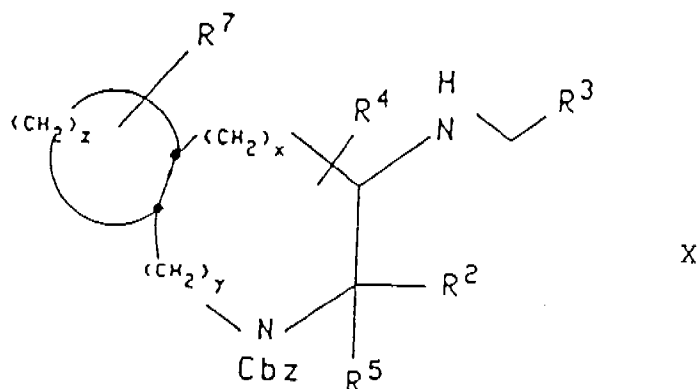
R^4 kan vara bunden vid någon atom i den kvävehaltiga ringen, som har ett tillgängligt bindningsställe och R^7 kan vara bunden vid någon atom i den $(CH_2)_2$ -haltiga ringen, som har ett tillgängligt bindningsställe,

R^4 och R^7 har envar självständigt valts bland väte, hydroxi, halogen, amino, karboxi, karboxialkyl, C_{1-6} -alkylamino, di- C_{1-6} -alkylamino, C_{1-6} -alkoxi, C_{1-6} -alkyl- $\overset{\text{O}}{\overset{\parallel}{\text{O}}}-\overset{\text{O}}{\overset{\parallel}{\text{C}}}-$, C_{1-6} -alkyl- $\overset{\text{O}}{\overset{\parallel}{\text{O}}}-\overset{\text{O}}{\overset{\parallel}{\text{C}}}-C_{1-6}$ -alkyl, C_{1-6} -alkyl- $\overset{\text{O}}{\overset{\parallel}{\text{C}}}-\overset{\text{O}}{\overset{\parallel}{\text{O}}}-$, C_{1-6} -alkyl- $\overset{\text{O}}{\overset{\parallel}{\text{C}}}-C_{1-6}$ -alkyl- $\overset{\text{O}}{\overset{\parallel}{\text{O}}}-C_{1-6}$ -alkyl- $\overset{\text{O}}{\overset{\parallel}{\text{C}}}-C_{1-6}$ -alkyl, och radikaler, som angivits i definitionen för R^2 , under förutsättning, att (a) (b) varken R^4 eller R^7 kan tillsammans med kolatomen, till vilken de är bundna, bilda en ring med R^5 , och (c) R^4 och R^7 kan icke vara bundna vid samma kolatom,

eller ett farmaceutiskt godtagbart salt därav,

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

5



10

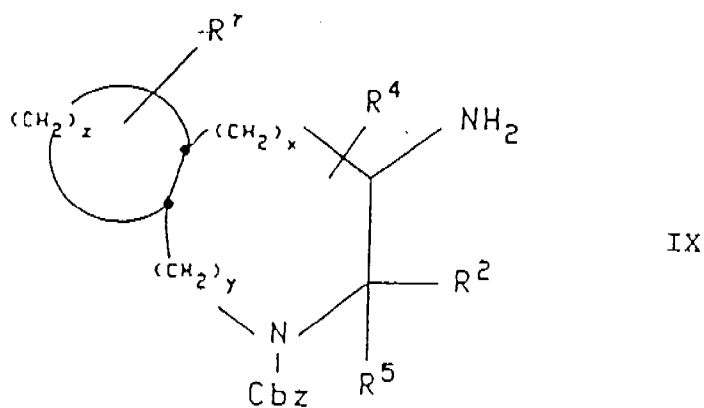
vari R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^7 , x , y och z är såsom ovan definierats, med ammoniumformiat i närvaro av palladium på träkol.

15

8. Förfarande enligt patentkrav 7, k ä n n e - t e c k n a t därav, att nämnda förening med formeln X erhålls antingen genom att man

(a) reduktivt aminerar en förening med formeln $R^3\text{CHO}$, vari R^3 är såsom definierats i patentkrav 7, i närvaro av en förening med formeln

20



25

vari R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^7 , x , y och z är såsom definierats i patentkrav 7; eller

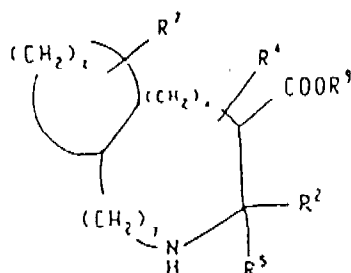
30

(b) acylerar en förening med formeln IX, såsom ovan definierats, med en förening med formeln $R^3\text{CCl}$, vari R^3 är såsom definierats i patentkrav 7, och därefter reducerar den resulterande amiden.

35

9. Förening med formeln

5

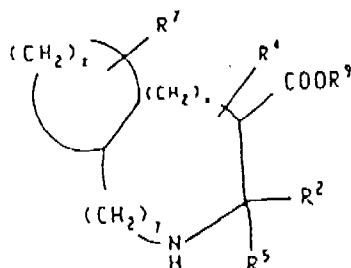


II

10 vari R^2 , R^4 , R^5 , R^7 , x , y och z är såsom definierats i patentkrav 1, och R^9 är C_{1-6} -alkyl eller väte.

10. Förfarande för framställning av en förening med formeln

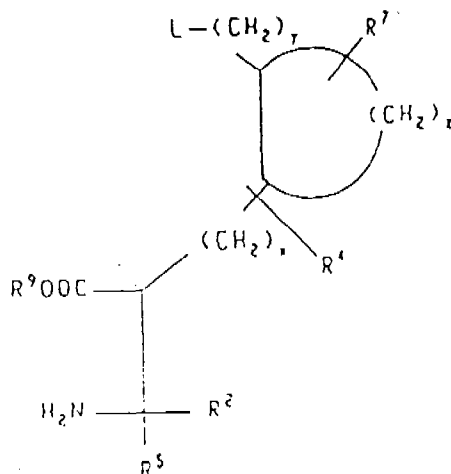
15



II

20 vari R^9 är C_{1-4} -alkyl och R^2 , R^4 , R^5 , R^7 , x , y och z är såsom definierats i patentkrav 1, k ä n n e t e c k n a t därav, att man uppvärmer en förening med formeln

25



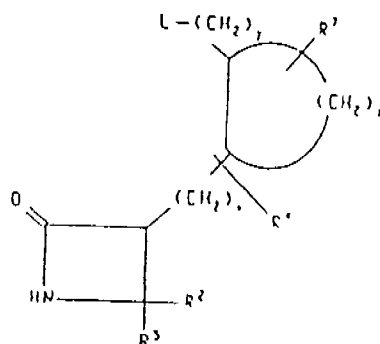
V

30

vari R^9 är C_{1-4} -alkyl, L är en avgående grupp och R^2 , R^4 , R^5 , R^7 , x , y och z är såsom definierats i patentkrav 1.

11. Förfarande enligt patentkrav 10, k ä n n e t e c k n a t därav, att nämnda förening med formeln V erhålls genom att man omsätter ett β -laktam med formeln

35



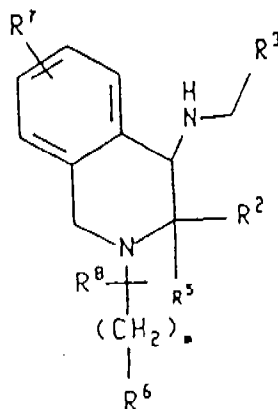
IV

vari L är en avgående grupp och R^2 , R^4 , R^5 , R^7 , x , y och z är såsom definierats i patentkrav 1, med en syra.

12. Förfarande enligt patentkrav 7, k ä n n e -
t e c k n a t därav, att det producerar en förening med
formeln IA, vari y är 0, z är större än 1 och R^5 är väte.

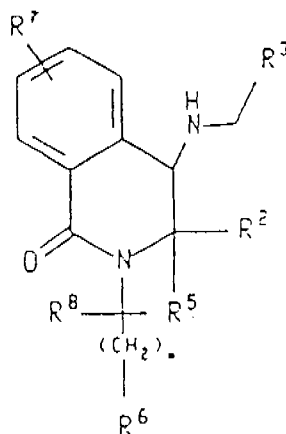
13. Förfarande enligt patentkrav 8, k ä n n e -
t e c k n a t därav, att det producerar en förening med
formeln IA, såsom definierats i patentkrav 1, vari y är 0,
 z är större än 1 och R^5 är väte.

14. Förfarande för framställning av en förening med
formeln



ID

vari R^2 , R^3 , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 och m är såsom definierats i
patentkrav 1, k ä n n e t e c k n a t därav, att man
reducerar en förening med formeln

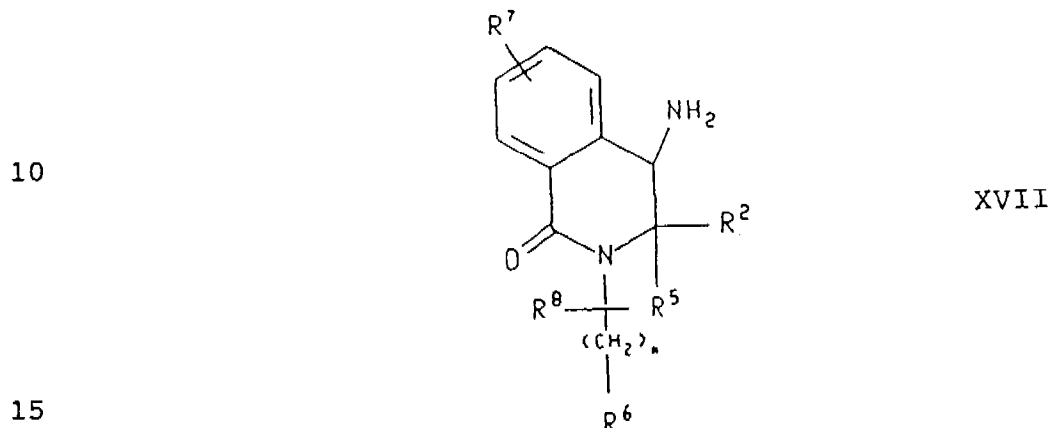


XVIII

vari R^2 , R^3 , R^5 , R^7 , R^8 och m är såsom definierats i patentkrav 1.

15 15. Förfarande enligt patentkrav 14, k ä n n e -
t e c k n a t därav, att nämnda förening med formeln
XVIII erhållits antingen genom att man

(a) reduktivt aminerar en förening med formeln



vari R^2 , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 och m är såsom definierats i patentkrav 1, eller

20 (b) acylerar en förening med formeln XVIII, såsom ovan definierats, med en förening med formeln $R^3\text{CCl}$, vari R^3 är såsom definierats i patentkrav 1, och därefter reducerar den resulterande amiden.

Viitejulkaisuja - Anförda publikationer

Julkisia suomalaisia patenttihakemuksia: - Offentliga finska patentansökningar

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

CH

DE

DK

FR 1535552GB

NO

SE

US 395 2026

EP 50 881

WO 90/05229

Jp 76 115484

Muita julkaisuja: - Andra publikationer:



Allekirjoitus