

(19)



SUOMI - FINLAND

(FI)

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

(10) FI 923498 A7

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

(21) Patentihakemus - Patentansökan - Patent application **923498**

(51) Kansainvälinen patenttiluokitus - Internationell patentklassifikation -
International patent classification
**C07H 5/06
C07H 15/04**

(22) Tekemispäivä - Ingivningsdag - Filing date **03.08.1992**

(23) Saapumispäivä - Ankomstdag - Reception date **03.08.1992**

(41) Tullut julkiseksi - Blivit offentlig - Available to the public **07.02.1993**

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

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

06.08.1991 GB 9116896

(71) Hakija - Sökande - Applicant

1 •Farnitalia Carlo Erba S.r.l., Via Carlo Imbonati 24, 20159 Milano, ITALIA, (IT)

(72) Keksijä - Uppfinnare - Inventor

1 •Mongelli, Nicola, Milano, ITALIA, (IT)
2 •Bargiotti, Alberto, Milano, ITALIA, (IT)
3 •Oneto, Nuccia, Italia, ITALIA, (IT)
4 •Geroni, Cristina, Italia, ITALIA, (IT)

(74) Asiamies - Ombud - Agent

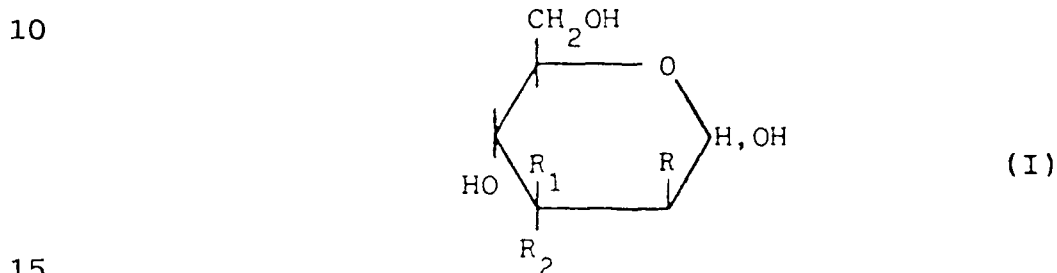
Oy Jalo Ant-Wuorinen Ab, Iso Roobertinkatu 4 - 6 A, 00120 Helsinki

(54) Keksinnön nimitys - Uppfinningens benämning - Title of the invention
Menetelmä 3-deoksimannosamiini-johdannaisten valmistamiseksi
Förfarande för framställning av 3-deoximannosaminderivat

Menetelmä 3-deoksimannoosiamiinijohdannaisten valmistamiseksi

Keksintö koskee menetelmää D-mannoosiamiinin 3-deoksijohdannaisten valmistamiseksi, niitä sisältäviä farmaseuttisia koostumuksia ja niiden käyttöä terapiassa.

Keksintö koskee ensi sijassa uusia, kaavan I mukaisia yhdisteitä



jossa R on -NH_2 tai $\text{C}_2\text{-C}_5\text{-alkanoyyli-NH-}$ tai $\text{CF}_3\text{CONH-}$ ryhmä, kumpikin tähteistä R_1 ja R_2 on toisistaan riippumatta $\text{C}_1\text{-C}_4\text{-alkyyli}$ tai R_1 on vety, halogeeni, $\text{C}_1\text{-C}_4\text{-alkyyli}$ tai $\text{C}_1\text{-C}_4\text{-alkoksi}$ ja R_2 on vety tai sekä R_1 että R_2 ovat fluori, ja jossa kaavassa kun R_1 on metoksi ja R_2 on vety, R on jokin muu kuin -NH_2 , ja näiden farmaseuttisesti hyväksyttäviä suoloja.

Edellä esitetystä kaavasta I ilmenee selvästi, että asemaan C-1 liittynyt hydroksyyli-ryhmä voi olla joko renkaan tason alapuolella tai yläpuolella. Näin ollen tämän keksinnön piiriin kuuluvat keksinnön mukaisten yhdisteiden sekä $\alpha\text{-}$ että $\beta\text{-}$ anomeeriset muodot ja niiden seokset.

Keksinnön kohteena ovat myös kaavan I mukaisten yhdisteiden metaboliitit ja metaboliset prekursorit tai bioprekursorit (jotka tunnetaan myös nimellä "pro-drugs").

Alkyyli-, alkoksi- ja alkanoyyli-ryhmät voivat olla hauruneita tai suoria ketjuryhmiä, mieluummin ne ovat suoria ketjuryhmiä.

C₁-C₄-alkyyyliryhmä on esim. metyyli, etyyli, propyyli tai isopropyyli, mieluimmin se on metyyli tai etyyli, erityisesti metyyli.

- 5 C₁-C₄-alkoksiryhmä on esim. metoksi, etoksi tai propoksi, mieluimmin se on metoksi tai etoksi.

C₂-C₅-alkanoyyliryhmä on mieluimmin asetyyyliryhmä.

- 10 Halogeeniatomi on esim. fluori tai jodi.

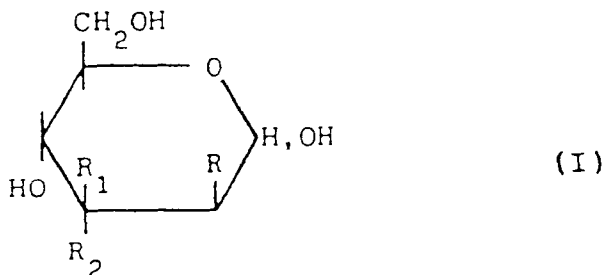
Keksinnön mukaiset yhdisteet, joissa R on -NH₂, voivat olla suolan muodossa.

- 15 Keksinnön mukaisten yhdisteiden farmaseuttisesti hyväksyttäviä suoloja ovat happoadditiosuolat epäorgaanisten happojen, esim. typpi-, kloorivety-, bromivety-, rikki-, perkloori- ja fosforihappojen, kanssa tai orgaanisten happojen, esim. etikka-, propioni-, glykoli-, maito-,
20 oksaali-, maloni-, omena-, maleiini-, viini-, sitruuna-, bentsoe-, kaneli-, manteli- ja salisyylihappojen, kanssa.

- Kuten edellä esitettiin keksinnön piiriin kuuluvat myös kaavan I mukaisten yhdisteiden farmaseuttisesti hyväksyttävät bio-prekursorit (jotka tunnetaan myös nimellä "pro-
25 drugs"), t.s. yhdisteet, joilla on erilainen kaava kuin kaava I, mutta jotka siitä huolimatta ihmiselle suoritetun annostuksen jälkeen muuttuvat suoraan tai epäsuoraan in vivo kaavan I mukaiseksi yhdisteeksi.

- 30 Edellä esitetty ehto sulkee kaavan I piiristä pois yhdisteen, joka on 2-amino-2-deoksi-3-O-metyyli-D-mannopyra-noosihydrokloridi ja joka on tunnettu julkaisusta J.Org. Chem. Vol. 26, s. 2455-2458 (1961), jossa ei kuitenkaan
35 ole esitetty mitään biologista aktiivisuutta tällaisille yhdisteille.

Näin ollen keksinnön kohteena on myös farmaseuttinen koostumus, joka sisältää aktiivinaikina kaavan I mukaisen yhdisteen



10

jossa R on $-\text{NH}_2$ tai $\text{C}_2\text{-C}_5\text{-alkanoyyli-NH-}$ tai $\text{CF}_3\text{CONH-}$ ryhmä, kumpikin tähteistä R_1 ja R_2 on toisistaan riippumatta $\text{C}_1\text{-C}_4\text{-alkyyli}$ tai R_1 on vety, halogeeni, $\text{C}_1\text{-C}_4\text{-alkyyli}$ tai $\text{C}_1\text{-C}_4\text{-alkoksi}$ ja R_2 on vety tai sekä R_1 että R_2 ovat fluori, tai sen farmaseuttisesti hyväksyttävän suolan ja farmaseuttisesti hyväksyttävän kantoaineen ja/tai laimennusaineen.

20 Kaavan I mukaisia, uusia yhdisteitä ja farmaseuttisten koostumusten sisältämää, tämän keksinnön mukaista aktiivista aineosaa kutsutaan tässä "keksinnön mukaisiksi yhdisteiksi".

25 Edullisia keksinnön mukaisia yhdisteitä ovat, edellä esitetty ehto huomioonottaen, kaavan I mukaiset yhdisteet, joissa R on $-\text{NH}_2$ tai $\text{C}_2\text{-C}_5\text{-alkanoyyli-NH-}$ ryhmä, kumpikin tähteistä R_1 ja R_2 on toisistaan riippumatta $\text{C}_1\text{-C}_4\text{-alkyyli}$ tai R_1 on vety, halogeeni, $\text{C}_1\text{-C}_4\text{-alkyyli}$ tai $\text{C}_1\text{-C}_4\text{-alkoksi}$ ja R_2 on vety tai sekä R_1 että R_2 ovat fluori, ja näiden farmaseuttisesti hyväksyttävät suolat.

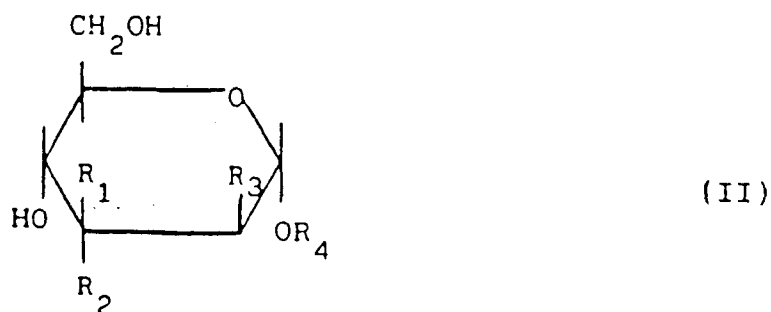
30 Spesifisiä esimerkkejä keksinnön mukaisista edullisista uusista yhdisteistä ovat seuraavat:

- 2-amino-2,3-dideoksi-D-mannopyranoosi;
- 35 2-asetamido-2,3-dideoksi-D-mannopyranoosi;
- 2-amino-2,3-dideoksi-3-jodi-D-mannopyranoosi;
- 2-asetamido-2,3-dideoksi-3-jodi-D-mannopyranoosi;

2-asetamido-2-deoksi-3-O-metyyli-D-mannopyranoosi;
 2-amino-2,3-dideoksi-3-fluori-D-mannopyranoosi;
 2-asetamido-2,3-dideoksi-3-fluori-D-mannopyranoosi;
 2-amino-2,3-dideoksi-3-C-metyyli-D-mannopyranoosi;
 5 2-asetamido-2,3-dideoksi-3-C-metyyli-D-mannopyranoosi;
 2-amino-2,3-dideoksi-3-C-etyyli-D-mannopyranoosi;
 2-asetamido-2,3-dideoksi-3-C-etyyli-D-mannopyranoosi;
 2-amino-2,3-dideoksi-3,3-C-dimetyyli-D-mannopyranoosi;
 2-asetamido-2,3-dideoksi-3,3-C-dimetyyli-D-mannopyranoosi;
 10 si;
 2-amino-2,3-dideoksi-3,3-difluori-D-mannopyranoosi;
 2-asetamido-2,3-dideoksi-3,3-difluori-D-mannopyranoosi;
 ja milloin se on mahdollista näiden farmaseuttisesti hyväksyttävät suolat, erityisesti hydrokloridi.

15 Keksinnön mukaiset yhdisteet ja niiden suolat voidaan saada menetelmällä, jossa:

a) hydrolysoidaan kaavan II mukainen yhdiste



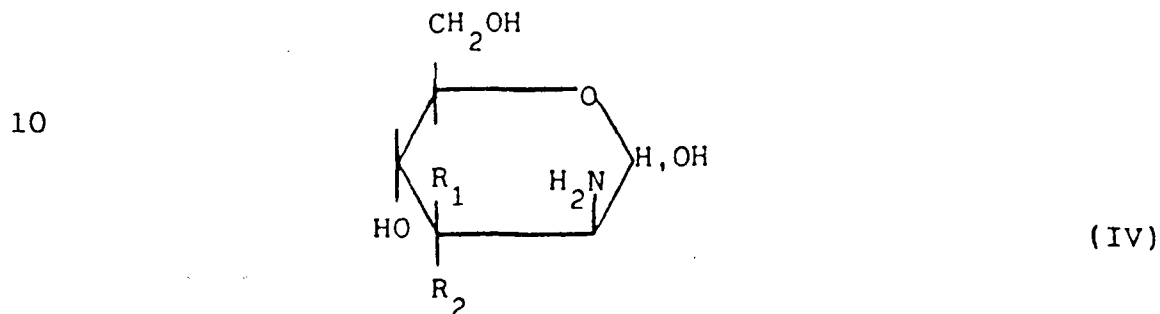
jossa R_1 ja R_2 tarkoittavat samaa kuin edellä, R_3 on asyyli-NH-ryhmä ja R_4 on hydroksisuojarahm, jolloin saadaan kaavan I mukainen yhdiste, jossa R on $-NH_2$, tai

30 b) hydrolysoidaan kaavan III mukainen yhdiste



jossa R_7 on fluori, R_2 on vety tai fluori, R_3 ja R_4 tarkoittavat samaa kuin edellä ja R_5 ja R_6 yhdessä muodostavat C-4- ja C-6-hydroksyyli-ryhmien suojaryhmän, jolloin saadaan kaavan I mukainen yhdiste, jossa R on $-NH_2$, R_1 on fluori ja R_2 on vety tai fluori, tai

c) asyloidaan kaavan IV mukainen yhdiste



15 jossa R_1 ja R_2 tarkoittavat samaa kuin edellä, jolloin saadaan kaavan I mukainen yhdiste, jossa R on C_2-C_5 -alkanoyyli-NH- tai CF_3-CONH -ryhmä, ja kaavan I mukainen yhdiste muutetaan haluttaessa toiseksi, kaavan I mukaiseksi yhdisteeksi ja/tai haluttaessa muodostetaan kaavan I mukaisen yhdisteen suola ja/tai sen suolasta saadaan haluttaessa vapaa yhdiste.

20

Kaavan II tai III mukaisen yhdisteen hydrolyysi kuten myös kaavan IV mukaisen yhdisteen asylointi ovat analogiamenetelmiä, jotka voidaan suorittaa hiilihydraattien kemiassa hyvin tunnettuja menetelmiä käyttäen. Tästä syystä seuraavassa esitetty kuvaus edellä mainittuista menetelmistä a), b) ja c) on tarkoitettu esittämään edullista tapaa, jolla tällaiset menetelmät suoritetaan, keksinnön piiriä rajoittamatta.

25

30

Kaavan II tai kaavan III mukaisessa yhdisteessä R_3 :n ollessa asyyli-NH-ryhmä, se on esimerkiksi C_2-C_5 -alkanoyyli-NH-ryhmä, tavallisesti $-NHCOCH_3$ tai $-NHCOCF_3$ tai bentsyylioksidikarbonyyli-NH-ryhmä.

35

Kun kaavassa II R_1 on jodi, silloin R_3 on mieluummin -NHCOCF₃-ryhmä, kun taas R_1 tarkoittaa samaa kuin edellä ja on eri kuin jodi, silloin R_3 on mieluummin C₂-C₅-alka-noyyli-NH-ryhmä, erityisesti -NHCOCF₃.

5

Kaavan II tai kaavan III mukaisessa yhdisteessä kun R_4 on hydroksisuojarahmā, se on esimerkiksi C₁-C₄-alkyyliaryhmā, tavallisesti metyyli, etyyli tai isopropyyli, tai bent-syyliaryhmā.

10

Kun kaavassa III R_5 ja R_6 yhdessä muodostavat C-4- ja C-6-hydroksyyliaryhmien suojarahmān, tällainen suojarahmā voi olla jokin sokerikemiassa tavallisesti käytetyistä ryh-mistä, tyypillisesti se on bentsylideeniryhmā.

15

Kaavan II tai kaavan III mukaisen yhdisteen hydrolyysi voidaan suorittaa käsittelemällä mineraaliliapolla, esim. HCl:llä tai H₂SO₄:llä. Mieluummin reaktio suoritetaan kä-sittelemällä 5 N HCl:llä tai 2,5%:isella H₂SO₄:llä lämpö-tilassa, joka vaihtelee noin 50 °C:sta - noin 110 °C:seen.

20

Kaavan IV mukaisen yhdisteen asylointi voidaan suorittaa käsittelemällä sopivalla asylointiaineella, esimerkiksi sopivalla anhydridillä. Esimerkiksi jos halutaan saada kaavan I mukainen yhdiste, jossa R on -NHCOCH₃-ryhmä, kaavan IV mukainen yhdiste saatetaan reagoimaan asetan-hydridin kanssa alempialkanolissa, mieluummin metanolis-sa, huoneen lämpötilassa.

30

Kuten edellä esitettiin kaavan I mukainen yhdiste voidaan muuttaa toiseksi, kaavan I mukaiseksi yhdisteeksi. Kaavan IV mukaisen yhdisteen asylointia voidaan pitää esimerkki-nä tällaisesta mahdollisesta muuttamisesta. Itse asiassa kaavan IV mukainen yhdiste on kaavan I mukainen yhdiste, jossa R on NH₂.

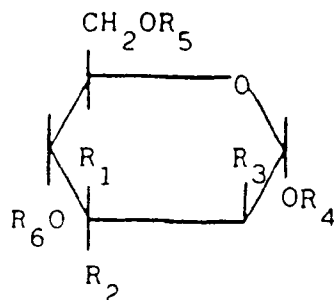
35

Kaavan I mukaisen yhdisteen, jossa R on -NH_2 , suola voidaan muodostaa alalla tunnettuja menetelmiä käyttäen.

5 Kaavan II mukaiset yhdisteet, jotka ovat joko tunnettuja tai uusia yhdisteitä, voidaan saada tunnetuilla menetelmillä.

Esimerkiksi kaavan II mukainen yhdiste, jossa R_1 ja R_2 ovat vety, R_3 on -NHCOCH_3 ja R_4 on metyyli, voidaan saada 10 menetelmällä, joka kuvataan julkaisussa Arg.Biol.Chem., 33(5), 748-754 (1969). Vastaavasti kaavan II mukainen yhdiste, jossa R_1 on metoksi, R_2 on vety, R_3 on -NHCOCH_3 ja R_4 on metyyli, voidaan myös saada noudattamalla menetelmää, joka kuvataan julkaisussa Carbohydrates Research, 15 38, 205-216 (1974).

Yleisen menetelmän mukaan, jota tämä keksintö koskee, kaavan II mukainen yhdiste voidaan saada poistamalla C-4- ja C-6-hydroksi-suojaryhmät hydrolyysillä kaavan V mukaisesta yhdisteestä 20



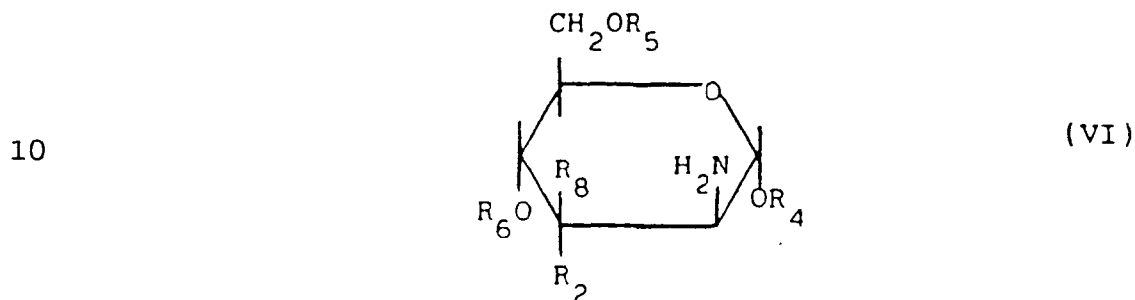
(V)

jossa R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , R_5 ja R_6 tarkoittavat samaa kuin 25 edellä. Mieluimmin tällainen hydrolyysi suoritetaan lievässä hydrolyysi olosuhteissa mineraalilihapolla esim. HCl:llä tai H_2SO_4 :llä, esimerkiksi kuten esitetään julkaisussa Tetrahedron Letters, 18, 2271 (1968).

35 Kaavan III mukaiset yhdisteet, jotka ovat uusia, ovat kaavan V mukaisia yhdisteitä, joissa R_1 , joka tarkoittaa

samaa kuin edellä, on fluori, R_2 on vety tai fluori ja R_4 , R_5 ja R_6 tarkoittavat samaa kuin kaavassa V.

Kaavan V mukainen yhdiste, jossa R_1 , joka tarkoittaa samaa
5 kuin edellä, on muu kuin jodi, voidaan saada asyloimalla
kaavan VI mukainen yhdiste

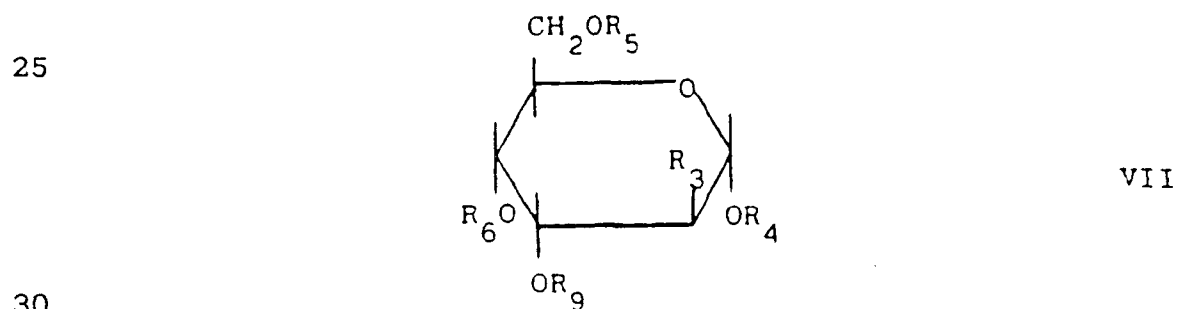


jossa R_2 , R_4 , R_5 ja R_6 tarkoittavat samaa kuin edellä ja R_8
15 tarkoittaa samaa kuin R_1 edellä paitsi jodia.

Kaavan VI mukaisen yhdisteen asylointi voidaan suorittaa
noudattaen samoja reaktio-olosuhteita, jotka kuvattiin
edellä kaavan IV mukaisen yhdisteen asyloimiseksi.

20

Kaavan V mukainen yhdiste, jossa R_1 on jodi ja R_2 , R_3 , R_4 ,
 R_5 ja R_6 tarkoittavat samaa kuin edellä, voidaan saada
kaavan VII mukaisesta yhdisteestä



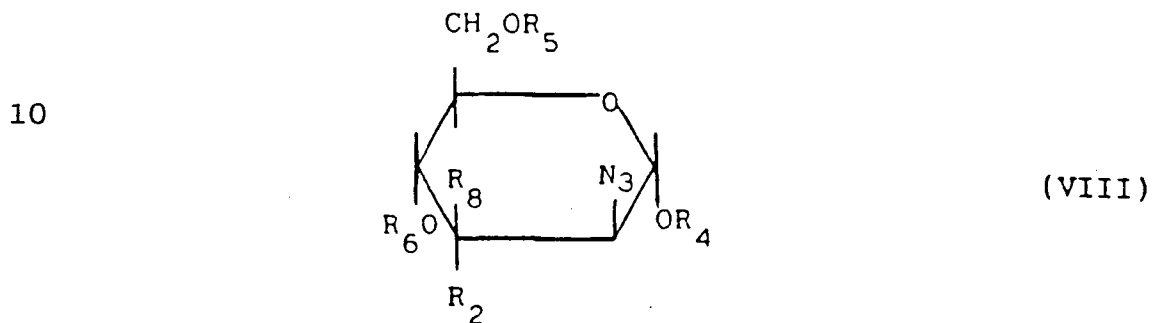
30

jossa R_3 , R_4 , R_5 ja R_6 tarkoittavat samaa kuin edellä ja R_9
on hyvä poistoryhmä, esim. tosyyli, mesyyli tai trifluo-
rimetaanisulfonyyli, mieluummin tosyyli, käsittelemällä
alkalimetallijodidilla, mieluummin käytetään ylimäärin
35 NaI:tä ketonissa, esim. dimetyyliketonissa, palautusläm-
pötilassa.

Kaavan VII mukaiset yhdisteet voidaan saada tunnetuilla menetelmillä vastaavista C-3-hydroksijohdannaisista, jotka ovat joko tunnettuja tai ne voidaan valmistaa tunnetuilla menetelmillä tunnetuista yhdisteistä.

5

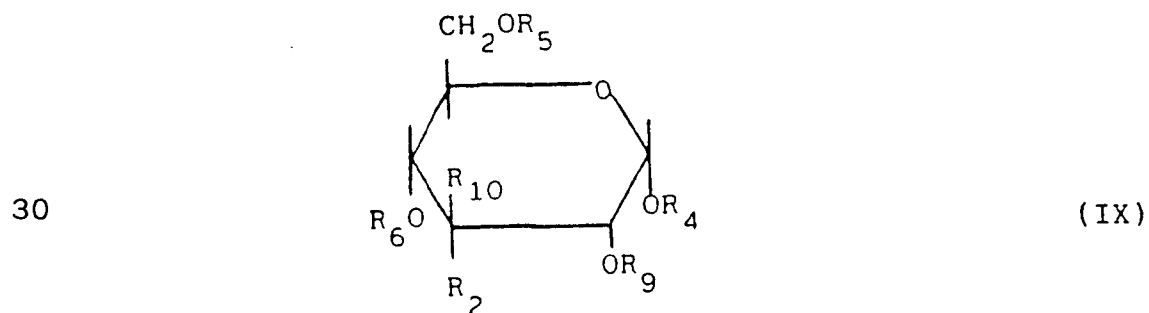
Kaavan VI mukainen yhdiste voidaan saada pelkistämällä kaavan VIII mukainen yhdiste



15 jossa R_2 , R_4 , R_5 , R_6 ja R_8 tarkoittavat samaa kuin edellä.

Kaavan VIII mukaisen yhdisteen pelkistäminen voidaan suorittaa tunnetuilla menetelmillä, esimerkiksi katalyyttisellä hydrauksella, mieluummin käytetään 10%:ista Pd/C-katalyyttiä, paineessa, joka vaihtelee noin 10 ilmakehäästä noin 20 ilmakehään.

25 Kaavan VIII mukainen yhdiste, jossa R_2 ja R_8 , jotka tarkoittavat samaa kuin edellä, ovat eri kuin fluori, voidaan saada kaavan IX mukaisesta yhdisteestä



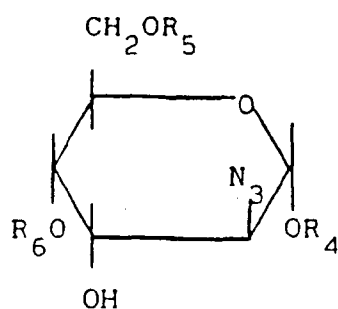
35 jossa kumpikin tähteistä R_{10} ja R_2 toisistaan riippumatta on C_1 - C_4 -alkyyli tai R_{10} on vety, C_1 - C_4 -alkyyli tai C_1 - C_4 -alkoksi ja R_2 on vety, ja R_4 , R_5 , R_6 ja R_9 tarkoittavat samaa kuin edellä, käsittelemällä sopivalla atsidojohdannaisella, esim. natriumatsidilla.

Kaavan IX mukaisen yhdisteen reaktio natriumatsidin kanssa voidaan suorittaa esim. dimetyyliformamidissa, käyttämällä ylimäärin natriumatsidia palautuslämpötilassa.

5

Kaavan VIII mukainen yhdiste, jossa R_8 on fluori ja R_2 on vety, voidaan saada kuten kuvataan julkaisussa J.Org. Chem. 51, 4558-4564 (1986). Vaihtoehtoisesti se voidaan saada kaavan X mukaisesta yhdisteestä

10



15

(X)

jossa R_4 , R_5 ja R_6 tarkoittavat samaa kuin edellä, käsittelemällä dietyyliaminorikkitrifluoridilla (DAST) dikloorietyleenissä huoneen lämpötilassa.

20

Kaavan VIII mukainen yhdiste, jossa R_2 ja R_8 ovat fluori, voidaan saada hapettamalla edellä määritelty, kaavan X mukainen yhdiste ja käsittelemällä sen jälkeen näin saatu ketoniyhdiste DAST'illa kuivassa bentseenissä huoneen lämpötilassa.

25

Kaavan X mukaiset yhdisteet ovat tunnettuja yhdisteitä tai ne voidaan saada tunnetuilla menetelmillä tunnetuista yhdisteistä. Kaavan IX mukaiset yhdisteet, joissa R_2 ja R_{10} tarkoittavat samaa kuin edellä, voidaan saada tunnetuilla menetelmillä vastaavista C-2-hydroksijohdannaisista, jotka ovat joko tunnettuja tai jotka voidaan saada tunnetuista yhdisteistä.

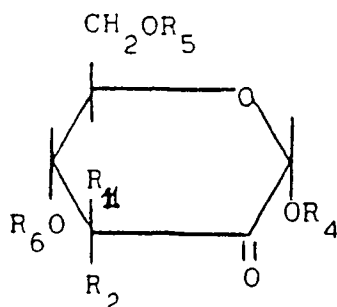
30

35

Esimerkiksi kaavan IX mukaisen yhdisteen C-2-asemassa on johdannainen, jossa on vapaa hydroksi, jossa R_2 ja R_{10} ovat C_1 - C_4 -alkyyli tai R_{10} on vety tai C_1 - C_4 -alkyyli ja R_2

on vety, voidaan saada pelkistämällä kaavan XI mukainen yhdiste

5

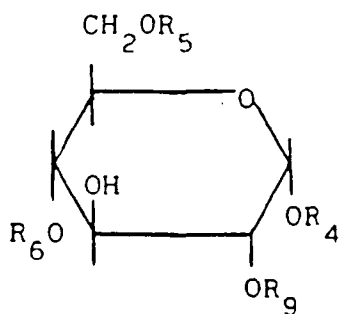


(XI)

10 jossa R_4 , R_5 ja R_6 tarkoittavat samaa kuin edellä ja R_2 ja R_{11} ovat C_1 - C_4 -alkyyli tai R_{11} on vety tai C_1 - C_4 -alkyyli ja R_2 on vety, käsittelemällä sopivalla pelkistysaineella, esim. $LiAlH_4$:llä, tunnettujen menetelmien mukaisesti.

15 Kaavan IX mukainen yhdiste, jossa R_{10} on C_1 - C_4 -alkoksi ja R_2 on vety ja R_4 , R_5 ja R_6 tarkoittavat samaa kuin edellä, voidaan saada esimerkiksi kaavan XII mukaisesta yhdisteestä

20



(XII)

25

30 jossa R_4 , R_5 , R_6 ja R_9 tarkoittavat samaa kuin edellä, tunnettujen menetelmien mukaan, esimerkiksi reaktiolla sopivan C_1 - C_4 -alkyylihalogenidin, erityisesti -jodidin, kanssa Ag_2O :n läsnäollessa.

35

Kaavan XI mukaiset yhdisteet, joissa R_2 ja R_{11} ovat molemmat vety ja R_4 , R_5 ja R_6 tarkoittavat samaa kuin edellä, ovat tunnettuja tai ne voidaan saada kuten esitetään julkaisussa Agr.Biol.Chem. 33 (5), 748-754 (1969).

Kaavan XI mukaiset yhdisteet, joissa R_2 ja R_{11} ovat molemmat C_1 - C_4 -alkyyli, voidaan saada alkyloimalla jokin toinen, kaavan XI mukainen yhdiste, jossa R_2 ja R_{11} ovat molemmat vety.

5

Kaavan XI mukaisen yhdisteen, jossa R_2 ja R_{11} ovat molemmat vety, alkylointi siten, että saadaan uudet, kaavan XI mukaiset yhdisteet, joissa R_2 ja R_{11} ovat molemmat metyyli ja R_4 , R_5 ja R_6 tarkoittavat samaa kuin edellä, voidaan suorittaa käsittelemällä metyylijodidilla ja natriumhydridillä vedettömässä dimetyyliformamidissa huoneen lämpötilassa.

Kaavan XI mukaiset yhdisteet, joissa R_{11} on C_1 - C_4 -alkyyli ja R_2 on vety, voidaan saada esimerkiksi menetelmän mukaisesti, joka kuvataan julkaisussa J.Chem.Res. (M) 0186-0196 (1982).

Kaavan XII mukaiset yhdisteet ovat joko tunnettuja yhdisteitä tai ne voidaan saada tunnetuilla menetelmillä tunnetuista yhdisteistä.

Kaavan II mukaiset yhdisteet, joissa kumpikin tähteistä R_1 ja R_2 on toisistaan riippumatta C_1 - C_4 -alkyyli tai R_1 on halogeeni, C_1 - C_4 -alkyyli ja R_2 on vety tai sekä R_1 että R_2 ovat fluori ja R_3 ja R_4 tarkoittavat samaa kuin edellä, ovat uusia ja ovat myös tämän keksinnön kohteena.

Edelleen tämän keksinnön kohteena ovat myös tässä määritellyt, kaavan III mukaiset yhdisteet, jotka ovat uusia.

Keksinnön mukaisten yhdisteiden on havaittu olevan aktiivisia angiogeneesi-inhibiittoreina ja erityisesti etäpesäkkeiden kehittymistä inhiboivina aineina.

35

Angiogeneesi-inhibiittori on aine, joka pystyy vähentämään uusien verisuonien kasvua. Tästä syystä keksinnön mukaiset yhdisteet ovat käyttökelpoisia hoidettaessa imettäväisten, mukaan lukien ihmisten, useita patologisia olotiloja, joissa uusien verisuonien kasvu on haitallista, esimerkiksi kroonisessa tulehduksessa, sokeritaudin aiheuttamassa verkkokalvosairaudessa, psoriasiksessa, nivelreumassa, kasvainten kasvussa ja etäpesäkkeiden kehitymisessä.

10

Erityisesti syövän hoidossa voidaan annostaa pelkästään keksinnön mukaisia yhdisteitä tai ne voidaan annostaa yhdessä kasvaimia estävien aineiden, kuten doksorubisiinin, etoposidin, fluorourasiilin, mefalaanin, syklofosfamidin, bleomysiinin, vinblastiinin tai mitomysiinin, kanssa.

15

Keksinnön mukaisten yhdisteiden angiogeneesi-inibiittoriaktiivisuus on havaittu siten, että niiden on todettu olevan Folkman'in menetelmän mukaan aktiivisia korioal-

20

Keksinnön mukaisten yhdisteiden aktiivisuus erityisesti etäpesäkkeiden kehittymisen inhiboinnissa on myös todistettu niiden aktiivisuudella hiiressä indusoituja kokeellisia etäpesäkkeitä vastaan. Näin ollen tyypillisen keksinnön mukaisen yhdisteen, joka oli 2-asetamido-2,3-dideoksi-D-mannopyranoosi, aktiivisuus testattiin hiiressä indusoitua B16F10 melanoomasolulinjan kokeellisia etäpesäkkeitä vastaan.

25

30

B16F10-solut (5×10^{-4}) injektoitiin C3H-hiirten häntälaskimoon 0. päivänä. Testattava yhdiste annostettiin päivittäin kuusi kertaa alkaen 1. päivänä. Eläimet tapettiin 14. päivänä ja keuhkoetäpesäkkeet laskettiin. Kontrollieläimillä oli keskimäärin 47 etäpesäkettä (35-57) ja käsitellyillä eläimillä 0 (0-2).

35

Keksinnön mukaiset yhdisteet voidaan annostaa tavanomaisilla tavoilla, esimerkiksi parenteraalisesti, esim. intravenoosilla injektioilla tai infuusiolla, intramuskulaarisesti, subkutaanisesti, tooppisesti tai oraalisesti.

5

Annos riippuu potilaan iästä, painosta ja vasteesta ja annostamistavasta.

Esimerkiksi aikaihmisille sopiva, annostettava annos
 10 esim. yhdistettä 2-asetamido-2,3-dideoksi-D-mannopyranoosia, voi vaihdella noin 0,5 mg:sta - noin 300 mg:aan per annos 1-4 kertaa päivässä.

Keksinnön mukainen, farmaseuttinen koostumus voi sisältää
 15 aktiivisena aineosana keksinnön mukaisen yhdisteen yhdessä yhden tai useamman farmaseuttisesti hyväksyttävän täyteaineen ja/tai kantoaineen kanssa.

Erityisiä, edullisia esimerkkejä keksinnön mukaisista yhdisteistä, joita käytetään aktiivina keksinnön mukaisen, farmaseuttisen koostumuksen valmistukseen, ovat seuraavat:

- 2-amino-2-deoksi-3-O-metyyli-D-mannopyranoosi;
- 2-amino-2,3-dideoksi-D-mannopyranoosi;
- 25 2-asetamido-2,3-dideoksi-D-mannopyranoosi;
- 2-amino-2,3-dideoksi-3-jodi-D-mannopyranoosi;
- 2-asetamido-2,3-dideoksi-3-jodi-D-mannopyranoosi;
- 2-asetamido-2-deoksi-3-O-metyyli-D-mannopyranoosi;
- 2-amino-2,3-dideoksi-3-fluori-D-mannopyranoosi;
- 30 2-asetamido-2,3-dideoksi-3-fluori-D-mannopyranoosi;
- 2-amino-2,3-dideoksi-3-C-metyyli-D-mannopyranoosi;
- 2-asetamido-2,3-dideoksi-3-C-metyyli-D-mannopyranoosi;
- 2-amino-2,3-dideoksi-3-C-etyyli-D-mannopyranoosi;
- 2-asetamido-2,3-dideoksi-3-C-etyyli-D-mannopyranoosi;
- 35 2-amino-2,3-dideoksi-3,3-C-dimetyyli-D-mannopyranoosi;

2-asetamido-2,3-dideoksi-3,3-C-dimetyyli-D-mannopyranoo-
si;

2-amino-2,3-dideoksi-3,3-difluori-D-mannopyranoosi;

2-asetamido-2,3-dideoksi-3,3-difluori-D-mannopyranoosi;

- 5 ja milloin se on mahdollista näiden farmaseuttisesti
hyväksyttävät suolat, erityisesti hydrokloridi.

- Keksinnön mukaiset, farmaseuttisest koostumukset valmis-
tetaan tavallisesti noudattaen tavanomaisia menetelmiä ja
10 ne annostetaan farmaseuttisesti sopivassa muodossa.

- Esimerkiksi liuokset intravenoosiin injektioon tai in-
fuusioon voivat sisältää kantoaineena esimerkiksi sterii-
liä vettä tai mieluummin ne voivat olla steriilien vesi-
15 pitoisten, isotonisten suolaliuosten muodossa.

- Suspensiot tai liuokset intramuskulaarisiin injektioihin
voivat sisältää yhdessä aktiiviyhdisteen kanssa farma-
seuttisesti hyväksyttävän kantoaineen, esim. steriiliä
20 vettä, oliiviöljyä, etyylioleaattia, glykoleja, esim.
propyleeniglykolia, ja haluttaessa sopivan määrän lidoka-
iinihydrokloridia.

- Tooppisissa annosmuodoissa, esim. voiteissa, lotionneissa
25 tai tahnoissa, jotka on tarkoitettu käytettäväksi derma-
tologiseen hoitoon, aktiivinen aineosa voidaan sekoittaa
tavanomaisten öljymäisten tai emulgoivien täyteaineiden
kanssa.

- 30 Kiinteät, oraaliset muodot, esim. tabletit ja kapselit,
voivat sisältää yhdessä aktiiviyhdisteen kanssa laimen-
nusaineita, esim. laktoosia, dekstroosia, sakkaroosia,
selluloosaa, maissitärkkelystä ja perunatärkkelystä, voi-
teluaineita, esim. piihappoa, talkkia, steariinihappoa,
35 magnesium- tai kalsiumstearaattia ja/tai polyetyleenigly-
koleja, sideaineita, esim. tärkkelyksiä, arabikumeja,
liivatetta, metyylliselluloosaa, karboksimeetyllisellu-

loosaa, polyvinyyliipyrrolidonia, hajottavia aineita, esim. tärkkelystä, algiinihappoa, alginaatteja, natrium-tärkkelysglykolaattia, kuohuseoksia, väriaineita, makeutusaineita, kostuttavia aineita, esim. lesitiiniä, polysorbaatteja, lauryylisulfaatteja ja yleensä myrkyttömiä ja farmakologisesti inaktiivisia aineita, joita käytetään farmaseuttisiin valmisteisiin. Nämä farmaseuttiset valmisteet voidaan valmistaa tunnetulla tavalla, esimerkiksi käyttäen sekoitus-, granulointi-, tabletointi-, sokeripäällystys- tai kalvopäällystysmenetelmiä.

Keksinnön kohteena on myös menetelmä tällaista hoitoa tarvitsevien imettäväisten, mukaan lukien ihmisten, patologisten sairauksien hoitamiseksi, joissa sairauksissa uusien verisuonien kasvu on haitaksi, esimerkiksi tällaisia ovat krooninen tulehdus, sokeritaudin aiheuttama verkkokalvosairaus, psoriasis, nivelreuma, kasvaimet ja etäpesäkkeiden kehittyminen, tässä menetelmässä mainituille imettäväisille annostetaan keksinnön mukaista koostumusta.

Keksinnön kohteena ovat myös tuotteet, jotka sisältävät keksinnön mukaisen yhdisteen tai sen farmaseuttisesti hyväksyttävän suolan ja yhden tai useamman kasvaimia estävän aineen yhdistettynä valmisteena samanaikaiseen, erikseen tai peräkkäin tapahtuvaan käyttöön syövän hoidossa.

Käsite "yhdistetty" hoitomenetelmä tarkoittaa annostamista, jossa sekä erikseen tai olennaisesti samanaikaisesti annetaan koostumus, joka sisältää kaavan I mukaisen yhdisteen tai sen farmaseuttisesti hyväksyttävän suolan, ja farmaseuttisen koostumuksen, joka sisältää erilaisen, farmaseuttisesti aktiivisen aineen.

Aineet, jotka voidaan yhdistää keksinnön mukaiseen yhdisteeseen tai vaihtoehtoisesti voidaan annostaa yhdistelmä-

menetelmässä, riippuvat hoidettavasta sairaudesta ja niitä ovat esimerkiksi doksorubisiini, etoposidi, fluorourasiili, mefalaani, syklofosfamidi, bleomysiini, vinblastiini ja mitomysiini.

5

Seuraavat esimerkit kuvaavat mutta eivät rajoita keksintöä.

Esimerkki 1

- 10 2-amino-2,3-dideoksi-3-jodi-D-mannopyranoosin hydrokloridi (yhdiste I, $R=NH_2$, $R_1=I$, $R_2=H$)

- 15 Liuokseen, jossa on 5 N kloorivetyhappoa (150 ml) lisätään metyyli-2,3-dideoksi-3-jodi-2-trifluoriasetamido-D-mannopyranoosia (1 g). Liuosta kuumennetaan 2 tuntia 100 °C:ssa. Vesifaasi tehdään värittömäksi aktiivihilellä ja haihdutetaan. Lisätään metanolia ja muodostunut siirappi haihdutetaan, jolloin saadaan 0,5 g otsikossa mainittua yhdistettä valkoisena, kiteisenä jauheena, sul.p. 122-123 °C, $[\alpha]_D^{25} = -7,5$ ($c=1$, H_2O), IR (KBr) ν 3400-3200 (OH, NH_3^+), 2130, 1630 ja 1500 (NH_3^+) cm^{-1} .
- 20

Samalla tavalla voidaan saada seuraavat yhdisteet hydrokloridina:

- 25 2-amino-2,3-dideoksi-D-mannopyranoosi;
2-amino-2,3-dideoksi-3-fluori-D-mannopyranoosi;
2-amino-2,3-dideoksi-3-C-metyyli-D-mannopyranoosi;
2-amino-2,3-dideoksi-3-C-etyyli-D-mannopyranoosi;
2-amino-2,3-dideoksi-3,3-C-dimetyyli-D-mannopyranoosi;
30 2-amino-2,3-dideoksi-3,3-difluori-D-mannopyranoosi ja
2-amino-2-deoksi-3-O-metyyli-D-mannopyranoosi, $[\alpha]_D^{20} = -23,3^\circ$ lopullinen ($c=5$, vesi).

Esimerkki 2

- 35 Metyyli-2,3-dideoksi-3-jodi-2-trifluoriasetamido-D-mannopyranoosi (yhdiste II, $R_1=I$, $R_2=H$, $R_3=NHCOCF_3$, $R_4=CH_3$)

Liuosta, jossa on metyyli-4,6-O-bentsylideeni-2,3-dideoksi-3-jodi-2-trifluoriasetamido- α -D-mannopyranosidia 0,5 N metanolisessa kloorivedyssä (50 ml), sekoitetaan 2 tuntia 20 °C:ssa, jonka jälkeen konsentroidaan puoleen tilavuuteen ja laimennetaan eetterillä. Otsikossa mainitun yhdisteen tuote (1,2 g) (valkoinen, kiinteä aine) pestään kuivalla eetterillä ja haihdutetaan tyhjössä. FD-MS 399 (H^+), sul.p. 171-172 °C (hajaantuen).

10 Esimerkki 3

Metyyli-4,6-O-bentsylideeni-2,3-dideoksi-3-jodi-2-trifluoriasetamido- α -D-mannopyranoosi (yhdiste V, $R_1=I$, $R_2=H$, $R_3=NHCOCF_3$, $R_4=CH_3$, R_5+R_6 =bentsylideeniryhmä)

15 Metyyli-4,6-O-bentsylideeni-2-deoksi-3-O-p-tolueenisulfonyyli-2-trifluoriasetamido- α -D-mannopyranoosi (1,5 g) liuotetaan 70 ml:aan kuivaa butanonia yhdessä natriumjodidin (2 g) kanssa. Seosta keitetään palautusjäähdyttimen 1 tunti ja konsentroidaan. Jäännös uutetaan metyleenikloridilla ja pestään vedellä neutraaliksi, jonka jälkeen konsentroidaan kuiviin. Jäännös kiteytetään etyyli-eetteristä ja heksaanista, saadaan 2,0 g otsikossa mainittua yhdistettä, sul.p. 152-153 °C (hajaantuen).

25

Esimerkki 4

2-asetamido-2,3-dideoksi-D-mannopyranoosi (yhdiste I, $R=NHCOCH_3$, $R_1=R_2=H$)

30 Amino-2,3-dideoksi-D-mannopyranoosi (0,8 g) liuotetaan kuivaan metanoliin (30 ml) ja asetanhydridiin (3ml), seosta sekoitetaan yön yli. Haihduttamalla liuotin saadaan kiteinen massa, joka kiteytetään uudestaan etanoli-asetoni-seoksesta, saadaan 0,60 g otsikossa mainittua yhdistettä, sul.p. 140-142 °C, $[\alpha]_D^{25} = -4,5$ ($c=0,1$, H_2O).

35

Samalla tavalla voidaan saada seuraavat yhdisteet:

- 2-asetamido-2,3-dideoksi-3-jodi-D-mannopyranoosi;
 2-asetamido-2-deoksi-3-O-metyyli-D-mannopyranoosi;
 2-asetamido-2,3-dideoksi-3-fluori-D-mannopyranoosi,
¹HNMR (200 MHz, DMSO-d₆): 1,86 (s, 3H, CH₃-CONH), 3,4-3,8
 5 (m, 4H, H-4, H-5, CH₂-OH), 4,25 (m, 1H, H-2), 4,48 (t, J=6,1
 Hz, 1H, CH₂-OH), 4,60 (ddd, J=5,4, 10,3 Hz, J_{H-F}=50,0 Hz,
 1H, H-3), 4,85 (ddd, J=1,9, 4,3 Hz, J_{H-F}=5,6 Hz, 1H, H-1),
 5,31 (d, J=5,7 Hz, 1H, OH-4), 6,73 (d, J=4,3 Hz, 1H, OH-
 1), 7,46 (d, J=8,9 Hz, 1H, NH-COCH₃);
 10 2-asetamido-2,3-dideoksi-3-C-metyyli-D-mannopyranoosi;
 2-asetamido-2,3-dideoksi-3-C-etyyli-D-mannopyranoosi;
 2-asetamido-2,3-dideoksi-3,3-C-dimetyyli-D-mannopyranoo-
 si;
 2-asetamido-2,3-dideoksi-3,3-difluori-D-mannopyranoosi.

15

Esimerkki 5Metyyli-2-asetamido-2,3-dideoksi-D-mannopyranoosi(yhdiste II, R₁=R₂=H, R₃=NHCOCH₃, R₄=CH₃)

- 20 Liuosta, jossa on metyyli-2-asetamido-4,6-O-bentsylidee-
 ni-2,3-dideoksi- α -mannopyranoosia (2 g, 7,06 mmoolia)
 kuivassa metanolissa (50 ml), sekoitetaan asetyyliklori-
 din (0,6 ml) kanssa 4 tuntia 20 °C:ssa, jonka jälkeen
 neutraloidaan natriumvetykarbonaatilla, suodatetaan ja
 25 konsentroidaan. Jäännös uutetaan heksaanilla bentsaldehy-
 din poistamiseksi, jonka jälkeen asetonilla, saadaan 1,47
 g (95 %) metyyli-2-asetamido-2,3-dideoksi- α -D-mannopyra-
 noosia öljynä.

- ¹HNMR (200 MHz, CDCl₃): 2,03 (s, 3H, CH₃-CO-NH), 2,12
 30 (m, 2H, CH₂-3), 3,40 (s, 3H, CH₃O), 3,68 (m, 1H, H-4), 3,75
 (dd, J=10,0, 10,0 Hz, 1H, CH-(H)-6), 3,88 (ddd, J=4,0,
 10,0, 10,0 Hz, 1H, H-5), 4,24 (dd, J=4,0, 10,0 Hz, 1H,
 CH-(H)-6), 4,31 (m, 1H, H-2), 4,50 (s, 1H, H-1), 5,56
 (s, 1H, CH-Ph), 5,80 (d, J=7,6 Hz, 1H, NH-COCH₃), 7,3-7,5
 35 (m, 5H, Ph).

Esimerkki 6

Metyyli-2-atsido-4,6-O-bentsylideeni-2,3-dideoksi-3-fluori- α -D-mannopyranosidi (yhdiste VIII, $R_2=H$, $R_4=CH_3$, $R_5+R_6=$ bentsylideeni, $R_8=F$)

5

Seokseen, jossa on metyyli-2-atsido-4,6-O-bentsylideeni- α -D-altropyranosidia (2 g) ja 4-dimetyyliaminopyridiiniä (DMAP) (1 g) 40 ml:ssa kuivaa dikloorimetaania ja jota sekoitetaan $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$:ssa typpi-atmosfäärissä, lisätään hitaasti 1 ml dietyyliaminotrifluoridia (DAST). Seoksen annetaan lämmetä, jonka jälkeen sitä pidetään 24 tuntia huoneen lämpötilassa. Jäähdytetään $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$:seen, jonka jälkeen lisätään hitaasti 20 ml metanolia ja seos jaetaan dikloorimetaaniin ja vesipitoiseen natriumvetykarbonaattiliuokseen. Orgaaninen faasi haihdutetaan alennetussa paineessa ja jäännös puhdistetaan kromatografisesti, saadaan 1,25 g otsikossa mainittua yhdistettä, sul.p. $122-123\text{ }^{\circ}\text{C}$.

20

Esimerkki 7

Metyyli-2-asetamido-4,6-O-bentsylideeni-2,3-dideoksi-3-fluori- α -D-mannopyranosidi (yhdiste III, $R_2=H$, $R_3=-NHCO-CH_3$, $R_4=CH_3$, $R_5+R_6=$ bentsylideeniryhmä)

25

Liuokseen, jossa on metyyli-2-atsido-4,6-O-bentsylideeni-2,3-dideoksi-3-fluori- α -D-mannopyranosidia (1 g) metanolissa (100 ml), lisätään 10%:ista Pd/C-katalyyttiä (1 g), ja seosta hydrataan 10 atmosfäärin paineessa 2 tunnin ajan, suodatetaan, jonka jälkeen konsentroidaan kuiviin.

30

Liuos, jossa muodostunut siirappi on vedettömässä pyridiinissä (10 ml) $0\text{ }^{\circ}\text{C}$:ssa, käsitellään asetanhydridillä (5 ml). Liuosta pidetään 10 tuntia huoneen lämpötilassa, jonka jälkeen se kaadetaan jää/veteen ja tuote uutetaan dikloorimetaanilla. Uute pestään peräkkäin vesipitoisella vetykarbonaatilla ja vedellä ja haihdutetaan tyhjiössä. Jäännökseen lisätään tolueenia (25 ml) toistuvasti ja

35

haihdutetaan. Saadaan 1,15 g otsikossa mainittua yhdistettä, sul.p. 85-86 °C.

¹HNMR (200 MHz, C₆D₆): 1,56 (s, 3H, CH₃-CONH), 2,82 (s, 3H, CH₃O), 3,49 (dd, J=10,0 10,0 Hz, 1H, CH(H)-6), 3,58 (ddd, J=9,6, 10,0 Hz, J_{H-F}=10,0 Hz, 1H, H-4), 3,74 (ddd, J=4,4, 10,0, 10,0 Hz, 1H, H-5), 4,07 (ddd, J=4,6, 10,0 Hz, J_{H-F}=2,4 Hz, CH(H)-6), 4,63 (dd, J=1,1 Hz, J_{H-F}=4,0 Hz, 1H, H-1), 4,87 (m, 1H, H-2), 5,05 (ddd, J=5,4, 9,6 Hz, J_{H-F}=49,4 Hz, 1H, H-3), 5,20 (m, 1H, NH-COCH₃), 5,43 (s, 1H, CH-Ph), 7,1-7,7 (m, 5H, Ph).

Esimerkki 8

Metyyli-2-asetamido-2,3-dideoksi-3-fluori-α-D-mannopyranoosi (yhdiste II, R₁=F, R₂=H, R₃=NHCOCH₃, R₄=CH₃)

Metyyli-2-asetamido-4,6-O-bentsylideeni-2,3-dideoksi-3-fluori-α-D-mannopyranoosi (0,2 g) liuotetaan 0,5 N metanoliseen kloorivetyyn (10 ml) ja liuosta pidetään huoneen lämpötilassa 3 tuntia. Jatkotyöskentely tuottaa otsikossa mainitun yhdisteen öljynä (0,11 g).

¹HNMR (200 MHz, DMSO-d₆): 1,86 (s, 3H, CH₃-CONH), 3,23 (s, 3H, CH₃O), 3,2-3,8 (m, 4H, H-4, H-5, CH₂-OH), 4,35 (m, 1H, H-2), 4,49 (dd, J=1,4 Hz, J_{H-F}=4,8 Hz, H-1), 4,53 (ddd, J=5,2, 9,2 Hz, J_{H-F}=58,2 Hz, 1H, H-3), 4,61 (t, J=6,0 Hz, CH₂-OH), 5,41 (d, J=6,2 Hz, OH-4), 7,90 (d, J=8,8 Hz, NH-COCH₃).

Esimerkki 9

2-amino-2,3-dideoksi-3-fluori-D-mannopyranoosi

Metyyli-2-asetamido-4,6-O-bentsylideeni-2,3-dideoksi-3-fluori-α-D-mannopyranosidi (1 g) liuotetaan 2,5%:iseen vesipitoiseen rikkihappoon (70 ml) ja liuosta pidetään 100 °C:ssa 2 tuntia. Sen jälkeen vesipitoinen liuos neutraloidaan ioninvaihtohartsilla Dowex 1x2 (OH⁻), vesi haihdutetaan tyhjiössä, saadaan otsikossa mainittu yhdiste siirappina.

IR (KBr)v: 3400-3200 (OH, NH₃⁺), 2130, 1630 ja 1500 (NH₃⁺) cm⁻¹.

5 Samalla tavalla voidaan valmistaa amino-2,3-dideoksi-3,3-difluori-D-mannopyranoosi.

Esimerkki 10

10 Tabletit, joista jokainen painaa 0,150 g ja sisältää 25 mg aktiiviyainetta, voidaan valmistaa seuraavalla tavalla: Koostumus (10 000 tablettia varten)

	2-asetamido-2,3-dideoksi-D-mannopyranoosi	250 g
	Laktoosi	800 g
	Maissitärkkelys	415 g
15	Talkkijauhe	30 g
	Magnesiumstearaatti	5 g

20 2-asetamido-2,3-dideoksi-D-mannopyranoosi, laktoosi ja puolet maissitärkkelyksestä sekoitetaan, sen jälkeen seos painetaan seulan läpi, jonka silmäkoko on 0,5 mm.

Maissitärkkelys (10 g) suspendoidaan lämpimään veteen (90 ml) ja muodostunutta tahnaa käytetään jauheen granuloimiseksi. Granulaatti kuivataan, seulotaan seulalla, jonka silmäkoko on 1,4 mm, jonka jälkeen jäljellä oleva maissitärkkelys, talkki ja magnesiumstearaatti lisätään, sekoitetaan varovasti ja seos valmistetaan tableteiksi.

Esimerkki 11

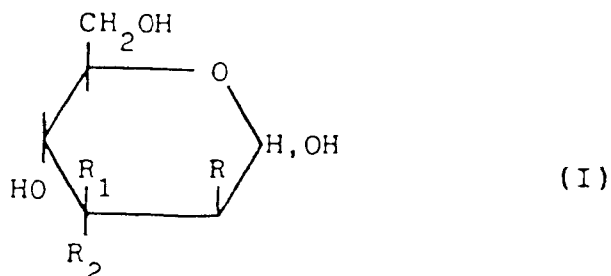
30 Kapselit, joissa jokaisessa on 0,200 g seosta ja jotka sisältävät 20 mg aktiiviyainetta, voidaan valmistaa seuraavasti:

	Koostumus 500 kapselia varten	
	2-asetamido-2,3-dideoksi-D-mannopyranoosi	10 g
35	Laktoosi	80 g
	Maissitärkkelys	5 g
	Magnesiumstearaatti	5 g

Tämä koostumus kapseloidaan kaksiosaisiin kovaliiivatekapseleihin ja jokaiseen kapseliin laitetaan 0,200 g seosta.

Patenttivaatimukset

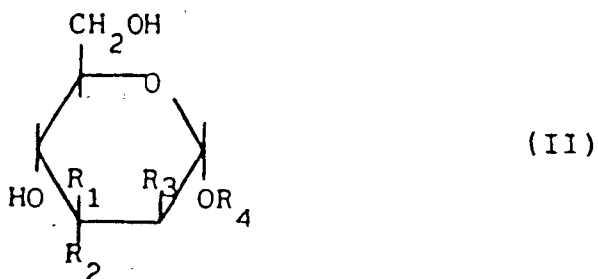
1. Menetelmä yhdisteen valmistamiseksi, jonka kaava I on



jossa R on -NH_2 tai $\text{C}_2\text{-C}_5$ -alkanoyyli-NH- tai $\text{CF}_3\text{CONH-}$ ryhmä, kumpikin tähteistä R_1 ja R_2 on toisistaan riippumatta $\text{C}_1\text{-C}_4$ -alkyyli tai R_1 on vety, halogeeni, $\text{C}_1\text{-C}_4$ -alkyyli tai $\text{C}_1\text{-C}_4$ -alkoksi ja R_2 on vety tai sekä R_1 että R_2 ovat fluori, ja jossa kaavassa kun R_1 on metoksi ja R_2 on vety, R on jokin muu kuin -NH_2 , tai sen farmaseuttisesti hyväksyttävän suolan valmistamiseksi, tunnettu siitä, että

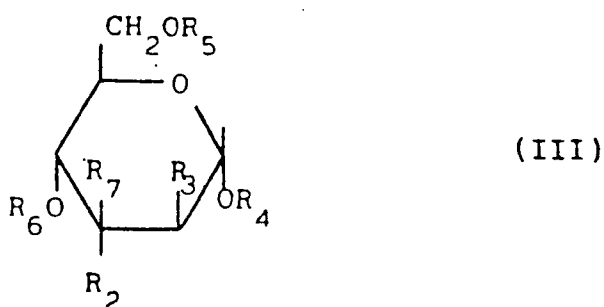
15

a) hydrolysoidaan kaavan II mukainen yhdiste



jossa R_1 ja R_2 tarkoittavat samaa kuin edellä, R_3 on asyyli-NH-ryhmä ja R_4 on hydroksisuojarahmā, jolloin saadaan kaavan I mukainen yhdiste, jossa R on -NH_2 , tai

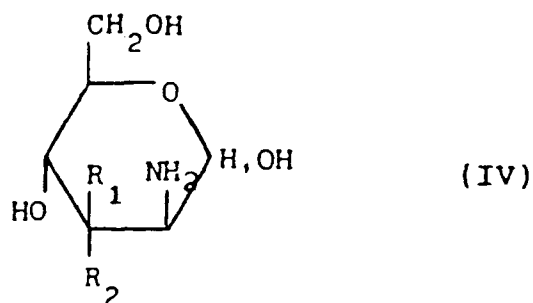
30 b) hydrolysoidaan kaavan III mukainen yhdiste



jossa R_7 on fluori, R_2 on vety tai fluori, R_3 ja R_4 tarkoittavat samaa kuin edellä ja R_5 ja R_6 yhdessä muodostavat C-4- ja C-6-hydroksyyli-ryhmien suojaryhmän, jolloin saadaan kaavan I mukainen yhdiste, jossa R on $-NH_2$, R_1 on fluori ja R_2 on vety tai fluori, tai

c) asyloidaan kaavan IV mukainen yhdiste

10



15 jossa R_1 ja R_2 tarkoittavat samaa kuin edellä, jolloin saadaan kaavan I mukainen yhdiste, jossa R on C_2-C_5 -alkanoyyli-NH- tai CF_3-CONH -ryhmä, ja kaavan I mukainen yhdiste muutetaan haluttaessa toiseksi kaavan I mukaiseksi yhdisteeksi ja/tai muodostetaan haluttaessa kaavan I mukaisen yhdisteen suola ja/tai sen suolasta haluttaessa vapaa yhdiste.

25 2. Menetelmä patenttivaatimuksen 1 mukaisen kaavan I mukaisen yhdisteen tai sen farmseuttisesti hyväksyttävän suolan valmistamiseksi, tunnettu siitä, että R on $-NH_2$ tai C_2-C_5 -alkanoyyli-NH-ryhmä, kumpikin tähteistä R_1 ja R_2 on toisistaan riippumatta C_1-C_4 -alkyyli tai R_1 on vety, halogeeni, C_1-C_4 -alkyyli tai C_1-C_4 -alkoksi ja R_2 on vety tai sekä R_1 että R_2 ovat fluori.

30