(19) SUOMI - FINLAND
(FI)

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

(10) **FI 923393 A7**

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

(21) Patenttihakemus - Patentansökan - Patent application 923393

(51) Kansainvälinen patenttiluokitus - Internationell patentklassifikation - International patent classification
C07D217/24
C07D279/02
C07D209/46

(22) Tekemispäivä - Ingivningsdag - Filing date **27.07.1992**

(23) Saapumispäivä - Ankomstdag - Reception date **27.07.1992**

(41) Tullut julkiseksi - Blivit offentlig - Available to the public **31.01.1993**

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

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

30.07.1991 US 738075

(71) Hakija - Sökande - Applicant

1 • **Novartis AG,** Schwarzwaldallee 215, 4058 BASEL, SVEITSI, (CH)

(72) Keksijä - Uppfinnare - Inventor

1 • **Van Duzer, John H.,** USA, AMERIKAN YHDYSVALLAT, (US)
2 • **Roland, Dennis M.,** USA, AMERIKAN YHDYSVALLAT, (US)

(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
Heteroaryylisubstituoidut hydroksyyliamiinijohdannaiset

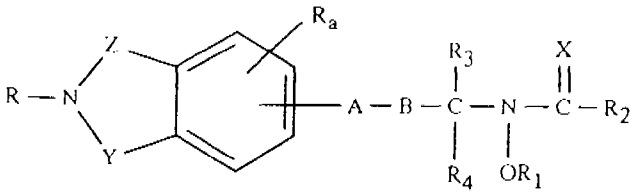
Heteroarylsubstituerade hydroxylaminderivat

Heteroaryylisubstituoidut hydroksyyliamiinijohdannaiset

Keksintö koskee tässä määriteltyjä substituoituja hydroksyyliamiinijohdannaisia, joita voidaan käyttää etenkin selektiivisinä lipoksigenaasi-inhibiittoreina, menetelmiä niiden valmistamiseksi, näitä yhdisteitä sisältäviä farmaseuttisia valmisteita, ja menetelmä lipoksigenaasin, etenkin 5-lipoksigenaasin inhiboimiseksi ja nisäkkäiden sairauksien hoitamiseksi, jotka reagoivat lipoksigenaasi-inhibitioon, käyttämällä keksinnön mukaisia yhdisteitä tai näitä yhdisteitä sisältäviä farmaseuttisia koostumuksia.

Keksinnön mukaisia yhdisteitä voidaan käyttää etenkin erilaisten inflammatoristen ja allergisten tilojen, esim. bronkiaaliallergioiden ja inflammatoristen sairauksien, kuten astman, allergisen riniitin (heinänuhan), silmäallergioiden ja tulehduksen, suolitulehdussairauden (mukaanlukien Crohn'in taudin, ulseratiivisen koliitin) ja dermatologisten allergioiden ja tulehduksen, kuten ihottuman ja psoriaasin ehkäisemiseksi ja hoitamiseksi; samoin reumaattisten sairauksien, kuten reumaattisen niveltulehduksen, osteoartriitin ja kihtiartriitin hoitamiseksi; samoin iskeemisten tilojen, kuten myokardiaalisen infarktin ja serebraalisen iskemian hoitamiseksi; samoin multippeliskleroosin hoitamiseksi; endotoksiinishokin hoitamiseksi; renaalisten sairauksien, kuten primaarisen nefroottisen syndrooman ja syklosporiinin aiheuttaman renaalisen toksisuuden hoitamiseksi; määrättyjen karsinoomien hoidossa, esim. tuumorimetastaasien estämiseksi; samoin ei-steroidaalisten anti-inflammatoristen lääkeaineiden gastrointestinaalisten sivuvaikutusten inhiboimiseksi.

Etenkin keksintö koskee kaavan I



(I)

mukaisia yhdisteitä ja niiden farmaseuttisesti hyväksyttäviä suoloja, jossa kaavassa

R merkitsee vetyä, alempialkyyliä, aryyliä, biaryyliä, C_3-C_7-sykloalkyyliä, aryyli-alempialkyyliä, aryyli-alempialkenyyliä, aryyli-alempialkynyyliä, aryylioksi-alempialkyyliä, aryylitio-alempialkyyliä, C_3-C_7-sykloalkyyli-alempialkyyliä, biaryyli-alempialkyyliä, aryyli-C_3-C_7-sykloalkyyliä, aryyli-C_3-C_7-sykloalkyyli-alempialkyyliä tai aryylioksi-aryyli-alempialkyyliä, ja aryyli merkitsee karbosyklistä tai heterosyklistä aryyliä,

Z merkitsee C_1-C_3-alkyleeniä tai vinyleeniä, joista kumpikin on substituoimaton tai substituoitu alempialkyylillä,

Y on SO_2 (sulfonyyli) tai CO (karbonyyli),

A on O (happi), S (rikki) tai suora sidos,

B merkitsee alempialkyleeniä tai B merkitsee alempialkenyleeniä, edellyttäen, että A merkitsee suoraa sidosta,

X merkitsee happea tai rikkiä,

R_1 merkitsee vetyä, asyyliä, alempialkoksikarbonyyliä, aminokarbonyyliä, mono- tai di-alempialkyyliaminokarbonyyliä, alempialkenyyliaminokarbonyyliä, alempialkynyyliaminokarbonyyliä, karbosyklistä tai heterosyklistä aryyli-alempialkyyliaminokarbonyyliä, karbosyklistä tai heterosyklistä aryyliaminokarbonyyliä, C_3-C_7-sykloalkyyliaminokarbonyyliä tai C_3-C_7-sykloalkyyli-alempialkyyliaminokarbonyyliä,

R_2 merkitsee alempialkyyliä, alempialkoksikarbonyyli-alempialkyyliä, C_3-C_7-sykloalkyyliä, karbosyklistä tai heterosyklistä aryyliä, karbosyklistä tai heterosyklistä aryyli-alempialkyyliä, C_3-C_7-sykloalkyyli-alempialkyyliä, aminoa, mono- tai di-alempialkyyliaminoa, alempialkenyyliaminoa,

alempialkynyyliaminoa, karbosyklistä tai heterosyklistä aryyli-alempialkyyliaminoa, karbosyklistä tai heterosyklistä aryyliaminoa, C_3-C_7-sykloalkyyliaminoa, C_3-C_7-sykloalkyyli-alempialkyyliaminoa tai alempialkoksikarbonyyli-alempialkyyliaminoa,
R_3 ja R_4 merkitsevät toisistaan riippumatta vetyä tai alempialkyyliä,
R_a merkitsee vetyä, alempialkyyliä, haloa, trifluorimetyyliä tai alempialkoksia.

Kiinnityskohta ketjun ryhmittymässä A renkaaseen voi olla missä tahansa bentseenirenkaan käytettävissä olevista asemista, edullisesti meta tai para tähteen Y tai Z suhteen.

Keksinnön suoritusmuodot koskevat yhdisteitä, joissa kaavassa I Y on CO, ja niitä, joissa kaavassa I Y on SO_2.

Keksinnön erityiset suoritusmuodot koskevat kyseessä olevia rengasjärjestelmiä, s.o. yhdisteitä, joissa kaavassa I Y on CO ja Z merkitsee etyleeniä tai vinyleeniä, kaavan I mukaisia yhdisteitä, joissa Y on SO_2 ja Z merkitsee etyleeniä tai vinyleeniä, yhdisteitä, joissa kaavassa I Z merkitsee metyleeniä ja Y on CO, yhdisteitä, joissa kaavassa I Z merkitsee metyleeniä ja Y on SO_2, yhdisteitä, joissa kaavassa I Z merkitsee 1,3-propyleeniä ja Y on CO, yhdisteitä, joissa kaavassa I Z merkitsee 1,3-propyleeniä ja Y on SO_2.

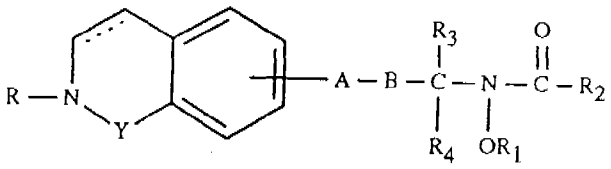
Keksinnön muut suoritusmuodot koskevat yhdisteitä, joissa X merkitsee happea kaavassa I, ja niitä, joissa X merkitsee rikkiä kaavassa I.

Edullisia ovat ne yhdisteet, joissa kaavassa I R_1 merkitsee vetyä ja R_2 merkitsee mahdollisesti substituoitua aminoa, s.o. aminoa, mono- tai di-alempialkyyliaminoa, alempialkenyyliaminoa, alempialkynyyliaminoa, karbosyklistä

tai heterosyklistä aryyli-alempialkyyliaminoa, karbosyklistä tai heterosyklistä aryyliaminoa, C_3-C_7-sykloalkyyliaminoa, C_3-C_7-sykloalkyyli-alempialkyyliaminoa tai alempialkoksikarbonyyli-alempialkyyliaminoa, ja muilla symboleilla on yllä määritelty merkitys.

Samoin edullisia ovat ne yhdisteet, joissa R merkitsee biaryyli-alempialkyyliä.

Keksinnön eräs edullinen suoritusmuoto koskee kaavan II



(II)

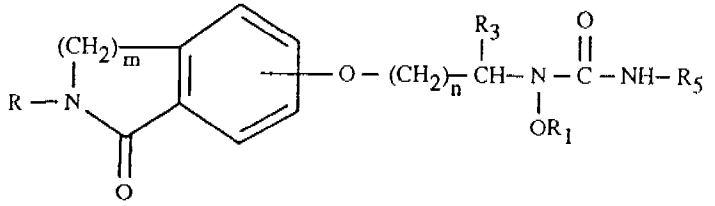
mukaisia yhdisteitä ja niiden farmaseuttisesti hyväksyttäviä suoloja, jossa kaavassa R merkitsee vetyä, alempialkyyliä, karbosyklistä tai heterosyklistä aryyli-alempialkyyliä, karbosyklistä aryyli-alempialkenyyliä, karbosyklistä tai heterosyklistä aryylioksi-alempialkyyliä, karbosyklistä tai heterosyklistä aryylitio-alempialkyyliä, C_3-C_7-sykloalkyyli-alempialkyyliä, biaryyli-alempialkyyliä tai karbosyklistä aryylioksiaryyli-alempialkyyliä, Y on CO tai SO_2, A merkitsee happea, rikkiä tai suoraa sidosta, B merkitsee alempialkyleeniä tai B merkitsee alempialkenyleeniä, edellyttäen, että A merkitsee suoraa sidosta, R_1 merkitsee vetyä tai asyyliä, R_2 merkitsee aminoa, mono- tai di-alempialkyyliaminoa, alempialkenyyliaminoa, alempialkynyyliaminoa, karbosyklistä tai heterosyklistä aryyli-alempialkyyliaminoa, karbosyklistä tai heterosyklistä aryyliaminoa, C_3-C_7-sykloalkyyliaminoa, C_3-C_7-sykloalkyyli-alempialkyyliaminoa tai alempialkoksikarbonyyli-alempialkyyliaminoa, R_3 ja R_4 merkitsevät toisistaan riippumatta vetyä tai alempialkyyliä.

Kaavan II tai IV mukaisessa rengasjärjestelmässä esiintyvä pisteviiva osoittaa, että kyseessä oleva sidos on joko yksinkertainen tai kaksoissidos.

Edullisia ovat ne kaavan II mukaiset yhdisteet ja niiden farmaseuttisesti hyväksyttävät suolat, joissa Y on CO tai SO_2, A merkitsee happea tai suoraa sidosta, B merkitsee 1 - 4 hiiliatomia sisältävää alkyleeniä, R merkitsee karbosyklistä tai heterosyklistä aryylioksi-alempialkyyliä, kinolyyli-alempialkyyliä tai biaryyli-alempialkyyliä, R_1 ja R_4 merkitsevät vetyä, R_2 merkitsee aminoa, mono- tai di-alempialkyyliaminoa, alempialkenyyliaminoa, alempialkynyyliaminoa, karbosyklistä aryyli-alempialkyyliaminoa, karbosyklistä aryyliaminoa tai C_3-C_7-sykloalkyyliaminoa, R_3 merkitsee vetyä tai alempialkyyliä.

Samoin edullisia ovat ne yhdisteet ja niiden farmaseuttisesti hyväksyttävät suolat, joissa kaavassa II Y on CO tai SO_2, A merkitsee suoraa sidosta, B merkitsee 2 - 4 hiiliatomia sisältävää alkyleeniä, R merkitsee karbosyklistä tai heterosyklistä aryyli-alempialkyyliä, biaryyli-alempialkyyliä tai sykloheksyyli-alempialkyyliä, R_1 ja R_4 merkitsevät vetyä, R_2 merkitsee aminoa, mono- tai di-alempialkyyliaminoa, alempialkenyyliaminoa, alempialkynyyliaminoa, karbosyklistä aryyli-alempialkyyliaminoa, karbosyklistä aryyliaminoa tai C_3-C_7-sykloalkyyliaminoa, R_3 merkitsee vetyä tai alempialkyyliä.

Edullisia puolestaan ovat kaavan III

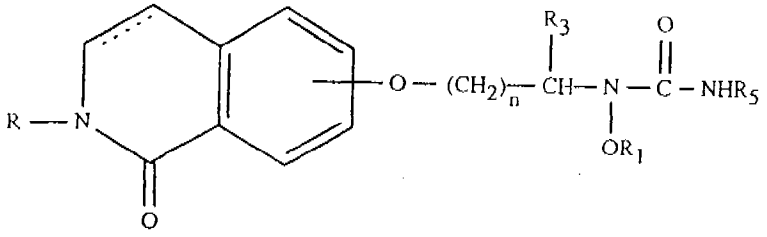


(III)

mukaiset yhdisteet ja niiden farmaseuttisesti hyväksyttä-

vät suolat, joissa R merkitsee alempialkyyliä, biaryyli-alempialkyyliä, karbosyklistä tai heterosyklistä aryyli-C_1-C_4-alkyyliä, karbosyklistä tai heterosyklistä aryylioksi-C_1-C_4-alkyyliä, karbosyklistä aryylioksiaryyli-C_1-C_4-alkyyliä, karbosyklistä aryyli-C_3- tai C_4-alkenyyliä tai sykloheksyyli-C_1-C_4-alkyyliä, m ja n merkitsevät toisistaan riippumatta lukua 1, 2 tai 3, R_1 merkitsee vetyä tai asyyliä, R_3 merkitsee vetyä tai alempialkyyliä, R_5 merkitsee vetyä, alempialkyyliä tai monosyklistä karbosyklistä aryyliä.

Etenkin edullisia ovat kaavan IV

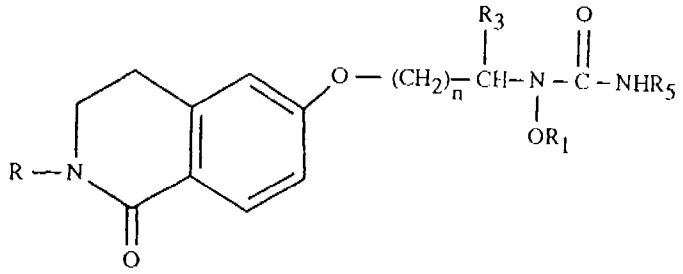


(IV)

mukaiset yhdisteet ja niiden farmaseuttisesti hyväksyttävät suolat, joissa R merkitsee biaryyli-alempialkyyliä, karbosyklistä tai heterosyklistä aryyli-C_1-C_4-alkyyliä, karbosyklistä tai heterosyklistä aryylioksi-C_1-C_4-alkyyliä, karbosyklistä aryylioksiaryyli-C_1-C_4-alkyyliä, karbosyklistä aryyli-C_3- tai C_4-alkenyyliä tai sykloheksyyli-C_1-C_4-alkyyliä, n on 1, 2 tai 3, R_1 merkitsee vetyä tai asyyliä, R_3 merkitsee vetyä tai C_1-C_3-alkyyliä, R_5 merkitsee vetyä, alempialkyyliä tai monosyklistä karbosyklistä aryyliä.

Erityisen mielenkiintoisia ovat ne kaavan IV mukaiset yhdisteet, joissa bentseenirenkaan ketju on kiinnitetty 6- tai 7-asemassa, samoin yhdisteet, joissa R_1 merkitsee vetyä, samoin kaavan IV mukaiset yhdisteet, joissa pisteviiva puuttuu, ja niiden farmaseuttisesti hyväksyttävät suolat.

Keksinnön eräs edullinen suoritusmuoto koskee kaavan IVa



(IVa)

mukaisia yhdisteitä ja niiden farmaseuttisesti hyväksyttäviä suoloja, joissa R merkitsee biaryyli-alempialkyyliä, karbosyklistä tai heterosyklistä aryyli-C_1-C_4-alkyyliä, karbosyklistä tai heterosyklistä aryylioksi-C_1-C_4-alkyyliä, karbosyklistä aryylioksiaryyli-C_1-C_4-alkyyliä, karbosyklistä aryyli-C_3- tai C_4-alkenyyliä tai sykloheksyyli-C_1-C_4-alkyyliä, n on 1, 2 tai 3, R_1 merkitsee vetyä tai asyyliä, R_3 merkitsee vetyä tai C_1-C_3-alkyyliä, R_5 merkitsee vetyä, alempialkyyliä tai monosyklistä karbosyklistä aryyliä.

Edelleen edullisia ovat ne kaavan IVa mukaiset yhdisteet ja niiden farmaseuttisesti hyväksyttävät suolat, joissa R merkitsee biaryyli-C_1-C_4-alkyyliä, jossa biaryyli merkitsee 4-bifenylyyliä tai 4-bifenylyyliä, joka on substituoitu alempialkyylillä, halogeenilla tai trifluorimetyylillä, n on 1 tai 2, R_1 ja R_3 merkitsevät vetyä, R_5 merkitsee vetyä tai alempialkyyliä.

Keksinnön eräs edullinen suoritusmuoto koskee myös kaavan I mukaisia yhdisteitä ja niiden farmaseuttisesti hyväksyttäviä suoloja, joissa Z merkitsee etyleeniä, Y on CO tai SO_2, A merkitsee happea, B merkitsee 1 - 4 hiiliatomia sisältävää alkyleeniä, R merkitsee kinolyyli-C_1-C_4-alkyyliä tai biaryyli-C_1-C_4-alkyyliä, Ra, R_1, R_3 ja R_4 merkitsevät vetyä ja R_2 merkitsee aminoa tai mono-alempialkyyliaminoa.

Tässä käytetyillä yleisillä määritelmillä on seuraava merkitys tämän keksinnön puitteissa.

Yllä ja seuraavassa käytetty käsite "alempi" orgaanisten ryhmien tai vastaavasti yhdisteiden yhteydessä tarkoittaa sellaisia, jotka ovat haarautuneita tai suoria ja joissa on korkeintaan 7, etenkin korkeintaan 4 ja edullisesti yksi tai kaksi hiiliatomia.

Alempialkyyliryhmä sisältää etenkin 1 - 4 hiiliatomia, edullisesti 1 - 3 hiiliatomia ja merkitsee esimerkiksi etyyliä, propyyliä, butyyliä tai etenkin metyyliä.

Alempialkenyyliryhmä, kuten alempialkenyyliaminossa, on edullisesti sidottu tyydyttyneeseen hiileen. Tällaisessa ryhmässä on etenkin 3 - 7 hiiliatomia, edullisesti 3 tai 4 hiiliatomia ja se on esim. allyyli.

Alempialkynyyliryhmä, kuten alempialkynyyliaminossa, on sidottu tyydyttyneeseen hiileen. Tällaisessa ryhmässä on etenkin 3 - 7 hiiliatomia, edullisesti 3 tai 4 hiiliatomia ja se on esim. propargyyli.

Alempialkoksi- (tai alkyylioksi-) ryhmä sisältää etenkin 1 - 4 hiiliatomia, edullisesti 1 - 3 hiiliatomia ja se merkitsee esimerkiksi metoksia, etoksia, propoksia tai isopropoksia.

Halogeeni (halo) merkitsee etenkin klooria tai fluoria, mutta se voi olla myös bromi tai jodi.

Karbosyklinen aryyli merkitsee monosyklistä tai bisyklistä aryyliä, esimerkiksi fenyyliä tai fenyyliä, joka on mono- tai di-substituoitu yhdellä tai kahdella alempialkyylillä, alempialkoksilla, halogeenilla, syanolla tai trifluorimetyylillä, tai 1- tai 2-naftyyliä. Etenkin se on fenyyli

tai fenyyli, joka on monosubstituoitu halogeenilla tai trifluorimetyylillä.

Heterosyklinen aryyli merkitsee monosyklistä tai bisyklistä heteroaryyliä, esimerkiksi pyridyyliä, kinolyyliä, isokinolyyliä, bentsotienyyliä, bentsofuranyyliä, bentsopyranyyliä, bentsotiopyranyyliä, dihydrobentsopyranyyliä, dihydrobentsotiopyranyyliä, furanyyliä, pyrrolyyliä tai tienyyliä, tai jotakin tällaista ryhmää, joka on substituoitu alempialkyylillä tai halogeenilla. Pyridyyli merkitsee 2-, 3- tai 4-pyridyyliä, edullisesti 2- tai 3-pyridyyliä. Tienyyli merkitsee 2- tai 3-tienyyliä, edullisesti 2-tienyyliä. Kinolyyli merkitsee etenkin 2-, 3- tai 4-kinolyyliä, edullisesti 2-kinolyyliä. Isokinolyyli merkitsee edullisesti 1-, 3- tai 4-isokinolyyliä. Bentsopyranyyli, bentsotiopyranyyli merkitsevät etenkin 3-bentsopyranyyliä tai vast. 3-bentsotiopyranyyliä.

Karbosyklinen aryyli-alempialkenyyli merkitsee, esim. tähteen R yhteydessä, etenkin suoraa tai haarautunutta aryyli-C_3- tai C_4-alkenyyliä, jossa kaksoissidos ei ole sitoutunut typpeen, samoin karbosyklinen aryyli-alempialkynyyli.

Karbosyklinen aryyli-alempialkyyli merkitsee etenkin suoraa tai haarautunutta aryyli-C_1-C_4-alkyyliä, jossa karbosyklisellä aryylillä on yllä määritelty merkitys, esim. bentsyyliä tai fenyyli-(etyyliä, propyyliä tai butyyliä), joista jokainen on substituoimaton tai substituoitu fenyylirenkaassa yllä karbosyklisen aryylin yhteydessä määritellyllä tavalla.

Heterosyklinen aryyli-alempialkyyli merkitsee etenkin suoraa tai haarautunutta heterosyklistä aryyli-C_1-C_4-alkyyliä, jossa heterosyklisellä aryylillä on yllä määritelty merkitys, esim. 2-, 3- tai 4-pyridyylimetyyliä tai (2-, 3-

tai 4-pyridyyli)-(etyyliä, propyyliä tai butyyliä), tai 2- tai 3-tienyylimetyyliä tai (2- tai 3-tienyyli)-(etyyliä, propyyliä tai butyyliä), 2-, 3- tai 4-kinolyylimetyyliä tai (2-, 3- tai 4-kinolyyli)-(etyyliä, propyyliä tai butyyliä) ja vastaavia.

Biaryyli on edullisesti karbosyklinen biaryyli, esim. bifenyyli, nimittäin 2-, 3- tai 4-bifenyyli, edullisesti 4-bifenyyli, joista jokainen on mahdollisesti substituoitu esim. alempialkyylillä, alempialkoksilla, halogeenilla, trifluorimetyylillä tai syanolla.

Samoin käsitteillä karbosyklinen aryyli, heterosyklinen aryyli, alempialkyyli, alempialkenyyli, alempialkynyyli on yllä jonkin ryhmän yhteydessä määritelty merkitys, jossa tällainen esiintyy, esim. aryylioksissa, aryyli-alempialkoksissa ja vastaavissa.

Asyyli on etenkin mahdollisesti substituoitu alempialkanoyyli tai aroyyli.

Mahdollisesti substituoitu alempialkanoyyli merkitsee etenkin C_2-C_4-alkanoyyliä, kuten asetyyliä tai propionyyliä, tai C_2-C_4-alkanoyyliä, joka on substituoitu alempialkoksikarbonyylillä.

Aroyyli merkitsee etenkin bentsoyyliä tai bentsoyyliä, joka on mono- tai di-substituoitu yhdellä tai kahdella alempialkyylillä, alempialkoksilla, halogeenilla, syanolla tai trifluorimetyylillä, tai 1- tai 2-naftoyyliä.

Alempialkoksikarbonyyli merkitsee etenkin C_1-C_4-alkoksikarbonyyliä, esim. etoksia.

Substituoitu amino merkitsee etenkin mono- tai di-alempialkyyliaminoa tai mono-karbosyklistä aryyliaminoa.

C_3-C_7-sykloalkyyli mekitsee syklopropyyliä, syklobutyyliä, syklopentyyliä, sykloheksyyliä tai sykloheptyyliä, etenkin syklopropyyliä, sykloheksyyliä tai syklopentyyliä.

Aryyli-C_3-C_7-sykloalkyyli-alempialkyyli merkitsee esimerkiksi 2-fenyylisyklopropyylimetyyliä.

Alempialkyleeni mekritsee joko suoraa tai haarautunutta, 1 - 7 hiiliatomia sisältävää alkyleeniä ja se merkitsee etenkin suoraa, 1 - 4 hiiliatomia sisältävää alkyleeniä, esim. metyleeni-, etyleeni-, propyleeni- tai butyleeniketjua, tai tällaista metyleeni-, etyleeni-, propyleeni- tai butyleeniketjua, joka on mono-substituoitu C_1-C_3-alkyylillä (edullisesti metyylillä) tai disubstuoitu samoissa tai eri hiiliatomissa C_1-C_3-alkyylillä (edullisesti metyylillä), jolloin hiiliatomien kokonaismäärä on korkeintaan 7.

Alempialkenyleeni merkitsee suoraa tai haarautunutta, 2 - 7 hiiliatomia sisältävää alkenyleeniä ja se merkitsee etenkin suoraa, 2 - 4 hiiliatomia sisältävää alkenyleeniä, esim. vinyleeniä, propenyleeniä, butenyleeniä tai tällaista ketjua, joka on mono-substituoitu C_1-C_3-alkyylillä (esim. metyylillä) tai disubstituoitu samoissa tai eri hiiliatomeissa C_1-C_3-alkyylillä (esim. metyylillä), jolloin hiiliatomien kokonaismäärä on korkeintaan 7.

Keksinnön mukaisten happamien yhdisteiden (edellyttäen, että R_1 merkitsee vetyä) farmaseuttisesti hyväksyttäviä suoloja ovat suolat, jotka on muodostettu emästen kanssa, nimittäin kationiset suolat, kuten alkali- ja maa-alkalimetallisuolat, kuten natrium-, litium-, kalium-, kalsium-, magnesium- samoin kuin ammoniumsuolat, kuten ammonium-, trimetyyli-ammonium-, dietyyliammonium- ja tris-(hydroksimetyyli)-metyyliammoniumsuolat.

Samoin happoadditiosuolat, kuten mineraalihappojen, orgaanisten karboksyyli- ja orgaanisten sulfonihappojen, esim.

kloorivetyhapon, metaanisulfonihappojen, maleiinihapon happoadditiosuolat ovat mahdollisia, edellyttäen, että emäksinen ryhmä, kuten pyridyyli, muodostaa rakenteen osan.

Keksinnön mukaisilla yhdisteillä on arvokkaita farmakologisia ominaisuuksia nisäkkäissä ja niitä voidaan käyttää etenkin selektiivisinä 5-lipoksigenaasi-inhibiittoreina esim. inflammatoristen, allergisten ja iskeemisten tilojen hoitamiseksi.

Yllä esitetyt ominaisuudet voidaan osoittaa in vitro- ja in vivo-testeissä käyttämällä edullisesti nisäkkäitä, esim. rottia, marsuja, koiria, kaniineja tai niiden eristettyjä elimiä, kudoksia tai entsyymivalmisteita samoin kuin nisäkkään, mukaanlukien ihmisen verestä eristettyjä soluja ja nesteitä. Näitä yhdisteitä voidaan antaa in vitro liuosten, esim. etenkin vesiliuosten muodossa tai in vivo joko enteraalisesti tai parenteraalisesti, edullisesti oraalisesti, esim. suspensiona tai vesiliuoksessa. Annostus in vitro voi olla n. 10^{-5}-molaarinen - 10^{-8}-molaarinen konsentraatio. Annostus in vivo voi olla riippuen antotavasta n. 0,05 - 30 mg/kg.

5-HETE- ja erilaiset leukotrieenituotteet muodostetaan arakidonihaposta 5-lipoksigenaasi-entsyymin avulla. Leukotrieenit (LTt) B_4, C_4, D_4 ja E_4 ovat välittäjien ryhmä, jolla on tehokkaita leukosyytti-kemoattrahoivia, sileitä lihaksia supistavia ja vaskulaarista läpäisevyyttä parantavia ominaisuuksia. LTB_4 on tehokkaimpia tunnettuja leukosyytti-kemotaktisia aineita. LTC_4, LTD_4 ja LTE_4 ovat "anafylaksian hitaasti reagoivan aineen" (SRS-A) komponentteja ja tehokkaita bronkokonstriktion indusoijia, joita vapautuu antigeenialtistuksen aikana keuhkoissa. Leukotrieenit ovat sisältyneet useiden vaskulaaristen ja pulmonaaristen sairauksien patogeneesiin, joissa esiintyy

leukosyytti- ja sileiden lihasten aktivoitumista. Koska tällaiset tuotteet muodostetaan arakidonihapon (AA) biotransformaatiosta 5-lipoksigenaasi-tien kautta, 5-lipoksigenaasin inhibitio ehkäisee leukotrieenien biosynteesin leukosyyteissä ja erilaisissa elinjärjestelmissä.

Edullisia vaikutuksia on arvioitu farmakologisissa testeissä, jotka ovat yleisesti alalla tunnettuja, esim. kuten tässä on esitetty.

5-lipoksigenaasi-inhibitio määritetään esim. mittaamalla 5-HETEn [(5S)-5-hydroksi-6,8,11,14-eikosa-tetraeenihappo] ja leukotrieenin B_4 (LTB_4, 5,12-dihydroksi-6,8,10,14-eikosatetraeenihappo) synteesin prosentuaalinen inhibitio A-23187-stimuloiduissa marsun liuskatumaisissa leukosyyteissä olennaisesti radiometristen ohutkerroskromatografisten analyysien mukaisesti, joita ovat esittäneet Walker ja Dawson (J. Pharm. Pharmacol. 31: 778, 1979) ja Jakschik ja Lee (Nature 287: 51, 1980) 5-HETEn ja LTB_4-kaltaisten tuotteiden muodostumisen mittaamiseksi ^{14}C-arakidonihaposta. IC_{50}-arvot määritetään graafisesti testiyhdisteen konsentraationa, jossa 5-HETEn ja LTB_4-kaltaisten tuotteiden synteesi vähenee 50 %:iin niiden vastaavista kontrolliarvoista.

LTB_4:n muodostumisen inhibitio voidaan määrittää myös *in vitro* koirien kokoveressä. Yhden ml:n verinäytteitä esiinkuboidaan 37°C:ssa 5 minuutin ajan testiyhdisteen halutun konsentraation kanssa, joka lisätään liuoksena 10 mikrolitrassa dimetyylisulfoksidia. LTB_4-synteesi stimuloidaan sitten lisäämällä A-23187 ja N-formyyli-met-leu-phe (f-MLP). LTB_4:n määrä mitataan erotetussa plasmafraktiossa radioimmunoanalyysillä. IC_{50}-arvot määritetään graafisesti testiyhdisteen konsentraationa, joka saa aikaan kontrollikokoveressä havaitun LTB_4:n muodostumisen 50%:isen inhibition.

Edelleen 5-lipoksigenaasin inhibitio määritetään sen jälkeen, kun on annettu oraalisesti tai i.v. rotille tai koirille, mittaamalla ex vivo kokoveressä A-23187-stimuloidun LTB_4-muodostumisen väheneminen verrattuna ei-käsiteltyihin kontrollieläimiin.

Anti-inflammatorinen aktiivisuus voidaan osoittaa mittaamalla turvotuksen inhibitio ja liuskatumaisten (PMNt) ja yksitumaisten leukosyyttien (monosyyttien ja makrofagien) sisäänvirtauksen inhibitio annettaessa oraalisesti rottamallissa, jossa keuhkopussintulehdus aiheutetaan ensin injektoimalla karrageenia keuhkopussionteloon, esim. menetelmän mukaisesti, jonka ovat esittäneet A. P. Almeida et al. julkaisussa J. Pharmacol. Exp. Therap. 214, 74 (1980), etenkin karrageeni-indusoidun keuhkopussintulehduksen myöhäisvaiheessa.

Bronkiaaliset vaikutukset, kuten anti-astmaattinen aktiivisuus voidaan määrittää antigeeni-indusoidussa marsun bronkokonstriktiotestissä, esim. menetelmän mukaisesti, jonka ovat esittäneet Anderson et al. julkaisussa Br. J. Pharmacol. 1983, 78, 67 - 74.

Trinitrobentseenisulfonihappo-indusoitua kroonisen koliitin testiä rotissa, esim. kuten ovat esittäneet Wallace et al. julkaisussa Gastroenterology 1989, 96, 29 - 36, voidaan käyttää yhdisteiden arvioimiseksi vaikutusten suhteen, jotka osoittavat niiden käyttökelpoisuuden inflammatorisissa suolisairauksissa.

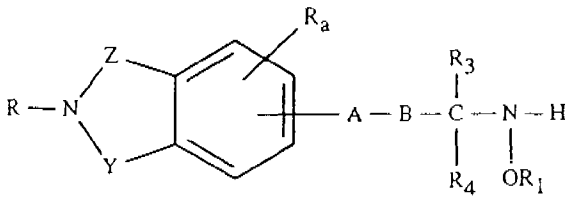
Arakidonihappo-indusoitua hiiren korvan turvotustestiä, esim. kuten ovat esittäneet Young et al. julkaisussa J. Invest. Dermatol. 1984, 82, 367 - 371, voidaan käyttää yhdisteiden arvioimiseksi vaikutusten suhteen, jotka osoittavat niiden käyttökelpoisuuden dermatologisissa sairauksissa, kuten psoriaasissa.

Keksinnön esimerkkinä esimerkin 1(f) mukainen yhdiste, 2-(3-fenyyli-propyyli)-6-[2(N-aminokarbonyyli-N-hydroksiamino)etoksi]-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-1-oni inhiboi 5-HETEn [(5S)-5-hydroksi-6,8,11,14-eikosa-tetraeenihapon] ja leukotrieenin B_4 (LTB_4, 5,12-dihydroksi-6,8,10,14-eikosa-tetraeenihapon) muodostumisen A-23187-stimuloiduissa marsun liuskatumaisissa leukosyyteissä IC_{50}-arvoissa, jotka ovat n. 0,5 mikromoolia/l. Tällainen yhdiste saa aikaan myös LTB_4-muodostumisen huomattavan inhibition määritettäessä ex vivo annettaessa n. 1,0 mg/kg-annoksena p.o. koiralle.

Keksinnön mukaisia yhdisteitä voidaan käyttää siten etenkin nisäkkäiden, mukaanlukien ihmisen sairauksien ja tilojen hoitamiseksi ja parantamiseksi, joissa esiintyy lipoksigenaasiaktiivisuutta tai leukosyyttien (esim. neutrofiilien) kerääntymistä, etenkin allergisten ja inflammatoristen sairauksien, esim. pulmonaaristen allergioiden ja inflammatoristen sairauksien (kuten astman), dermatologisten allergioiden ja inflammatoristen sairauksien (kuten psoriaasin), samoin artriittisten sairauksien (kuten reumaattisen niveltulehduksen ja osteoartriitin), silmäallergioiden ja inflammatoristen sairauksien, gastrointestinaalisten inflammatoristen sairauksien (kuten tulehduksellisten suolisairauksien) samoin kuin iskeemisten tilojen (kuten myokardiaalisessa infarktissa) hoitamiseksi ja parantamiseksi.

Keksinnön mukaiset yhdisteet voidaan valmistaa seuraavilla synteettisillä menetelmillä, joissa

(a) kaavan V



(V)

mukainen hydroksyyliamiinijohdannainen, jossa tähteillä R, R_1, R_3, R_4, R_a, A, B, Z ja Y on yllä määritellyt merkitykset, kondensoidaan kaavan VI

$$R_2'\text{-COOH} \qquad \text{(VI)}$$

mukaisella yhdisteellä kondensaatioaineen läsnäollessa tai sen reaktiivisella funktionaalisella johdannaisella, jossa kaavassa R_2' merkitsee alempialkyyliä, alempialkoksikarbonyyli-alempialkyyliä, C_3-C_7-sykloalkyyliä, karbosyklistä tai heterosyklistä aryyliä, karbosyklistä tai heterosyklistä aryyli-alempialkyyliä, C_3-C_7-sykloalkyyli-alempialkyyliä tai di-alempialkyyliaminoa, jolloin saadaan kaavan I mukaisia yhdisteitä, joissa X on O ja R_2 vastaa tähdettä R_2', tai

(b) yllä esitetty kaavan V mukainen yhdiste kondensoidaan fosgeenilla tai tiofosgeenilla ja sitten kaavan VII

$$R_2''\text{-H} \qquad \text{(VII)}$$

mukaisella amiinilla, jossa R_2'' merkitsee aminoa, mono- tai di-alempialkyyliaminoa, alempialkenyyliaminoa, alempialkynyyliaminoa, karbosyklistä tai heterosyklistä aryyliaminoa, C_3-C_7-sykloalkyyliaminoa, karbosyklistä tai heterosyklistä aryyli-alempialkyyliaminoa, C_3-C_7-sykloalkyyli-alempialkyyliaminoa tai alempialkoksikarbonyyli-alempialkyyliaminoa, jolloin saadaan kaavan I mukaisia yhdisteitä, joissa R_2 vastaa tähdettä R_2'', tai

(c) yllä esitetty kaavan V mukainen yhdiste kondensoidaan kaavan VIII

$$R_5\text{-}N{=}C{=}X \qquad \text{(VIII)}$$

mukaisella isosyanaatilla tai isotiosyanaatilla, jossa kaavassa X on O tai S, R_5 merkitsee suojaryhmää (kuten tri-alempialkyyli-silyyliä) tai R_5 merkitsee alempialkyyliä, alempialkenyyliä, alempialkynyyliä, karbosyklistä tai heterosyklistä aryyliä, C_3-C_7-sykloalkyyliä, C_3-C_7-sykloalkyyli-alempialkyyliä, karbosyklistä tai heterosyklistä aryyli-alempialkyyliä tai alempialkoksikarbonyyli-alempialkyyliä, ja tarvittaessa poistetaan suojaryhmä, esim. tri-alempialkyylisilyyli-ryhmä, kun R_5 merkitsee esim. tri-alempialkyylisilyylisuojaryhmää, jolloin saadaan kaavan I mukaisia yhdisteitä, joissa R_2 vastaa ryhmää R_5NH, jossa R_5 merkitsee vetyä tai muita yllä tähteelle R_5 määriteltyjä ryhmiä.

Yllä esitetyissä menetelmissä mainittu menetelmä suoritetaan suojaamalla tarvittaessa tilapäisesti mahdollinen häiritsevä reaktiivinen ryhmä (ryhmät) ja sitten vapauttamalla saatava keksinnön mukainen yhdiste ja tarvittaessa tai haluttaessa saatava keksinnön mukainen yhdiste muunnetaan joksikin toiseksi keksinnön mukaiseksi yhdisteeksi ja/tai haluttaessa saatava vapaa yhdiste muunnetaan suolaksi tai saatava suola muunnetaan vapaaksi yhdisteeksi tai joksikin toiseksi suolaksi ja/tai saatu isomeerien tai rasemaattien seos erotetaan yksittäisiksi isomeereiksi tai rasemaateiksi ja/tai haluttaessa rasemaatti erotetaan optisiksi antipodeiksi.

Lähtöyhdisteissä ja välituotteissa, jotka muunnetaan keksinnön mukaisiksi yhdisteiksi tässä esitetyllä tavalla, läsnä olevat funktionaaliset ryhmät, kuten amino- ja hydroksiryhmät, suojataan mahdollisesti tavanomaisilla, pre-

paratiivisessa orgaanisessa kemiassa käytetyillä suojaryhmillä. Suojatut amino- ja hydroksiryhmät ovat sellaisia, jotka voidaan muuntaa miedoissa olosuhteissa vapaiksi amino- ja hydroksiryhmiksi rikkomatta molekyylin runkoa tai ilman, että tapahtuu muita ei-toivottuja sivureaktioita.

Suojaryhmien liitännän tarkoituksena on suojata funktionaaliset ryhmät ei-toivotuilta reaktioilta reaktiokomponenttien kanssa halutun kemiallisen muunnon suorittamiseksi käytetyissä olosuhteissa. Alan ammattihenkilö tietää suojaryhmien tarpeen ja valinnan erityistä reaktiota varten ja tämä riippuu suojattavien funktionaalisten ryhmien (hydroksiryhmä, aminoryhmä jne.) luonteesta, sen molekyylin rakenteesta ja stabiiliudesta, jonka osana substituentti on, ja reaktio-olosuhteista.

Hyvin tunnettuja suojaryhmiä, jotka täyttävät nämä ehdot, ja niiden liitäntää ja poistamista on esitetty esimerkiksi julkaisuissa J. F. W. McOmie, "Protective Groups in Organic Chemistry", Plenum Press, Lontoo, New York, 1973, T. W. Greene, "Protective Groups in Organic Synthesis", Wiley, New York, 1984.

Yllä esitetyissä menetelmissä karboksyylihappojen reaktiivisia funktionaalisia johdannaisia ovat esimerkiksi niiden anhydridit, etenkin seka-anhydridit, happohalidit, happoatsidit, alempialkyyliesterit ja aktivoidut esterit. Seka-anhydridejä ovat etenkin pivaliinihapon, tai hiilihapon alempialkyyli- (etyyli, isobutyyli) hemiesterin seka-anhydridit, happohalideja ovat esimerkiksi kloridit tai bromidit, aktivoituja estereitä ovat esimerkiksi sukkinimido-, ftaali-imido- tai 4-nitrofenyyliesterit, alempialkyyliestereitä ovat esimerkiksi metyyli- tai etyyliesterit.

Samoin alkoholin reaktiivinen esteröity johdannainen jossakin tässä esitetyssä menetelmässä merkitsee alkoholia,

joka on esteröity vahvalla hapolla, etenkin vahvalla epäorgaanisella hapolla, kuten halogeenivetyhapolla, etenkin kloorivety-, bromivety- tai jodivetyhapolla, tai rikkihapolla, tai vahvalla orgaanisella hapolla, etenkin vahvalla orgaanisella sulfonihapolla, kuten alifaattisella tai aromaattisella sulfonihapolla, esimerkiksi metaanisulfonihapolla, 4-metyylibentseenisulfonihapolla tai 4-bromibentseenisulfonihapolla. Tämä reaktiivinen esteröity johdannainen on etenkin halogeeni, esimerkiksi kloori, bromi tai jodi, tai alifaattisesti tai aromaattisesti substituoitu sulfonyylioksi, esimerkiksi metaanisulfonyylioksi, 4-metyylibentseenisulfonyylioksi (tosyylioksi) tai trifluorimetyylisulfonyylioksi.

Yllä esitetyt menetelmät keksinnön mukaisten yhdisteiden synteesiä varten voidaan suorittaa alalla yleisesti hydroksyyliamiinijohdannaisten valmistamiseksi tunnetun metodologian mukaisesti.

Menetelmän (a) mukainen synteesi, jossa kondensoidaan kaavan VI mukainen karboksyylihappo tai sen reaktiivinen funktionaalinen johdannainen kaavan V mukaisella hydroksyyliamiinijohdannaisella (mahdollisesti hydroksisuojattu, kun R_1 merkitsee vetyä), voidaan suorittaa kondensaatioaineen, esim. dietyylifosfonosyanidaatin, 1,1'-karbonyylidiimidatsolin tai karbodi-imidien, esim. disykloheksyylikarbodi-imidin läsnäollessa inertissä polaarisessa liuottimessa, kuten dimetyyliformamidissa tai dikloorimetaanissa.

Menetelmän (a) mukainen synteesi, jossa kaavan VI mukaisen hapon reaktiivinen funktionaalinen johdannainen, kuten yllä on esitetty, esim. happokloridi tai seka-anhydridi, kondensoidaan kaavan V mukaisella mahdollisesti hydroksisuojatulla hydroksyyliamiinijohdannaisella tai sen suolalla emäksen, kuten trietyyliamiinin läsnäollessa, voidaan suorittaa n. -78°C - +75°C:n lämpötilassa inertissä orgaa-

nisessa liuottimessa, kuten dikloorimetaanissa tai tolueenissa.

Asyloitaessa kaavan V mukaiset yhdisteet, joissa R_1 merkitsee vetyä, esim. kaavan VI mukaisen yhdisteen funktionaalisen johdannaisen 2 mooliekvivalentilla tai ylimäärällä, saadaan N,O-bis-asyloituja kaavan I mukaisia yhdisteitä, nimittäin niitä, joissa R_1 on COR_2. Kaavan I mukaiset N,O-diasyloidut yhdisteet, esim. ne, joissa R_2 merkitsee alempialkyyliä tai di-alempialkyyliaminoa ja R_1 merkitsee vastaavaa COR_2-ryhmää, voidaan O-deasyloida selektiivisesti emäksissä olosuhteissa, esim. vesipitoisella litiumhydroksidilla, jolloin saadaan vastaavia kaavan I mukaisia yhdisteitä, joissa R_1 merkitsee vetyä.

Menetelmät (b) ja (c) koskevat ureajohdannaisten, kaavan I mukaisten yhdisteiden valmistusta, joissa R_2 merkitsee aminoa tai substituoitua aminoa, kaavan V mukaisista hydroksyyliamiineista.

Menetelmän (b) mukainen valmistus voidaan suorittaa siten, että kaavan V mukainen hydroksyyliamiinijohdannainen, mahdollisesti hydroksisuojatussa muodossa, saatetaan reagoimaan fosgeenin tai tiofosgeenin kanssa inertissä liuottimessa, kuten tolueenissa ja sitten kondensoimalla sopivalla amiinilla n. -25°C - +150°C:n lämpötilassa.

Menetelmän (c) mukaisessa valmistuksessa kondensoidaan kaavan V mukainen hydroksyyliamiini tai sen suola, mahdollisesti hydroksisuojatussa muodossa, esim. isosyanaatilla inertissä liuottimessa, kuten tolueenissa, asetonitriilissä tai dioksaanissa -10°C:n - palautusjäähdytyslämpötilan välisessä lämpötilassa.

Saatettaessa kaavan V mukaiset yhdisteet, joissa R_1 merkitsee vetyä, reagoimaan kaavan VIII mukaisen yhdisteen 2

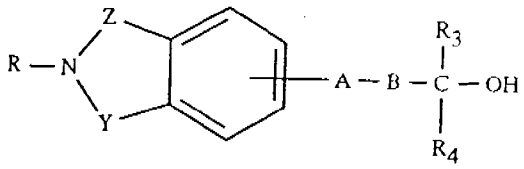
moolin kanssa saadaan kaavan I mukaisia yhdisteitä, joissa R_1 on esim. COR_2.

Yllä esitetyissä menetelmissä kaavan V mukaisten hydroksyyliamiinien suojattuja muotoja ovat ne, joissa hydroksiryhmä on suojattu esimerkiksi bentsyylieetterinä tai tetrahydropyranyylieetterinä. Näiden suojaryhmien poisto suoritetaan alalla hyvin tunnetuilla menetelmillä, esim. hydraamalla tai vast. happamalla hydrolyysillä.

Kaavan VI mukaiset karboksyylihapot ja niiden reaktiiviset johdannaiset ovat tunnettuja tai ne voidaan valmistaa alalla hyvin tunnetuilla menetelmillä; samoin kaavan VII mukaiset amiinit ja kaavan VIII mukaiset isosyanaatit ja isotiosyanaatit ovat alalla tunnettuja tai ne voidaan valmistaa alalla hyvin tunnettujen menetelmien mukaisesti.

Kaavan V mukaisiin lähtöaineisiin johtavia välituotteita selitetään seuraavassa yhdisteiden yhteydessä, joissa R_a merkitsee vetyä. Kuitenkaan tällaista ei tule pitää tässä määriteltyjen keksinnön mukaisten yhdisteiden rajoituksena, koska menetelmiä voidaan soveltaa yhdisteisiin, joissa R_a on muu kuin vety.

Kaavan V mukaiset lähtöaineena käytettävät hydroksyyliamiinijohdannaiset voidaan valmistaa kaavan IX

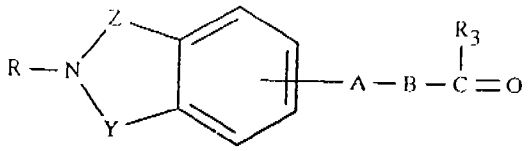


(IX)

mukaisen alkoholin vastaavasta reaktiivisesta johdannaisesta, jossa tähteillä R, R_3, R_4, A, B, Y ja Z on yllä määritelty merkitys, kuten vastaavat bromidi-, jodidi-, tosylaatti- tai mesylaattijohdannaiset kondensoimalla täl-

lainen suojatulla hydroksyyliamiinijohdannaisella, esim. N,O-bis(tert-butoksikarbonyyli)hydroksyyliamiinilla ja poistamalla tämän jälkeen suoja esim. trifluorietikkahapolla.

Vaihtoehtoisesti kaavan V mukaiset hydroksyyliamiinit, joissa vähintään toinen tähteistä R_3 tai R_4 merkitsee vetyä, voidaan valmistaa kaavan X

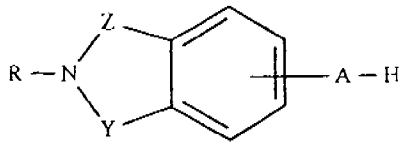


(X)

mukaisesta vastaavasta aldehydistä tai ketonista, jossa tähteillä R, R_3, A, B, Z ja Y on edellä esitetty merkitys, muuntamalla ensin mainittu aldehydi tai ketoni oksiimiksi esim. hydroksyyliamiinihydrokloridilla tunnettujen menetelmien mukaisesti ja pelkistämällä sitten hydroksyyliamiiniksi esim. boraani-pyridiini-kompleksilla tai natriumsyaaniboorihydridillä happamassa väliaineessa.

Kaavan IX mukaiset alkoholit voidaan valmistaa vastaavista karboksyylihapoista ja niiden johdannaisista, aldehydeistä tai ketoneista alalla hyvin tunnetuilla menetelmillä, esim. käyttämällä sopivaa pelkistysainetta, tai kondensoimalla esim. alkyyli-Grignard-reagenssilla, joka vastaa tähdettä R_3 ja/tai R_4, kun R_3 ja R_4 eivät merkitse vetyä.

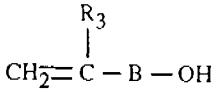
Kaavan X mukaiset lähtöaineena käytetyt aldehydit tai ketonit yhdisteitä varten, joissa A on happi tai rikki, voidaan valmistaa esim. kondensoimalla kaavan XI



(XI)

mukainen sopivasti substituoitu fenoli tai tiofenoli, jossa tähteillä R, Z ja Y on yllä määritelty merkitys ja A merkitsee happea tai rikkiä,

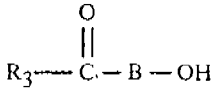
(a) kaavan XII



(XII)

mukaisen terminaalisen alkenyylialkoholin reaktiivisella esteröidyllä johdannaisella, jossa R_3 merkitsee vetyä tai alempialkyyliä ja B merkitsee alempialkyleeniä, kuten halidilla tai sen alkyylisulfonyylioksidilla, emäksen, kuten kaliumkarbonaatin läsnäollesa, jolloin saadaan terminaalinen alkenyylijohdannainen, joka sitten käsitellään otsonilla, jolloin saadaan vastaava kaavan X mukainen aldehydi tai ketoni, jossa A merkitsee rikkiä tai happea ja B merkitsee alempialkyleeniä, tai

(b) kaavan XIII

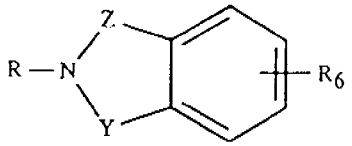


(XIII)

mukaisen suojatun aldehydin tai ketonin reaktiivisella esteröidyllä johdannaisella, jossa R_3 merkitsee vetyä tai alempialkyyliä ja B merkitsee alempialkyleeniä ja jossa aldehydi- tai ketonifunktio on suojattu asetaalin tai ke-

taalin muodossa, kuten halidilla tai sen alkyylisulfonyylioksijohdannaisella, emäksen, kuten kaliumkarbonaatin tai cesiumkarbonaatin läsnäollessa ja vapauttamalla kaavan X mukainen ketoni tai aldehydi saatavasta ketaalista tai asetaalista käsittelemällä vesipitoisella hapolla.

Kaavan X mukaiset lähtöaineena käytetyt aldehydit tai ketonit, joissa A merkitsee suoraa sidosta ja B merkitsee alempialkenyleeniä ja joissa kaksoissidos on suoraan rengasjärjestelmän vieressä, voidaan valmistaa kondensoimalla kaavan XIV



(XIV)

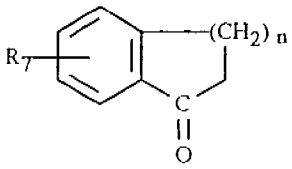
mukainen yhdiste, jossa tähteillä R, Z ja Y on yllä määritelty merkitys ja R_6 merkitsee esim. bromia tai trifluorimetyylisulfonyylioksia, tyydyttymättömällä aldehydillä tai ketonilla, joka vastaa kaavan X fragmenttia B-COR_3 (jossa B merkitsee terminaalista alempialkenyyliä ja R_3 merkitsee vetyä tai alempialkyyliä), jossa karbonyylifunktio on suojattu asetaalin tai ketaalin, esimerkiksi akroleiinidietyyliasetaalin muodossa, Heck-reaktion olosuhteissa, esim. palladiumasetaatin, trifenyylifosfiinin ja trietyyliamiinin läsnäollessa ja vapauttamalla tämän jälkeen saatava kaavan X mukainen ketoni tai aldehydi käsittelemällä vesipitoisella hapolla.

Vastaavat kaavan X mukaiset lähtöaineet, joissa A merkitsee suoraa sidosta ja B merkitsee alempialkyleeniä, voidaan valmistaa hydraamalla vastaavat kaavan X mukaiset yhdisteet, joissa B merkitsee alempialkenyleeniä.

Kaavan XI ja XIV mukaiset lähtöaineet tai niiden esiasteet, joissa Y on CO ja Z merkitsee etyleeniä tai 1,3-pro-

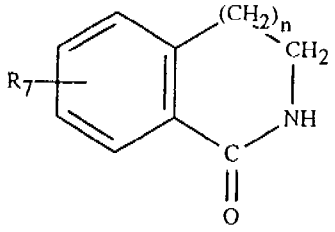
pyleeniä, joka on mahdollisesti substituoitu alempialkyylillä, ovat joko tunnettuja tai ne voidaan valmistaa alalla tunnetuilla menetelmillä, esim. laajentamalla vastaavan indanonin tai tetralonin rengas laktaamiksi.

Esimerkiksi Schmidt-reaktio, esim. natriumatsidilla metaanisulfonihapossa kaavan XV



(XV)

mukaisessa ketonissa, jossa R_7 merkitsee esim. haloa, alempialkoksia tai bentsyylioksia ja n on 1 tai 2, tuottaa kaavan XVI



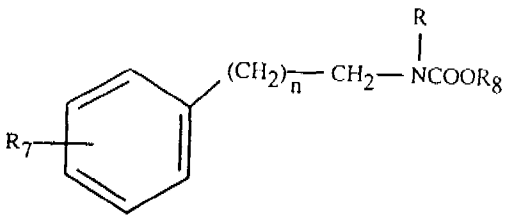
(XVI)

mukaisen yhdisteen, jossa symboleilla R_7 ja n on yllä kaavan XV mukaisille yhdisteille määritelty merkitys. Tämän jälkeen suoritettava N-substituutio vahvan emäksen, kuten natriumhydridin läsnäollessa yhdisteen R-OH reaktiivisella esteröidyllä johdannaisella ja tähteen R_7 merkitessä esim. alempialkoksia tai bentsyylioksia myöhemmin poistamalla suoja tähteeksi R_7, joka on hydroksi, tunnettujen menetelmien mukaisesti (esim. hydraus tai BBr_3) saa aikaan kaavan XI tai XIV mukaisen lähtöaineen, jossa Y on CO.

Kaavan XVI mukainen laktaami voidaan valmistaa myös kaavan XV mukaisen ketonin oksiimin Beckman-uudelleenjärjestelyn avulla esim. fosforipentoksidin ja metaanisulfonihapon läsnäollessa.

Kaavan XV mukaiset ketonit ovat alalla tunnettuja tai ne voidaan valmistaa alalla tunnetun metodologian mukaisesti, esim. syklisoimalla Friedel-Crafts:in mukaisesti sopivasti substituoitu fenyylialkaanihapon esim. fosforioksikloridin ja fosforipentoksidin seoksella.

Kaavan XVI mukaiset laktaamijohdannaiset ja niiden N-substituoidut johdannaiset, joissa n on nolla, 1 tai 2 ja R_7 merkitsee esim. haloa, alempialkoksia tai bentsyylioksia, voidaan valmistaa myös syklisoimalla vastaava kaavan XVII



(XVII)

mukainen uretaani, jossa tähteellä R on edellä mainittu merkitys, R_8 merkitsee esim. alempialkyyliä, n on nolla, 1 tai 2 ja R_7 on halo, alempialkoksi tai bentsyylioksi, joka sijaitsee etenkin meta-asemassa, käyttämällä Lewis-happoa, kuten polyfosforihappo/polyfosfaattiesteriä julkaisussa J. Het. Chem. 13. 1329 (1976) esitetyn metodologian mukaisesti. Lähtöuretaanit valmistetaan käsittelemällä sopiva R_7-substituoitu fenyyli-C_1-C_3-alkyyliamiini kloorimuurahaishapon alempialkyyliesterillä.

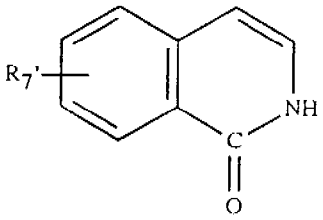
Eräässä toisessa menetelmässä kaavan XVI mukaisten laktaamivälituotteiden valmistamiseksi (joissa n on nolla, 1 tai 2) syklisoidaan sopivasti substituoitu orto- (amino-metyyli, amino-etyyli tai amino-propyyli)-bentsoehappojohdannainen, joka voidaan saada puolestaan pelkistämällä vastaava orto-(syano, syanometyyli tai syanoetyyli)-bentsoehappojohdannainen.

Eräässä menetelmässä kaavan XVI mukaisten laktaamien N-substituoitujen johdannaisten valmistamiseksi, joissa n on

nolla (isoindolonit, 1-okso-1,3-dihydrobentso[c]pyrrolit), käsitellään sopivasti substituoitu bentsamidi ensin alkyylilitiumreagenssilla, esim. n-butyylilitiumilla ja sitten kondensoidaan dimetyyliformamidilla, jolloin saadaan vastaavasti substituoitu 3-hydroksi-isoindoloni, joka pelkistetään esim. hydraamalla katalyyttisesti isoindoloniksi.

Kaavan XI ja XIV mukaiset lähtöaineet, joissa Y on CO ja Z merkitsee metyleeniä, voidaan valmistaa myös pelkistämällä selektiivisesti vastaavat ftaali-imidit alalla tunnetuissa olosuhteissa, kuten litiumaluminiumhydridillä tai hydraamalla katalyyttisesti.

Kaavan XI tai XIV mukaiset lähtöaineet, joissa Y on CO ja Z merkitsee vinyleeniä, voidaan valmistaa kuumentamalla vastaavasti substituoitu kinnamoyyliatsidi, esim. jodin läsnäollessa korkeassa lämpötilassa kiehuvassa liuottimessa, kuten diklooribentseenissä, jolloin saadaan vastaava kaavan XVIa



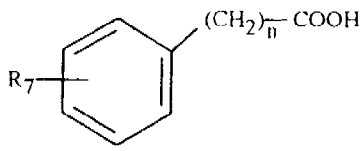
(XVIa)

mukainen substituoitu isokarbostyriilijohdannainen, jossa R_7' merkitsee haloa tai R_7' merkitsee esim. alempialkoksia tai bentsyylioksia, jolloin tällainen voidaan muuntaa kaavan XI mukaiseksi yhdisteeksi, jossa Z merkitsee vinyleeniä, A merkitsee happea ja Y on CO.

Lähtöaineet, joissa Y on SO_2, voidaan valmistaa alalla yleisesti tunnettujen menetelmien mukaisesti.

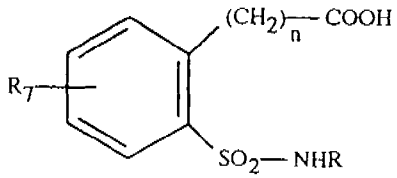
Esimerkiksi kaavan XI mukaiset yhdisteet, joissa Y on SO_2 ja Z on C_1-C_3-alkyleeni, voidaan valmistaa seuraavasti:

Kaavan XVIII



(XVIII)

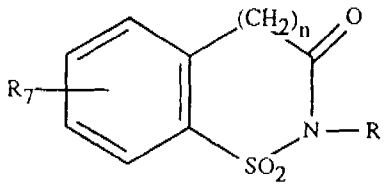
mukaisen yhdisteen esteri, jossa R_7 merkitsee esim. alempialkoksia tai bentsyylioksia, joka sijaitsee etenkin meta-asemassa ja n on 0, 1 tai 2, käsitellään kloorisulfonihapolla ja sitten ammoniakilla tai yhdisteellä RNH_2, jolloin saadaan kaavan XIX



(XIX)

mukaisen yhdisteen esteri.

Syklisointi emäksissä olosuhteissa vahvalla emäksellä, esim. natriummetoksidilla tolueenissa tuottaa kaavan XX



(XX)

mukaisen yhdisteen, jossa R_7 merkitsee alempialkoksia tai bentsyylioksia ja tähteellä R on yllä määritelty merkitys. Amidikarbonyylifunktio pelkistetään sitten diboraanilla ja muunnetaan vastaavaksi kaavan XI mukaiseksi fenoliksi, jossa A merkitsee happea.

Sopivat N-substituoidut välituotteet (joissa R merkitsee vetyä) voidaan muuntaa vastaaviksi N-subsituoiduiksi yh-

disteiksi käsittelemällä yhdisteen R-OH reaktiivisella esteröidyllä johdannaisella vahvan emäksen, kuten natriumhydridin läsnäollessa alalla hyvin tunnetun metodologian ja tässä esitetyn mukaisesti.

Alkoholit (ROH) ovat joko kirjallisuudesta tunnettuja tai ne voidaan valmistaa alalla tunnettujen menetelmien mukaisesti. Esimerkiksi sellaiset alkoholit, joissa R merkitsee biaryyli-alempialkyyliä, voidaan valmistaa pelkistämällä vastaavat karboksyylihapot tai -esterit. Hapot tai esterit voidaan puolestaan valmistaa esim. mahdollisesti substituoidun fenoliboorihapon ja esim. halo- tai (alkyyli tai aryyli)-sulfonyylioksi-substituoidun bentseeni- tai fenyylialkaanihappoesterin ristiliitäntäreaktiolla alalla tunnetuissa olosuhteissa.

Yllä mainitut kemialliset reaktiot suoritetaan vakiomenetelmien mukaisesti laimentimen, etenkin sellaisten, jotka ovat inerttejä reagenssien suhteen ja näiden liuottimia, katalysaattoreiden, kondensaatio- tai vast. muiden mainittujen aineiden läsnäollessa tai puuttuessa ja/tai inerteissä atmosfääreissä, alhaisissa lämpötiloissa, huoneen lämpötilassa tai korotetuissa lämpötiloissa (edullisesti käytettyjen liuottimien kiehumispisteessä tai lähellä niiden kiehumispistettä) ja atmosfäärisessä tai superatmosfäärisessä paineessa. Edullisia liuottimia, katalysaattoreita ja reaktio-olosuhteita on esitetty oheisissa havainnollistavissa esimerkeissä.

Keksintö käsittää edelleen menetelmien muunnelmat, joissa jossakin vaiheessa saatava välituote käytetään lähtöaineena ja suoritetaan jäljellä olevat vaiheet tai menetelmä katkaistaan jossakin sen vaiheessa tai joissa lähtöaineet muodostetaan reaktio-olosuhteissa tai joissa reaktiokomponentit käytetään niiden sulojen ja optisesti puhtaiden antipodien muodossa.

Edullisesti reaktioissa käytetään niitä lähtöaineita, jotka johtavat yllä edullisiksi esitettyihin yhdisteisiin.

Keksinnön mukaiset yhdisteet voidaan muuttaa myös toisiinsa yleisesti sinänsä tunnettujen menetelmien mukaisesti ja/tai tässä esitetyllä tavalla.

Esimerkiksi kaavan I mukaiset yhdisteet, joissa X merkitsee happea ja joissa R_1 merkitsee asyyliä, voidaan muuntaa vastaaviksi yhdisteiksi, joissa X merkitsee rikkiä, saattamalla reagoimaan esim. Lawesson'in reagenssin kanssa. Kaavan I mukaiset yhdisteet, esim. sellaiset, joissa B merkitsee alkenyleeniä tai Z merkitsee vinyleeniä, voidaan muuntaa vastaaviksi kaavan I mukaisiksi yhdisteiksi, joissa B merkitsee alkyleeniä tai Z merkitsee etyleeniä, hydraamalla kaksoissidos käyttämällä katalysaattorina esim. palladium-hiiltä.

Kaavan I mukaiset yhdisteet, joissa R_1 merkitsee vetyä, voidaan muuntaa vastaaviksi yhdisteiksi, joissa R_1 merkitsee asyyliä, käsittelemällä sopivalla asylointiaineella, esim. asyylihalidilla, esimerkiksi asetyylikloridilla.

Toisaalta kaavan I mukaiset yhdisteet, joissa R_1 merkitsee asyyliä, voidaan hydrolysoida vastaaviksi yhdisteiksi, joissa R_1 merkitsee vetyä, esim. vesipitoisella emäksellä, kuten litiumhydroksidilla tai natriumhydroksidilla.

Keksintö koskee myös uusia lähtöaineita ja menetelmiä niiden valmistamiseksi.

Riippuen lähtöaineiden ja menetelmien valinnasta uudet yhdisteet voidaan saada jonkin mahdollisen isomeerin tai niiden seosten, esimerkiksi optisten isomeerien (antipodien), rasemaattien tai niiden seosten muodossa. Edellä mainitut mahdolliset isomeerit tai niiden seokset kuuluvat myös tämän keksinnön piiriin.

Isomeerien saatavat seokset voidaan erottaa aineosien fysikaalis-kemiallisten erojen perusteella puhtaiksi isomeereiksi, diastereoisomeereiksi, rasemaateiksi, esim. kromatografoimalla ja/tai jakokiteyttämällä.

Lopputuotteiden tai välituotteiden mahdolliset saatavat rasemaatit voidaan erottaa optisiksi antipodeiksi tunnetuilla menetelmillä, esim. erottamalla niiden diastereoisomeeriset suolat, jotka saadaan optisesti aktiivisen hapon tai emäksen kanssa, ja vapauttamalla optisesti aktiivinen hapan tai emäksinen yhdiste. Hydroksaamihapot (joissa R_1 merkitsee vetyä) voidaan siten erottaa niiden optisiksi antipodeiksi esim. jakokiteyttämällä d- tai l-(alfa-metyylibentsyyliamiini, kinkonidiini, kinkoniini, kiniini, kinidiini, efedriini, dehydroabietyyliamiini, brusiini tai strykniini)-suolat.

Lopuksi keksinnön mukaiset happamat yhdisteet saadaan joko vapaassa muodossa tai niiden suolana.

Keksinnön mukaiset happamat yhdisteet voidaan muuntaa suoloiksi farmaseuttisesti hyväksyttävillä emäksillä, esim. vesipitoisella alkalimetallihydroksidilla, edullisesti eetterisen tai alkoholisen liuottimen, kuten alempialkanolin läsnäollessa. Viimeksi mainitun liuoksista suolat voidaan saostaa eettereillä, esim. dietyyleetterillä. Saadut suolat voidaan muuntaa vapaiksi yhdisteiksi käsittelemällä hapoilla. Näitä tai muita suoloja voidaan käyttää myös saatujen yhdisteiden puhdistamiseksi.

Keksinnön mukaiset, emäksisiä ryhmiä sisältävät yhdisteet voidaan muuntaa happoadditiosuoloiksi, etenkin farmaseuttisesti hyväksyttäviksi suoloiksi. Nämä muodostetaan esimerkiksi epäorgaanisten happojen, kuten mineraalihappojen, esimerkiksi rikkihapon, fosfori- tai halogeenivetyhapon tai orgaanisten karboksyylihappojen, kuten (C_1-C_4-alkaani-

karboksyylihappojen kanssa, jotka ovat esimerkiksi substituoimattomia tai substituoituja halogeenilla, esimerkiksi etikkahapon, kuten tyydyttyneiden tai tyydyttymättömien dikarboksyylihappojen, esimerkiksi oksaali-, meripihka-, maleiini- tai fumaarihapon, kuten hydroksikarboksyylihappojen, esimerkiksi glykoli-, maito-, omena-, viini- tai sitruunahapon, kuten aminohappojen, esimerkiksi asparagiini- tai glutamiinihapon, tai orgaanisten sulfonihappojen, kuten (C_1-C_4-)alkaani- tai aryylisulfonihappojen kanssa, jotka ovat substituoimattomia tai substituoituja esimerkiksi halogeenilla, esimerkiksi metaanisulfonihapon kanssa. Edullisia ovat suolat, jotka on muodostettu kloorivetyhapon, metaanisulfonihapon ja maleiinihapon kanssa.

Johtuen vapaiden yhdisteiden ja suolojensa muodossa esiintyvien yhdisteiden läheisestä suhteesta tässä yhteydessä viitattaessa yhdisteeseen tarkoitetaan myös vastaavaa suolaa, edellyttäen, että tällainen on mahdollista tai tarkoituksenmukaista vallitsevissa olosuhteissa.

Yhdisteet, mukaanlukien niiden suolat, voidaan saada myös niiden hydraattien muodossa tai ne voivat sisältää muita, niiden kiteyttämiseksi käytettyjä liuottimia.

Keksinnön mukaiset farmaseuttiset koostumukset on tarkoitettu enteraaliseen, kuten oraaliseen tai rektaaliseen, transdermaaliseen ja parenteraaliseen käyttöön nisäkkäille, mukaanlukien ihmiselle, lipoksigenaasin, etenkin 5-lipoksigenaasin inhiboimiseksi ja siihen reagoivien sairauksien hoitamiseksi ja ne käsittävät vaikuttavan määrän keksinnön mukaista farmakologisesti aktiivista yhdistettä yksinään tai yhdessä yhden tai useamman farmaseuttisesti hyväksyttävän kantoaineen kanssa.

Keksinnön mukaisia farmakologisesti aktiivisia yhdisteitä voidaan käyttää farmaseuttisten koostumusten valmistami-

seksi, jotka sisältävät vaikuttavan määrän niitä yhdessä tai sekoitettuna joko enteraaliseen tai parenteraaliseen käyttöön sopivien täyteaineiden tai kantoaineiden kanssa. Edullisia ovat tabletit ja gelatiinikapselit, jotka käsittävät aktiivisen aineosan yhdessä a) laimentimien, esim. laktoosin, dekstroosin, sukroosin, mannitolin, sorbitolin, selluloosan ja/tai glysiinin, b) voiteluaineiden, esim. piihapon, talkin, stearii nihapon, sen magnesium- tai kalsiumsuolan ja/tai polyetyleeniglykolin kanssa. Tabletit voivat sisältää myös c) sideaineita, esim. magnesiumalumiiniumsilikaattia, tärkkelystahnaa, gelatiinia, traganttia, metyyliselluloosaa, natriumkarboksimetyyliselluloosaa ja/tai polyvinyylipyrrolidonia, haluttaessa d) hajotusaineita, esim. tärkkelyksiä, agaria, algiinihappoa tai sen natriumsuolaa, tai kuohuseoksia ja/tai e) absorbentteja, väriaineita, makuaineita ja makeuttimia. Injektoitavat koostumukset ovat edullisesti isotonisia vesiliuoksia tai -suspensioita, ja suppositoriot valmistetaan edullisesti rasvaemulsioista tai -suspensioista. Nämä koostumukset voivat olla steriloituja ja/tai sisältää apuaineita, kuten säilöntä-, stabilointi-, kostutus- tai emulgointiaineita, liukoiseksi tekeviä aineita, suoloja osmoottisen paineen säätämiseksi ja/tai puskureita. Lisäksi ne voivat sisältää myös muita terapeuttisesti arvokkaita aineita. Nämä koostumukset valmistetaan tavanomaisten sekoitus-, granulointi- tai vast. päällystysmenetelmien mukaisesti ja ne sisältävät n. 0,1 - 75 %, edullisesti n. 1 - 50 % aktiivista aineosaa.

Transdermaaliseen käyttöön sopivat valmisteet sisältävät vaikuttavan määrän keksinnön mukaista yhdistettä kantoaineen kanssa. Edullisia kantoaineita ovat absorboivat farmakologisesti hyväksyttävät liuottimet kulun edistämiseksi potilaan ihon läpi. Luonteenomaisesti transdermaaliset laitteet ovat siteen muodossa, joka käsittää taustaelimen, säiliön, joka sisältää yhdisteen mahdollisesti kantoainei-

den kanssa, mahdollisesti nopeutta säätävän sulun yhdisteen jakelemiseksi potilaan ihoon säädetyllä ja ennalta määrätyllä nopeudella pitkähkön aikajakson kuluessa ja elimen laitteen kiinnittämiseksi ihoon.

Farmaseuttiset valmisteet sisältävät tehokkaan lipoksigenaasia inhiboivan määrän yllä määriteltyä keksinnön mukaista yhdistettä joko yksinään tai yhdessä jonkin toisen terapeuttisen aineen kanssa, joka on esim. anti-inflammatorinen aine, jolla on syklo-oksigenaasia inhiboiva aktiivisuus, leukotrieenireseptoriantagonisti, tromboksaanisyntetaasi-inhibiittori, tromboksaanireseptoriantagonisti, antihistamiini, verihiutaleita aktivoivan tekijän (PAF) antagonisti ja serotoniinireseptoriantagonisti, jokaista alalla esitettynä vaikuttavana terapeuttisena annoksena. Tällaiset terapeuttiset aineet ovat alalla hyvin tunnettuja.

Esimerkkeinä anti-inflammatorisista aineista, joilla on syklo-oksigenaasia inhiboiva aktiivisuus, mainittakoon diklofenaakki, naprokseeni, ibuprofeeni ja vastaavat.

Esimerkkeinä leukotrieeniantagonisteista mainittakoon LY-223982, SC-41930, ICI-204219, L-660771 ja vastaavat.

Esimerkkeinä tromboksaanisyntetaasi-inhibiittoreista mainittakoon otsagreeli (OKY-046), pirmagreeli (CGS 13080), CGS 12970, CGS 15435 ja vastaavat.

Esimerkkeinä tromboksaanireseptoriantagonisteista mainittakoon sulotrobaani, ICI-192605, GR-32191, SQ-30741, L-655240 ja vastaavat.

Esimerkkeinä yhdistetyistä tromboksaanisyntetaasi-inhibiittoreista/tromboksaanireseptoriantagonisteista mainittakoon CGS 22652 (US-patentti 5,025,025) ja vastaavat.

Esimerkkeinä antihistamiiniaineista mainittakoon astemitsoli, loratidiini, terfanidiini, kloorifeniramiini ja vastaavat.

Esimerkkeinä verihiutaleita aktivoivan tekijän antagonisteista mainittakoon BN-52063, WEB-2086, CV-3988, RP-48740, L-652731 ja vastaavat.

Esimerkkeinä serotoniiniantagonisteista mainittakoon ketaaniseriini, kinaaniseriini, irindaloni ja vastaavat.

Yhdessä toisen aktiivisen aineosan kanssa keksinnön mukaista yhdistettä voidaan antaa joko samanaikaisesti toisen aktiivisen aineosan kanssa, sitä ennen tai sen jälkeen, joko erikseen samalla tai eri antotavalla tai yhdessä samassa farmaseuttisessa valmisteessa.

Keksintö koskee edelleen erityisesti menetelmää 5-lipoksigenaasiaktiivisuuden inhiboimiseksi nisäkkäissä, mukaanlukien ihmisessä, ja siihen reagoivien sairauksien ja tilojen, etenkin inflammatoristen ja allergisten tilojen hoitamiseksi, jossa menetelmässä annetaan tätä tarvitsevalla nisäkkäälle vaikuttava lipoksigenaasia inhiboiva määrä keksinnön mukaista yhdistettä tai farmaseuttista koostumusta, joka sisältää tätä yhdistettä yhdessä yhden tai useamman farmaseuttisesti hyväksyttävän kantoaineen kanssa.

Lipoksigenaasi-inhibiitioon reagoivia tiloja ja sairauksia ovat:

a) allergiset tilat, kuten heinänuha (allerginen riniitti), ihoallergiat, allergiset suolisairaudet (mukaanluk. vatsasairaus), allergiset silmätilat, kuten allerginen konjuktiviitti,

b) inflammatoriset tilat, kuten inflammatorinen suolisairaus, ärtynyt suolisyndrooma, limaeritteinen koliitti, ulkeratiivinen koliitti, Crohn'in tauti, gastriitti, esofagiitti, hepatiitti,

c) kardiovaskulaariset tilat, kuten myokardiaalinen iskemia, serebraalinen iskeamia, ateroskleroosi, angina ja renaalinen iskemia,

d) pulmonaariset tilat, kuten ulkosyntyinen ja sisäsyntyinen astma, bronkiitti, kystinen fibroosi,

e) artriittiset tilat, kuten reumaattinen niveltulehdus, selkärankareuma, kihtiartriitti, osteoartriitti ja vastaavat,

f) ihon sairaudet, kuten psoriaasi, ihottuma ja dermatiitti,

g) multippeli skleroosi, erilaista alkuperää olevat arteriosklerooosit ja shokki, kuten endotoksiinishokki, ja

h) tuumorimetastaasit.

Annettava aktiivisen yhdisteen annostus riippuu lämminverisen (nisäkkään) lajista, painosta, iästä ja yksilöllisestä tilasta ja antotavasta. N. 50 - 70 kg painavalle nisäkkäälle oraaliseen käyttöön tarkoitettu yksikköannostus voi sisältää n. 10 - 200 mg aktiivista aineosaa.

Seuraavat esimerkit havainnollistavat keksintöä eikä niiden tarkoituksena ole rajoittaa sitä. Lämpötilat on esitetty celsius-asteina. Mikäli toisin ei ole mainittu, kaikki haihdutukset suoritetaan alennetussa paineessa, edullisesti n. 15 - 100 mm Hg:n paineissa. Lopullisten tuotteiden, välituotteiden ja lähtöaineiden rakenne on

varmistettu vakioilla analyyttisillä menetelmillä, esim. mikroanalyysillä ja spektroskopisilla ominaisuuksilla (esim. MS, IR, NMR). Käytetyt lyhennykset ovat alalla tavanomaisia.

Esimerkki 1

(a) Sekoitettuun liuokseen, jossa on 2-[3-(4-fluorifenyyli)-propyyli]-6-[2-(N-hydroksiamino)-etoksi]-1-okso-1,2,3,4-tetrahydroisokinoliinia (3,0 g, 8,4 mmoolia) dioksaanissa (100 ml), lisätään trimetyylisilyyli-isosyanaattia (1,06 g, 9,2 mmoolia). Reaktioseosta sekoitetaan huoneen lämpötilassa 24 tunnin ajan ja sitten se kaadetaan H_2O:hon (350 ml). Saatava suspensio uutetaan EtOAc:llä (1 x 500 ml) ja orgaaninen faasi pestään 2 M HCl:llä (1 x 250 ml), H_2O:lla (5 x 500 ml), kyllästetyllä NaCl-liuoksella (21 x 500 ml), kuivatetaan $MgSO_4$:n päällä ja konsentroidaan tyhjössä. Saatava aine trituroidaan heksaaneilla ja kiteytetään uudelleen EtOAc:stä, jolloin saadaan 2-[3-(4-fluorifenyyli)-propyyli]-6-[2-(N-aminokarbonyyli-N-hydroksiamino)etoksi]-1-okso-1,2,3,4-tetrahydroisokinoliini, sp. 138 - 140°C.

Lähtöaine valmistetaan seuraavasti:

5-metoksi-indanoni 1 (30 g, 185 mmoolia) liuotetaan CH_3SO_3H:hon (96 ml) ja CH_2Cl_2:een (100 ml), sitten lisätään NaN_3:a (24 g, 370 mmoolia) annoksittain 1/2 tunnin kuluessa. 2 tunnin kuluttua reaktioseos jäähdytetään 0°:seen ja sitten se neutraloidaan 5 N NaOH-liuoksella (200 ml) ja kyllästetyllä $NaHCO_3$-liuoksella. Saatava seos uutetaan EtOAc:llä (3 x 200 ml). Yhdistetyt orgaaniset faasit pestään kyllästetyllä NaCl-liuoksella (3 x 200 ml), kuivatetaan Na_2SO_4:n päällä ja konsentroidaan tyhjössä. Saatava ruskea kiintoaine pestään heksaaneilla (2 x 100 ml), jolloin saadaan 6-metoksi-1-okso-1,2,3,4-tetrahydroisokinoliini nahanruskeana kiintoaineena, sp. 128 - 130°.

Liuokseen, jossa on 6-metoksi-1-okso-1,2,3,4-tetrahydroisokinoliinia (31,3 g, 177 mmoolia) CH_2Cl_2:ssa (300 ml), lisätään -78°C:ssa BBr_3:a (33,4 ml, 353 mmoolia). Reaktioseoksen annetaan lämmetä ympäristön lämpötilaan ja sitä sekoitetaan 12 tunnin ajan. Tämän jälkeen reaktioseos jäähdytetään 0°:seen ja sitten se neutraloidaan 5 N NaOH-(150 ml) liuoksella ja kyllästetyllä $NaHCO_3$-liuoksella. Saatava sakka uutetaan kuumalla asetonilla (4 x 500 ml) ja yhdistetyt orgaaniset aineet konsentroidaan tyhjössä, jolloin saadaan 6-hydroksi-1-okso-1,2,3,4-tetrahydroisokinoliini.

Liuokseen, jossa on 6-hydroksi-1-okso-1,2,3,4-tetrahydroisokinoliinia (23,8 g, 146 mmoolia) asetonissa (350 ml), lisätään K_2CO_3:a (34,6 g, 219 mmoolia) ja allyylibromidia (19,3 g, 161 mmoolia). Reaktioseosta kuumennetaan sitten palautusjäähdyttäen 24 tunnin ajan. Tämän jälkeen liuos suodatetaan ja sitten se konsentroidaan tyhjössä. Saatava seos pestään heksaaneilla (1 x 200 ml) ja Et_2O:lla (1 x 100 ml), jolloin saadaan 6-allyylioksi-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-1-oni nahanruskeana kiintoaineena, sp. 105 - 107°.

Liuokseen, jossa on 6-allyylioksi-1-okso-1,2,3,4-tetrahydroisokinoliinia (10,6 g, 52 mmoolia) ja 1-bromi-3-(4-fluorifenyyli)-propaania (17 g, 78 mmoolia) ja KI:tä (430 mg, 2,6 mmoolia) dimetyyliformamidissa (DMF) (125 ml), lisätään NaH:ta (3,1 g, 78 mmoolia). 4 tunnin kuluttua reaktioseos kaadetaan H_2O:hon (500 ml) ja saatava suspensio uutetaan EtOAc:llä (3 x 300 ml). Yhdistetyt orgaaniset uutteet pestään H_2O:lla (5 x 200 ml), kyllästetyllä NaCl-liuoksella (2 x 200 ml), kuivatetaan $MgSO_4$:n päällä ja konsentroidaan tyhjössä. Jäännös kromatografoidaan (piihappogeeli, 1:1 EtOAc/heksaani), jolloin saadaan 2-[3-(4-fluorifenyyli)-propyyli]-6-allyylioksi-1-okso-1,2,3,4-tetrahydroisokinoliini ruskeana öljynä.

2-[3-(4-fluorifenyyli)-propyyli]-6-allyylioksi-1-okso-1,2,3,4-tetrahydroisokinoliini (3,24 g, 9,5 mmoolia) liuotetaan CH_2Cl_2/MeOH-seokseen (1:1, 200 ml), liuos jäähdytetään -78°:seen ja otsonia kuplitetaan reaktiopullon läpi, kunnes ylimäärä osoitetaan tummansinisen värin pysyvyydellä. Sitten kuplitetaan typpeä seoksen läpi ylimääräotsonin poistamiseksi. Reaktioon lisätään dimetyylisulfidia (1,77 g, 28,5 mmoolia) ja saatavan liuoksen annetaan lämmetä huoneen lämpötilaan. Liuotin poistetaan tyhjössä ja saatava α-[2-[3-(4-fluorifenyyli)-propyyli]-1-okso-1,2,3,4-tetrahydroisonolin-6-yylioksi]-asetaldehydi käytetään ilman lisäpuhdistusta seuraavassa vaiheessa.

Liuokseen, jossa on aldehydiä (n. 9,5 mmoolia) ja $NH_2OH \bullet HCl$:ää (0,79 g, 11,4 mmoolia) EtOH:ssa (100 ml), lisätään pyridiiniä (50 ml). Saatavaa seosta sekoitetaan huoneen lämpötilassa 24 tunnin ajan. Tämän jälkeen reaktio kaadetaan H_2O:hon (500 ml) ja vesifaasi uutetaan EtOAc:llä (1 x 500 ml). Orgaaninen faasi pestään 2 N HCl:llä (3 x 500 ml), H_2O:lla (1 x 500 ml), kyllästetyllä $NaHCO_3$-liuoksella (1 x 500 ml), kyllästetyllä NaCl-liuoksella (2 x 500 ml), kuivatetaan $MgSO_4$:n päällä ja liuos konsentroidaan tyhjössä. Saatava oksiimi käytetään ilman lisäpuhdistusta seuraavaan reaktioon.

Liuokseen, jossa on oksiimia (3,13 g, 8,8 mmoolia) jää-AcOH:ssa (10 ml) ja CH_2Cl_2:ssa (20 ml), lisätään 0°:ssa $NaCNBH_3$:a (0,66 g, 10,6 mmoolia). Jäähdytyshaude poistetaan ja reaktioseosta sekoitetaan 10 minuutin ajan. Tämän jälkeen liuos jäähdytetään uudelleen 0°:seen ja sitten se neutraloidaan 5 N NaOH- ja kyllästetyllä $NaHCO_3$-liuoksella. Saatava suspensio uutetaan sitten EtOAc:llä (1 x 500 ml). Orgaaninen faasi pestään kyllästetyllä $NaHCO_3$-liuoksella (2 x 250 ml), kyllästetyllä NaCl-liuoksella (2 x 500 ml), kuivatetaan $MgSO_4$:n päällä ja konsentroidaan tyhjössä. Saatava 2-[3-(4-fluorifenyyli)-propyyli]-6-[2-

(N-hydroksiamino)etoksi]-1-okso-1,2,3,4-tetrahydroisokinoliini käytetään ilman lisäpuhdistusta.

Samalla tavalla valmistetaan:

(b) 2-bentsyyli-6-[2-(N-aminokarbonyyli-N-hydroksiamino)-etoksi]-1-okso-1,2,3,4-tetrahydroisokinoliini, sp. 130 - 131°,

(c) 2-(4-fluoribentsyyli)-6-[2-(N-aminokarbonyyli-N-hydroksiamino)etoksi]-1-okso-1,2,3,4-tetrahydroisokinoliini, sp. 138 - 140°,

(d) 2-(3-fluoribentsyyli)-6-[2-(N-aminokarbonyyli-N-hydroksiamino)etoksi]-1-okso-1,2,3,4-tetrahydroisokinoliini, sp. 123 - 124°,

(e) 2-sykloheksyylimetyyli-6-[2-(N-aminokarbonyyli-N-hydroksiamino)etoksi]-1-okso-1,2,3,4-tetrahydroisokinoliini, sp. 182 - 183°,

(f) 2-(3-fenyylipropyyli)-6-[2-(N-aminokarbonyyli-N-hydroksiamino)etoksi]-1-okso-1,2,3,4-tetrahydroisokinoliini, sp. 138 - 139°,

(g) 2-(3-sykloheksyylipropyyli)-6-[2-(N-aminokarbonyyli-N-hydroksiamino)etoksi]-1-okso-1,2,3,4-tetrahydroisokinoliini, sp. 140 - 142°,

(h) 2-[3-(3-fluorifenyyli)-propyyli]-6-[2-(N-aminokarbonyyli-N-hydroksiamino)etoksi]-1-okso-1,2,3,4-tetrahydroisokinoliini, sp. 123 - 128°,

(i) 2-[3-(2-fluorifenyyli)-propyyli]-6-[2-(N-aminokarbonyyli-N-hydroksiamino)etoksi]-1-okso-1,2,3,4-tetrahydroisokinoliini, sp. 141 - 145°,

(j) 2-[3-(4-kloorifenyyli)-propyyli]-6-[2-(N-aminokarbonyyli-N-hydroksiamino)etoksi]-1-okso-1,2,3,4-tetrahydroisokinoliini, sp. 157 - 158°,

(k) 2-[3-(3-kloorifenyyli)-propyyli]-6-[2-(N-aminokarbonyyli-N-hydroksiamino)etoksi]-1-okso-1,2,3,4-tetrahydroisokinoliini, sp. 85 - 87°,

(l) 2-[3-(4-metoksifenyyli)-propyyli]-6-[2-(N-aminokarbonyyli-N-hydroksiamino)etoksi]-1-okso-1,2,3,4-tetrahydroisokinoliini, sp. 130 - 134°,

(m) 2-[3-(3-metoksifenyyli)-propyyli]-6-[2-(N-aminokarbonyyli-N-hydroksiamino)etoksi]-1-okso-1,2,3,4-tetrahydroisokinoliini, sp. 135 - 137°,

(n) 2-[3-(2-metoksifenyyli)-propyyli]-6-[2-(N-aminokarbonyyli-N-hydroksiamino)etoksi]-1-okso-1,2,3,4-tetrahydroisokinoliini, sp. 135 - 137°,

(o) 2-[3-(4-tolyyli)-propyyli]-6-[2-(N-aminokarbonyyli-N-hydroksiamino)etoksi]-1-okso-1,2,3,4-tetrahydroisokinoliini, sp. 142 - 146°,

(p) 2-[3-(4-isopropyylifenyyli)-propyyli]-6-[2-(N-aminokarbonyyli-N-hydroksiamino)etoksi]-1-okso-1,2,3,4-tetrahydroisokinoliini, sp. 142 - 146°,

(q) 2-(2-fenoksietyyli)-6-[2-(N-aminokarbonyyli-N-hydroksiamino)etoksi]-1-okso-1,2,3,4-tetrahydroisokinoliini, sp. 158 - 159°,

(r) 2-[(2-metoksifenyyli)-etyyli]-6-[2-(N-aminokarbonyyli-N-hydroksiamino)etoksi]-1-okso-1,2,3,4-tetrahydroisokinoliini, sp. 153 - 154°,

(s) 2-(4-fenyylibutyyli)-6-[2-(N-aminokarbonyyli-N-hydroksiamino)etoksi]-1-okso-1,2,3,4-tetrahydroisokinoliini, sp. 46 - 50°,

(t) 2-[4-(4-fluorifenyyli)-butyyli]-6-[2-(N-aminokarbonyyli-N-hydroksiamino)etoksi]-1-okso-1,2,3,4-tetrahydroisokinoliini, sp. 156 - 159°,

(u) 2-(3-fenoksipropyyli)-6-[2-(N-aminokarbonyyli-N-hydroksiamino)etoksi]-1-okso-1,2,3,4-tetrahydroisokinoliini, sp. 166 - 169°,

(v) 2-(5-fenyylipentyyli)-6-[2-(N-aminokarbonyyli-N-hydroksiamino)etoksi]-1-okso-1,2,3,4-tetrahydroisokinoliini, sp. 122 - 128°,

(w) 2-[3-(3-bromifenyyli)-propyyli]-6-[2-(N-aminokarbonyyli-N-hydroksiamino)etoksi]-1-okso-1,2,3,4-tetrahydroisokinoliini, sp. 95 - 97°,

(x) 2-[3-(3,4-difluorifenyyli)-propyyli]-6-[2-(N-aminokarbonyyli-N-hydroksi)amino-etoksi]-1-okso-1,2,3,4-tetrahydroisokinoliini, sp. 133 - 135°,

(y) 2-[3-(3,5-difluorifenyyli)-propyyli]-6-[2-(N-aminokarbonyyli-N-hydroksiamino)etoksi]-1-okso-1,2,3,4-tetrahydroisokinoliini, sp. 90 - 92°,

(z) 2-(4-fenoksibentsyyli)-6-[2-(N-aminokarbonyyli-N-hydroksiamino)etoksi]-1-okso-1,2,3,4-tetrahydroisokinoliini, sp. 155 - 157°,

(aa) 2-[2-(4-fluorifenoksi)-etyyli]-6-[2-(N-aminokarbonyyli-N-hydroksiamino)etoksi]-1-okso-1,2,3,4-tetrahydroisokinoliini, sp. 157 - 158°,

(bb) 2-(3-fenyylipropyyli)-7-[2-(N-aminokarbonyyli-N-hydroksiamino)etoksi]-1-okso-1,2,3,4-tetrahydroisokinoliini, sp. 109 - 110° käyttämällä lähtöaineena 6-metoksi-1-indanonia,

(cc) 2-(3-fenoksibentsyyli)-6-[2-(N-aminokarbonyyli-N-hydroksiamino)etoksi]-1-okso-1,2,3,4-tetrahydroisokinoliini, sp. 141 - 142°,

(dd) 2-[3-(3-pyridyyli)propyyli]-6-[2-(N-aminokarbonyyli-N-hydroksiamino)-etoksi]-1-okso-1,2,3,4-tetrahydroisokinoliini, sp. 146 - 147°, haj.,

(ee) 2-[3-fenyyli-2-propen-1-yyli]-6-[2-(N-aminokarbonyyli-N-hydroksiamino)-etoksi]-1-okso-1,2,3,4-tetrahydroisokinoliini, sp. 133 - 134°,

(ff) 2-(2-kinolyylimetyyli)-6-[2-(N-aminokarbonyyli-N-hydroksiamino)-etoksi]-1-okso-1,2,3,4-tetrahydroisokinoliini, sp. 172 - 173°, hydrokloridisuola, sp. 189 - 191°, hemifumaraattisuola, sp. 155 - 157°,

(gg) 2-[2-(3-pyridyylioksi)-etyyli]-6-[2-(N-aminokarbonyyli-N-hydroksiamino)etoksi]-1-okso-1,2,3,4-tetrahydroisokinoliini, sp. 150 - 152°,

(hh) 2-[3-(4-fluorifenoksi)-bentsyyli]-6-[2-(N-aminokarbonyyli-N-hydroksiamino)etoksi]-1-okso-1,2,3,4-tetrahydroisokinoliini, sp. 128 - 130°,

(ii) 2-[4-(4-fluorifenoksi)-bentsyyli]-6-[2-(N-aminokarbonyyli-N-hydroksiamino)etoksi]-1-okso-1,2,3,4-tetrahydroisokinoliini, sp. 154 - 155°,

(jj) 2-[3-[3-(4-fluorifenoksi)fenyyli]propyyli]-6-[2-(N-aminokarbonyyli-N-hydroksiamino)etoksi]-1-okso-1,2,3,4-tetrahydroisokinoliini, sp. 52 - 56°,

(kk) 2-[3-[4-(4-fluorifenoksi)fenyyli]-propyyli]-6-[2-(N-aminokarbonyyli-N-hydroksiamino)-etoksi]-1-okso-1,2,3,4-tetrahydroisokinoliini, sp. 164 - 167°,

(ll) 2-(2-naftyylimetyyli)-6-[2-(N-aminokarbonyyli-N-hydroksiamino)etoksi]-1-okso-1,2,3,4-tetrahydroisokinoliini, sp. 148 - 150°,

(mm) 2-(4-bifenylyylimetyyli)-6-[2-(N-aminokarbonyyli-N-hydroksiamino)etoksi]-1-okso-1,2,3,4-tetrahydroisokinoliini, sp. 165 - 166°,

(nn) 2-[2-fenyylisyklopropyylimetyyli]-6-[2-(N-aminokarbonyyli-N-hydroksiamino)etoksi]-1-okso-1,2,3,4-tetrahydroisokinoliini.

Esimerkki 2

(a) Esimerkissä 1 esitetyn menetelmän mukaisesti 2-(3-fenyylipropyyli)-6-[3-(N-hydroksiamino)-1-propen-1-yyli]-1-okso-1,2,3,4-tetrahydroisokinoliini muunnetaan 2-(3-fenyylipropyyli)-6-[3-(N-aminokarbonyyli-N-hydroksiamino)-1-propen-1-yyli]-1-okso-1,2,3,4-tetrahydroisokinoliiniksi, sp. 131 - 133°.

Lähtöaine valmistetaan seuraavasti:

Liuos, jossa on m-bromifenetyyliamiinia (6,71 g, 33,55 mmoolia) ja Et_3N:ää (7 ml, 50,32 mmoolia) CH_2Cl_2:ssa (100 ml), jäähdytetään 0°:seen ja sitten lisätään etyylikloroformiaattia (4 ml, 50,32 mmoolia). Lisäyksen päätyttyä saatavan seoksen annetaan lämmetä huoneen lämpötilaan ja liuotin poistetaan tyhjössä. Jäännös liuotetaan sitten EtOAc:hen (200 ml) ja orgaaninen faasi pestään 2N HCl:llä (1 x 250 ml), H_2O:lla (1 x 200 ml), kyllästetyllä $NaHCO_3$-liuoksella (1 x 200 ml), kyllästetyllä NaCl-liuoksella (1

x 200 ml), kuivatetaan $MgSO_4$:n päällä ja konsentroidaan tyhjössä, jolloin saadaan N-etoksikarbonyyli-m-bromifenetyyliamiini.

Suspensiota, jossa on N-etoksikarbonyyli-m-bromifenetyyliamiinia (6,87 g, 25,25 mmoolia) polyfosforihapossa (50 ml), kuumennetaan palautusjäähdyttäen 5 minuutin ajan. Kun seos jäähtyy, lisätään H_2O:ta ja saatava liuos uutetaan EtOAc:llä (1 x 300 ml). Orgaaninen faasi kuivatetaan ja konsentroidaan tyhjössä ja jäännös kromatografoidaan (piihappogeeli, EtOAc), jolloin saadaan 6-bromi-1-okso-1,2,3,4-tetrahydroisokinoliini.

Liuokseen, jossa on 6-bromi-1-okso-1,2,3,4-tetrahydroisokinoliinia (2,82 g, 12,5 mmoolia) DMF:ssä (80 ml), lisätään 1-bromi-3-fenyylipropaania (2,89 ml, 18,75 mmoolia), KI:tä (200 mg, 1,25 mmoolia) ja NaH:ta (600 mg, 25 mmoolia). Reaktioseosta sekoitetaan 3 tunnin ajan ja sitten se kaadetaan H_2O:hon (300 ml). Saatava emulsio uutetaan EtOAc:llä (2 x 150 ml) ja orgaaninen faasi pestään 2N HCl:llä (1 x 200 ml), H_2O:lla (1 x 200 ml), kyllästetyllä $NaHCO_3$-liuoksella (1 x 200 ml), kyllästetyllä NaCl-liuoksella (2 x 200 ml), kuivatetaan $MgSO_4$:n päällä ja konsentroidaan tyhjössä. Jäännös kromatografoidaan (piihappogeeli, 9:1 heksaani/EtOAc), jolloin saadaan 2-(3-fenyylipropyyli)-6-bromi-1-okso-1,2,3,4-tetrahydroisokinoliini.

Suljettuun putkilaitteistoon lisätään 2-(3-fenyylipropyyli)-6-bromi-1-okso-1,2,3,4-tetrahydroisokinoliinia (1,6 g, 4,65 mmoolia), CH_3CN:ää (8 ml), 1,1-diasetoksi-2-propeenia (3,4 ml, 23,25 mmoolia), $Pd(OAc)_2$:ta (84 mg, 0,37 mmoolia), P(o-tolyyli)$_3$:a (113 mg, 0,37 mmoolia) ja Et_3N:ää (0,78 ml, 5,58 mmoolia). Sitten reaktioastia suljetaan ja seos kuumennetaan 120°:seen 28 tunnin ajaksi. Annetaan jäähtyä ympäristön lämpötilaan ja sitten reaktioseos laimennetaan EtOAc:llä (150 ml) ja suodatetaan Celiten läpi.

Orgaaninen faasi pestään kyllästetyllä NaCl-liuoksella (2 x 200 ml), kuivatetaan $MgSO_4$:n päällä ja konsentroidaan tyhjössä. Jäännös kromatografoidaan (piihappogeeli, 9:1 heksaani/EtOAc, 1:1 heksaani/EtOAc, 1:1 heksaani/EtOAc), jolloin saadaan 2-(3-fenyylipropyyli)-6-(3,3-diasetoksi-1-propen-1-yyli)-1-okso-1,2,3,4-tetrahydroisokinoliini.

2-(3-fenyylipropyyli)-6-(3-diasetoksi-1-propen-1-yyli)-1-okso-1,2,3,4-tetrahydroisokinoliini (330 mg, 79 mmoolia) liuotetaan tetrahydrofuraaniin (THF, 10 ml) ja sitten lisätään 6N HCl:ää (20 ml). Saatavaa liuosta sekoitetaan 45 minuutin ajan ja sitten se neutraloidaan kyllästetyllä $NaHCO_3$-liuoksella. Vesifaasi uutetaan sitten EtOAc:llä (100 ml). Orgaaninen faasi kuivatetaan $MgSO_4$:n päällä ja konsentroidaan tyhjössä, jolloin saadaan 3-[2-(3-fenyylipropyyli)-1-okso-1,2,3,4-tetrahydrokinolin-6-yyli]-akroleiini, joka käytetään ilman lisäpuhdistusta ja muunnetaan esimerkissä 1 esitettyjen toimenpiteiden mukaisesti oksiimiksi ja tämän jälkeen 2-(3-fenyylipropyyli)-6-[3-(N-hydroksiamino)-1-propen-1-yyli]-1-okso-1,2,3,4-tetrahydroisokinoliiniksi.

Samoin valmistetaan:

(b) 2-bentsyyli-6-[3-(N-aminokarbonyyli-N-hydroksiamino)-1-propen-1-yyli]-1-okso-1,2,3,4-tetrahydroisokinoliini,

(c) 2-[3-(4-fluorifenyyli)propyyli]-6-[3-(N-aminokarbonyyli-N-hydroksiamino)-1-propen-1-yyli]-1-okso-1,2,3,4-tetrahydroisokinoliini.

Esimerkki 3

(a) Esimerkissä 1 esitetyn menetelmän mukaisesti 2-(3-fenyylipropyyli)-6-[2-(N-hydroksiamino)-propyylioksi]-1-okso-1,2,3,4-tetrahydroisokinoliini muunnetaan 2-(3-fenyyli-

propyyli)-6-[2-(N-aminokarbonyyli-N-hydroksiamino)-propyylioksi]-1-okso-1,2,3,4-tetrahydroisokinoliiniksi, sp: 170 - 172°.

Lähtöaine valmistetaan seuraavasti:

6-metoksi-1-okso-1,2,3,4-tetrahydroisokinoliini (esimerkki 1) kondensoidaan 1-bromi-3-fenyylipropaanilla esimerkissä 1 esitetyissä N-alkylointi-olosuhteissa, jolloin saadaan 6-metoksi-2-(3-fenyylipropyyli)-1-okso-1,2,3,4-tetrahydroisokinoliini.

Käsittely BBr_3:lla esimerkissä 1 esitetyissä olosuhteissa tuottaa 6-hydroksi-2-(3-fenyylipropyyli)-1-okso-1,2,3,4-tetrahydroisokinoliinin.

Liuokseen, jossa on 6-hydroksi-2-(3-fenyylipropyyli)-1-okso-1,2,3,4-tetrahydroisokinoliinia (1,5 g, 5,34 mmoolia) asetonissa (80 ml), lisätään 3-kloori-2-metyylipropeenia (8 ml, 8,01 mmoolia), Cs_2CO_3:a ja katalyyttinen määrä KI:tä. Reaktiota kuumennetaan sitten palautusjäähdyttäen 24 tunnin ajan. Tämän jälkeen reaktioseos jäähdytetään ympäristön lämpötilaan ja suodatetaan. Suodatuskakku pestään asetonilla (3 x 50 ml) ja yhdistetyt orgaaniset aineet konsentroidaan tyhjössä. Jäännös kromatografoidaan (piihappogeeli, 1:4 EtOAc/heksaani), jolloin saadaan 6-(2-metyyli-2-propenyylioksi)-2-(3-fenyylipropyyli)-1-okso-1,2,3,4-tetrahydroisokinoliini.

6-(2-metyyli-2-propenyylioksi)-2-(3-fenyylipropyyli)-1-okso-1,2,3,4-tetrahydroisokinoliinin käsittely otsonilla esimerkissä 1 esitetyissä otsonolyysin olosuhteissa tuottaa 6-(2-oksopropyylioksi)-2-(3-fenyylipropyyli)-1-okso-1,2,3,4-tetrahydroisokinoliinin.

Muunto oksiimiksi ja sen pelkistys esimerkissä 1 esitetyissä olosuhteissa tuottaa 2-(3-fenyylipropyyli)-6-[2-(N-

hydroksiamino)-propyylioksi]-1-okso-1,2,3,4-tetrahydroisokinoliinin.

Esimerkki 4

(a) Esimerkissä 1 esitetyn menetelmän mukaisesti 2-bentsyyli-6-[3-(N-hydroksiamino)-1-propen-1-yyli]-1-okso-1,2-dihydroisokinoliini muunnetaan 2-bentsyyli-6-[3-(N-aminokarbonyyli-N-hydroksiamino)-1-propen-1-yyli]-1-okso-1,2~~,3,4~~-dihydroisokinoliiniksi, sp. 172 - 174°.

Lähtöaine valmistetaan seuraavasti:

0°:eiseen liuokseen, jossa on 3'-bromikanelihappoa (5 g, 22 mmoolia) CH_2Cl_2:ssa (50 ml), lisätään oksalyylikloridia (2,9 ml, 38 mmoolia) ja yksi pisara dimetyyliformamidia (DMF). Reaktion annetaan lämmetä huoneen lämpötilaan ja sitten se konsentroidaan tyhjössä, kun kaasun kehittyminen päättyy. Jäännös liuotetaan uudelleen dioksaaniin (10 ml) ja saatava seos jäähdytetään 0°:seen. Sitten lisätään liuos, jossa on NaN_3:a (4,29 g, 66 mmoolia) dioksaanin ja H_2O:n seoksessa (1:1, 25 ml) ja reaktion annetaan lämmetä huoneen lämpötilaan. Saatava liuos laimennetaan H_2O:lla (100 ml) ja vesifaasi uutetaan Et_2O:lla (2 x 100 ml). Yhdistetyt orgaaniset faasit pestään kyllästetyllä $NaHCO_3$-liuoksella (1 x 250 ml), kyllästetyllä NaCl-liuoksella (1 x 250 ml), kuivatetaan $MgSO_4$:n päällä ja konsentroidaan tyhjössä, jolloin saadaan 3'-bromikinnamoyyliatsidi.

Asyyliatsidi (5,42 g, 21,5 mmoolia) ja useita kiteitä jodia liuotetaan 1,2-diklooribentseeniin (20 ml) ja saatavaa seosta kuumennetaan palautusjäähdyttäen 24 tunnin ajan. Tämän jälkeen liuos jäähdytetään 0°:seen ja muodostuu sakka. Tämä aine kerätään ja pestään heksaaneilla (3 x 50 ml), jolloin saadaan 6-bromi-1,2-dihydro-1-oksoisokinoliini.

Käsittely bentsyylibromidilla ja NaH:lla DMF:ssä, jolloin veden määrä on sama kuin edellä esimerkissä 2, tuottaa kromatografian (piihappogeeli, 1:4 EtOAc/heksaani) jälkeen 2-bentsyyli-6-bromi-1,2-dihydro-1-oksoisokinoliinin.

Seosta, jossa on 2-bentsyyli-6-bromi-1,2-dihydro-1-oksoisokinoliinia (1 g, 3,2 mmoolia), akroleiinidimetyyliasetaalia (2,6 ml, 22,4 mmoolia), $Pd(OAc)_2$:ta (15 mg, 0,064 mmoolia), P(o-tolyyli)$_3$:a (78 mg, 0,26 mmoolia) ja Et_3N:ää (0,5 ml, 3,84 mmoolia) DMF:ssä (2 ml), kuumennetaan suljetussa putkilaitteistossa 120°:ssa 48 tunnin ajan. Annetaan jäähtyä huoneen lämpötilaan, sitten reaktioseos laimennetaan EtOAc:llä, suodatetaan, pestään kyllästetyllä NaCl-liuoksella, kuivatetaan $MgSO_4$:n päällä ja konsentroidaan tyhjössä ja sitten jäännös kromatografoidaan (piihappogeeli, 1:4 EtOAc/heksaani), jolloin saadaan 3-[2-bentsyyli-1-okso-1,2-dihydroisokinolin-6-yyli]-akroleiini.

Käyttämällä samanlaista reaktioiden järjestystä kuin esimerkissä 2 aldehydi muunnetaan 2-bentsyyli-6-[3-(N-hydroksiamino)-1-propen-1-yyli]-1-okso-1,2-dihydroisokinoliiniksi.

(b) Samalla tavalla valmistetaan 2-(3-fenyylipropyyli)-6-[3-(N-aminokarbonyyli-N-hydroksiamino)-1-propen-1-yyli]-1-okso-1,2-dihydroisokinoliini.

(c) Samalla tavalla valmistetaan 2-(3-fenyylipropyyli)-6-[3-(N-aminokarbonyyli-N-hydroksiamino)-1-propen-1-yyli]-3,4-dihydro-2H-1,2-bentsotiatsiini-1,1-dioksidi. Lähtöaineena käytettävä 6-bromi-2-(3-fenyylipropyyli)-3,4-dihydro-2H-1,2-bentsotiatsiini-1,1-dioksidi valmistetaan samalla tavalla kuin 6-metoksi-2-(3-fenyylipropyyli)-3,4-dihydro-2H-1,2-bentsotiatsiini-1,1-dioksidi esimerkissä 10.

Esimerkki 5

Esimerkissä 1 esitetyn menetelmän mukaisesti 2-(3-fenyylipropyyli)-6-[3-(N-hydroksiamino)-propyylioksi]-1-okso-1,2,3,4-tetrahydroisokinoliini muunnetaan 2-(3-fenyylipropyyli)-6-[3-(N-aminokarbonyyli-N-hydroksiamino)-propyylioksi]-1-okso-1,2,3,4-tetrahydroisokinoliiniksi, sp. 106 - 109°.

Lähtöaine valmistetaan seuraavasti:

Liuosta, jossa on 6-hydroksi-2-(3-fenyylipropyyli)-1-okso-1,2,3,4-tetrahydroisokinoliinia (7,55 g, 26,87 mmoolia), Cs_2CO_3:a (18 g, 53,74 mmoolia) ja klooripropionialdehydidietyyliasetaalia (5,4 ml, 32,2 mmoolia) DMF:ssä (100 ml), sekoitetaan 48 tunnin ajan. Tämän jälkeen reaktio laimennetaan H_2O:lla (400 ml) ja saatava seos uutetaan EtOAc:llä (2 x 200 ml). Yhdistetyt orgaaniset faasit pestään kyllästetyllä NaCl-liuoksella (2 x 400 ml), kuivatetaan $MgSO_4$:n päällä ja konsentroidaan tyhjössä. Jäännös kromatografoidaan (piihappogeeli, 1:9 EtOAc/heksaani), jolloin saadaan 2-(3-fenyylipropyyli)-6-(3,3-dietoksipropyylioksi)-1-okso-1,2,3,4-tetrahydroisokinoliini, joka hydrolysoidaan 6N HCl:llä tetrahydrofuraanissa huoneen lämpötilassa, jolloin saadaan β-[2-(3-fenyylipropyyli)-1-okso-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-6-yylioksi]-propionialdehydi.

Muunto oksiimiksi ja sen pelkistys esimerkissä 1 esitettyjen toimenpiteiden mukaisesti tuottaa 2-(3-fenyylipropyyli)-6-[3-(N-hydroksiamino)-propyylioksi]-1-okso-1,2,3,4-tetrahydroisokinoliinin.

Samalla tavalla valmistetaan:

(b) 2-bentsyyli-6-[3-(N-aminokarbonyyli-N-hydroksiamino)-propyylioksi]-1-okso-1,2-dihydroisokinoliini, sp. 149 -

150°, käyttämällä lähtöaineena 2-bentsyyli-6-metoksi-1,2-dihydro-1-oksoisokinoliinia (valmistettu esimerkin 4 mukaisesti).

(c) 2-(3-fenyylipropyyli)-7-[3-(N-aminokarbonyyli-N-hydroksiamino)-propyylioksi]-1-okso-1,2,3,4-tetrahydroisokinoliini, sp. 98 - 100°, käyttämällä lähtöaineena 7-hydroksi-2-(3-fenyylipropyyli)-1-okso-1,2,3,4-tetrahydroisokinoliinia, joka valmistetaan edellä esitettyjen esimerkkien menetelmien mukaisesti 7-metoksi-1-okso-1,2,3,4-tetrahydroisokinoliinista (joka puolestaan valmistetaan 6-metoksi-1-indanonista).

(d) 2-(3-fenyylipropyyli)-6-[3-(N-aminokarbonyyli-N-hydroksiamino)-propyylioksi]-3,4-dihydro-2H-1,2-bentsotiatsiini-1,1-dioksidi, joka valmistetaan 6-hydroksi-2-(3-fenyylipropyyli)-3,4-dihydro-2H-1,2-bentsotiatsiini-1,1-dioksidista (esimerkki 10).

(e) 2-(2-pyridyylimetyyli)-6-[2-(N-aminokarbonyyli-N-hydroksiamino)-etoksi]-1-okso-1,2,3,4-tetrahydroisokinoliini, sp. 158 - 160°.

Lähtöaine valmistetaan seuraavasti käyttämällä edellä olevissa esimerkeissä käytettyä metodologiaa.

6-hydroksi-1-okso-1,2,3,4-tetrahydroisokinoliini käsitellään bromiasetaldehydidimetyyliasetaalilla Cs_2CO_3:n ja CsI:n läsnäollessa DMF:ssä, jolloin saadaan 6-(2,2-dimetoksietoksi)-1-okso-1,2,3,4-tetrahydroisokinoliini. Käsittely 2-kloorimetyylipyridiinihydrokloridilla natriumhydridin läsnäollessa DMF:ssä tuottaa 6-(2,2-dimetoksietoksi)-2-(2-pyridyylimetyyli)-1-okso-1,2,3,4-tetrahydroisokinoliinin. Hydrolyysi 20%:isella vesipitoisella rikkihapolla THF:ssä tuottaa α-[2-(2-pyridyylimetyyli)-1-okso-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-6-yylioksi]-asetaldehydin, joka muun-

netaan sitten 2-(2-pyridyylimetyyli)-6-[2-(N-hydroksiamino)-etoksi]-1-okso-1,2,3,4-tetrahydroisokinoliiniksi.

(f) 2-[3-(2-tienyyli)-propyyli]-6-[2-(N-aminokarbonyyli-N-hydroksiamino)-etoksi]-1-okso-1,2,3,4-tetrahydroisokinoliini, sp. 124 - 127°.

Esimerkki 6

(a) 2-(3-fenyylipropyyli)-6-[2-(N-hydroksiamino)-etoksi]-1-okso-1,2,3,4-tetrahydroisokinoliini (498 mg, 1,5 mmoolia) liuotetaan dioksaaniin (15 ml) ja sitten lisätään metyyli-isosyanaattia (0,22 ml, 3,7 mmoolia). 12 tunnin kuluttua reaktioseos laimennetaan EtOAc:llä (150 ml) ja orgaaninen faasi pestään 2 N HCl:llä (2 x 200 ml), H_2O:lla (4 x 200 ml), kyllästetyllä $NaHCO_3$-liuoksella (2 x 200 ml), kyllästetyllä NaCl-liuoksella (2 x 200 ml), kuivatetaan $MgSO_4$:n päällä ja konsentroidaan tyhjössä. Saatava aine trituroidaan heksaaneilla ja kiteytetään uudelleen CH_2Cl_2/heksaaneista, jolloin saadaan 2-(3-fenyylipropyyli)-6-[2-[N-(metyyliaminokarbonyyli)-N-hydroksiamino]-etoksi]-1-okso-1,2,3,4-tetrahydroisokinoliini, sp. 138 - 139°.

Samalla tavalla valmistetaan:

(b) 2-bentsyyli-6-[2-[N-(metyyliaminokarbonyyli)-N-hydroksiamino]-etoksi]-1-okso-1,2,3,4-tetrahydroisokinoliini,

(c) 2-bentsyyli-6-[2-[N-(3,4,5-trimetoksianilinokarbonyyli)-N-hydroksiamino]-etoksi]-1-okso-1,2,3,4-tetrahydroisokinoliini, sp. 155 - 156°,

(d) 2-(3-fenyylipropyyli)-6-[2-[N-(3,4,5-trimetoksianilinokarbonyyli)-N-hydroksiamino]-etoksi]-1-okso-1,2,3,4-tetrahydroisokinoliini, sp. 89 - 90°,

(e) 2-(3-fenyylipropyyli)-6-[3-[N-(metyyliaminokarbonyyli)-N-hydroksiamino]-1-propen-1-yyli]-1-okso-1,2,3,4-tetrahydroisokinoliini,

(f) 2-(3-fenyylipropyyli)-6-[3-[N-(etyyliaminokarbonyyli)-N-hydroksiamino]-propyylioksi]-1-okso-1,2,3,4-tetrahydroisokinoliini,

(g) 2-(3-fenyylipropyyli)-6-[2-[N-(metyyliaminokarbonyyli)-N-hydroksiamino]-etoksi]-1-okso-1,2-dihydroisokinoliini,

(h) 2-(3-fenyylipropyyli)-6-[3-[N-(metyyliaminokarbonyyli)-N-hydroksiamino]-propyylioksi]-3,4-dihydro-2H-1,2-bentsotiatsiini-1,1-dioksidi, joka valmistetaan 6-hydroksi-2-(3-fenyylipropyyli)-3,4-dihydro-2H-1,2-bentsotiatsiini-1,1-dioksidista (esimerkki 10).

(i) 2-[3-(4-fluorifenyyli)propyyli]-6-[2-[N-(metyyliaminokarbonyyli)-N-hydroksiamino]-etoksi]-3,4-dihydro-2H-1,2-bentsotiatsiini-1,1-dioksidi, joka valmistetaan 6-hydroksi-2-(3-fenyylipropyyli)-3,4-dihydro-2H-1,2-bentsotiatsiini-1,1-dioksidista (esimerkki 10).

Esimerkki 7

(a) Liuos, jossa on 2-[3-(4-fluorifenyyli)-propyyli]-6-[2-(N-aminokarbonyyli-N-hydroksiamino)-etoksi]-1-okso-1,2,3,4-tetrahydroisokinoliinia (500 mg, 1,2 mmoolia) ja trietyyliamiinia (0,2 ml, 1,4 mmoolia), liuotetaan THF:ään (25 ml) ja sitten lisätään asetyylikloridia (0,1 ml, 1,4 mmoolia). Reaktioseosta sekoitetaan 2 tunnin ajan ja sitten se kaadetaan 2 N HCl:ään. Vesifaasi uutetaan EtOAc:llä (3 x 100 ml) ja yhdistetyt orgaaniset faasit pestään 2 N HCl:llä (2 x 100 ml), H_2O:lla (2 x 100 ml), kyllästetyllä $NaHCO_3$-liuoksella (2 x 100 ml), kyllästetyllä NaCl-liuok-

sella (2 x 100 ml), kuivatetaan $MgSO_4$:n päällä ja konsentroidaan tyhjössä. Jäännös trituroidaan heksaaneilla ja kromatografoidaan (piihappogeeli, 1:1 EtOAc/heksaani). Saatava aine kiteytetään kylmästä CH_2Cl_2/Et_2O:sta ja kuivatetaan tyhjössä, jolloin saadaan 2-[3-(4-fluorifenyyli)-propyyli]-6-[2-[N-(aminokarbonyyli)-N-(asetyylioksi)amino]-etoksi]-1-okso-1,2,3,4-tetrahydroisokinoliini, sp. 113 - 114°.

(b) Samalla tavalla valmistetaan 2-(4-fluoribentsyyli)-6-[2-[N-(aminokarbonyyli)-N-(asetyylioksi)-amino]-etoksi]-1-okso-1,2,3,4-tetrahydroisokinoliini, sp. 160 - 162°.

(c) Samalla tavalla valmistetaan 2-(4-fluoribentsyyli)-6-[2-[N-(aminokarbonyyli)-N-(3-metoksikarbonyylipropionyylioksi)-amino]-etoksi]-1-okso-1,2,3,4-tetrahydroisokinoliini, sp. 109 - 110°.

(d) Samalla tavalla valmistetaan 2-[3-(4-fluorifenyyli)-propyyli]-6-[2-[N-(aminokarbonyyli)-N-(3-metoksikarbonyylipropionyylioksi)-amino]-etoksi]-1-okso-1,2,3,4-tetrahydroisokinoliini, sp. 55 - 57°.

Esimerkki 8

Liuos, jossa on 2-[3-(4-fluorifenyyli)-propyyli]-6-[2-(N-hydroksiamino)-etoksi]-1-okso-1,2,3,4-tetrahydroisokinoliinia (900 mg) 25 ml:ssa tetrahydrofuraania, jäähdytetään 0°:seen. Sitten lisätään hitaasti asetyylikloridia (0,50 g) ja seosta sekoitetaan tunnin ajan 0°:ssa. Seos laimennetaan sitten etyyliasetaatilla ja pestään vesipitoisella 2N HCl:llä, kuivatetaan ($MgSO_4$) ja haihdutetaan, jolloin saadaan 2-[3-(4-fluorifenyyli)-propyyli]-6-[2-(N-asetyylioksi-N-asetyyliamino)-etoksi]-1-okso-1,2,3,4-tetrahydroisokinoliini.

Esimerkki 9

2-[3-(4-fluorifenyyli)-propyyli]-6-[2-(N-asetyylioksi-N-asetyyliamino)-etoksi]-1-okso-1,2,3,4-tetrahydroisokinoliini (2,0 g) liuotetaan 40 ml:aan isopropanoli/vesi-seosta (1:1) ja käsitellään 0,94 g:lla (25 mmoolia) litiumhydroksidimonohydraattia 30 minuutin ajan huoneen lämpötilassa. Seos laimennetaan eetterillä ja orgaaninen faasi poistetaan. Vesikerros saatetaan suunnilleen pH-arvoon 3 2N HCl:llä ja uutetaan eetterillä. Yhdistetyt happamat uutteet kuivatetaan ($MgSO_4$) ja haihdutetaan kuiviin, jolloin saadaan 2-[3-(4-fluorifenyyli)-propyyli]-6-[2-(N-hydroksi-N-asetyyliamino)-etoksi]-1-okso-1,2,3,4-tetrahydroisokinoliini.

Esimerkki 10

(a) Esimerkissä 1 esitetyn menetelmän mukaisesti 2-(3-fenyylipropyyli)-6-[2-(N-hydroksiamino)-etoksi]-3,4-dihydro-2H-1,2-bentsotiatsiini-1,1-dioksidi saatetaan reagoimaan trimetyylisilyyli-isosyanaatin kanssa, jolloin saadaan 2-(3-fenyylipropyyli)-6-[2-(N-aminokarbonyyli-N-hydroksiamino)-etoksi]-3,4-dihydro-2H-1,2-bentsotiatsiini-1,1-dioksidi, sp. 134 - 135°.

Lähtöaine valmistetaan seuraavasti:

Etyyli-3-metoksifenyyliasetaattia (20 g, 103 mmoolia) lisätään 0°:ssa liuokseen, jossa on kloorisulfonihappoa (34,2 ml, 515 mmoolia). 1 tunnin kuluttua reaktio kaadetaan varovasti jäähän ja sitten lisätään H_2SO_4:ää (100 ml). Saatava emulsio uutetaan EtOAc:llä (1 x 250 ml). Orgaaninen faasi pestään H_2O:lla (2 x 200 ml), kuivatetaan $MgSO_4$:n päällä ja konsentroidaan tyhjössä. Raaka jäännös liuotetaan Et_2O:hon (200 ml) ja lisätään varovasti 0°:ssa liuokseen, jossa on 3-fenyyli-1-propyyliamiinia (15,3 g,

113 mmoolia) ja Et_3N:ää (20 ml, 144 mmoolia) Et_2O:ssa (100 ml). 1/2 tunnin kuluttua reaktioseos kaadetaan 2N HCl:ään (200 ml) ja orgaaninen faasi pestään 2 N HCl:llä (1 x 200 ml), H_2O:lla (2 x 200 ml), kyllästetyllä $NaHCO_3$-liuoksella (2 x 200 ml), kyllästetyllä NaCl-liuoksella (2 x 200 ml), kuivatetaan $MgSO_4$:n päällä ja konsentroidaan tyhjössä, jolloin saadaan etyyli-2-[(N-3-fenyylipropyyliamino)-sulfonyyli]-3-metoksifenyyliasetaatti.

Natriummetoksidi (280 mg, 5,1 mmoolia) ja etyyli-2-[(N-3-fenyylipropyyliamino)-sulfonyyli]-3-metoksifenyyliasetaatti (2,0 g, 5,1 mmoolia) liuotetaan tolueeniin (200 ml) ja saatavaa liuosta kuumennetaan palautusjäähdyttäen 24 tunnin ajan. Lisätään lisää natriummetoksidia (60 mg, 1,1 mmoolia) ja reaktiota keitetään jälleen kerran palautusjäähdyttäen 24 tunnin ajan. Sitten reaktioseos laimennetaan EtOAc:llä (200 ml) ja H_2O:lla (200 ml). Orgaaninen faasi pestään sitten kyllästetyllä NaCl-liuoksella (2 x 200 ml), kuivatetaan $MgSO_4$:n päällä ja konsentroidaan tyhjössä, jolloin saadaan 6-metoksi-2-(3-fenyylipropyyli)-3-okso-3,4-dihydro-2H-1,2-bentsotiatsiini-1,1-dioksidi.

1 M BH_3-liuokseen (300 ml, 30 mmoolia) lisätään 0°:ssa liuos, jossa on 6-metoksi-2-(3-fenyylipropyyli)-3-okso-3,4-dihydro-2H-1,2-bentsotiatsiini-1,1-dioksidia (3,3 g, 9,6 mmoolia) vedettömässä THF:ssä (75 ml). Lisäyksen päätyttyä reaktioseosta kuumennetaan palautusjäähdyttäen 2 tunnin ajan. Kun seos on jäähtynyt ympäristön lämpötilaan, lisätään varovasti 6 N HCl:ää, kunnes kaasun kehittyminen päättyy. Haihtuvat aineosat poistetaan tyhjössä ja jäännös uutetaan EtOAc:llä (200 ml). Orgaaninen faasi pestään kyllästetyllä NaCl-liuoksella (2 x 200 ml), kuivatetaan $MgSO_4$:n päällä ja konsentroidaan tyhjössä. Saatava aine kromatografoidaan (piihappogeeli, 1:2 EtOAc/heksaani), jolloin saadaan 6-metoksi-2-(3-fenyylipropyyli)-3,4-dihydro-2H-1,2-bentsotiatsiini-1,1-dioksidi.

6-metoksi-2-(3-fenyylipropyyli)-3,4-dihydro-2H-1,2-bentsotiatsiini-1,1-dioksidi (1,2 g, 4 mmoolia) liuotetaan CH_2Cl_2:een (200 ml) ja saatava liuos jäähdytetään -78°:seen. Sitten lisätään booritribromidia (1,1 ml, 12 mmoolia) ja reaktion annetaan lämmetä ympäristön lämpötilaan. 12 tunnin kuluttua seos jäähdytetään 0°:seen ja sitten se neutraloidaan kyllästetyllä $NaHCO_3$-liuoksella (100 ml). Sitten vesifaasi uutetaan CH_2Cl_2:lla (1 x 100 ml). Yhdistetyt orgaaniset faasit pestään kyllästetyllä NaCl-liuoksella (2 x 200 ml), kuivatetaan Na_2SO_4:n päällä ja konsentroidaan tyhjössä, jolloin saadaan 6-hydroksi-2-(3-fenyylipropyyli)-3,4-dihydro-2H-1,2-bentsotiatsiini-1,1-dioksidi.

Esimerkissä 1 esitettyjen toimenpiteiden mukaisesti 6-hydroksi-2-(3-fenyylipropyyli)-3,4-dihydro-2H-1,2-bentsotiatsiini-1,1-dioksidi muunnetaan 2-(3-fenyylipropyyli)-6-[2-(N-hydroksiamino)etoksi]-3,4-dihydro-2H-1,2-bentsotiatsiini-1,1-dioksidiksi.

Esimerkki 11

Tässä esitettyjen menetelmien mukaisesti valmistetaan:

(a) 2-(3-fenyylipropyyli)-7-[2-(N-aminokarbonyyli-N-hydroksiamino)etoksi]-1-okso-2,3,4,5-tetrahydro-2(1H)-bentsatsepiini käyttämällä lähtöaineena 7-hydroksi-2-(3-fenyylipropyyli)-1-okso-2,3,4,5-tetrahydro-2(1H)-bentsatsepiinia, joka puolestaan voidaan valmistaa 6-metoksitetralonista,

(b) 2-(3-fenyylipropyyli)-5-[2-(N-aminokarbonyyli-N-hydroksiamino)etoksi]-1-okso-1,3-dihydro-3H-bentso[c]pyrroli, sp. 159 - 160°, käyttämällä lähtöaineena 5-hydroksi-2-(3-fenyylipropyyli)-1-okso-1,3-dihydro-bentso[c]pyrrolia.

Lähtöaine voidaan valmistaa seuraavasti:

Liuokseen, jossa on p-metoksibentsoyylikloridia (37,8 g, 0,222 moolia) CH_2Cl_2:ssa (200 ml) 0°:ssa, lisätään trietyyliamiinia (22,5 g, 0,222 moolia) ja sitten hitaasti 3-fenyylipropyyliamiinia (20 g, 0,148 moolia), joka on liuotettu CH_2Cl_2:een (100 ml). Reaktion annetaan lämmetä huoneen lämpötilaan useiden tuntien kuluessa. Liuotin poistetaan tyhjössä ja jäännös liuotetaan EtOAc:hen (500 ml) ja 2N HCl:ään (500 ml). EtOAc erotetaan, pestään 2N HCl:llä (350 ml), H_2O:lla (350 ml), kyllästetyllä $NaHCO_3$-liuoksella (350 ml) ja kyllästetyllä NaCl-liuoksella (350 ml), kuivatetaan $MgSO_4$:n päällä ja haihdutetaan. Saatava vaaleanruskea kiintoaine puhdistetaan kromatografialla (SiO_2, 1:9 EtOAc/heksaani, 1:4 EtOAc/heksaani), jolloin saadaan N-(3-fenyylipropyyli)-4-metoksibentsamidi kermaisena kiintoaineena.

Liuos, jossa on N-(3-fenyylipropyyli)-4-metoksibentsamidia (5 g, 18,58 mmoolia) kuivassa THF:ssä (100 ml), äkkijäähdytetään 5°:seen jää/H_2O-hauteessa. Tähän lisätään hitaasti n-butyylilitiumia (1,6 m heksaaneissa, 59,46 mmoolia, 37 ml) säilyttämällä lämpötila alle 15°:ssa. Lisäyksen päätyttyä reaktiota sekoitetaan 5 minuutin ajan 5°:ssa ja sitten lisätään dimetyyliformamidia (4,5 g, 61,31 mmoolia). Sekoitetaan 1 tunnin ajan 10°:ssa, sitten lisätään kyllästettyä NH_4Cl-liuosta (10 ml) ja reaktion annetaan lämmetä huoneen lämpötilaan. Reaktio kaadetaan kyllästettyyn NaCl-liuokseen (300 ml) ja uutetaan EtOAc:hen (300 ml). EtOAc-faasi pestään 2N HCl:llä (300 ml), H_2O:lla (300 ml) ja kyllästetyllä NaCl-liuoksella (300 ml), kuivatetaan $MgSO_4$:n päällä ja haihdutetaan. Tuote puhdistetaan kromatografialla (SiO_2, 1:9 EtOAc/heksaani, 1:4 EtOAc/heksaani, 2:3 EtOAc/heksaani), jolloin saadaan 2-(3-fenyylipropyyli)-5-metoksi-3-hydroksi-1-okso-1,3-dihydrobentso[c]pyrroli valkoisena kiintoaineena.

2-(3-fenyylipropyyli)-5-metoksi-3-hydroksi-1-okso-1,3-dihydrobentso[c]pyrroli (2,49 g, 8,38 mmoolia) liuotetaan HCl/EtOH:hon (50 ml konsentroitua HCl:ää, 150 ml EtOH:ta) ja N_2:ta kuplitetaan liuoksen läpi 10 minuutin ajan ja sitten lisätään katalysaattori, 10%:inen Pd/C (200 mg). Seos hydrataan Parr-Shaker-laitteistossa 3 atmosfäärin paineessa 3 tunnin kuluessa. Reaktio suodatetaan Celite-tyynyn läpi, sitten suodos konsentroidaan tyhjössä ja jäännös liuotetaan EtOAc:hen (200 ml). EtOAc pestään 2N HCl:llä (200 ml), H_2O:lla (200 ml), kyllästetyllä $NaHCO_3$-liuoksella (200 ml) ja kyllästetyllä NaCl-liuoksella (200 ml), kuivatetaan $MgSO_4$:n päällä ja haihdutetaan. Tuote puhdistetaan kromatografialla (SiO_2, 1:9 EtOAc/heksaani, 1:4 EtOAc/heksaani), jolloin saadaan 2-(3-fenyylipropyyli)-5-metoksi-1-okso-1,3-dihydrobentso[c]pyrroli. Käsittely BBr_3:lla tuottaa 2-(3-fenyylipropyyli)-5-hydroksi-1-okso-1,3-dihydrobentso[c]pyrrolin.

Esimerkki 12

Liuokseen, jossa on 2-(4'-fluori-4-bifenylyylimetyyli)-6-[2-(N-hydroksiamino)etoksi]-1-okso-1,2,3,4-tetrahydroisokinoliinia (. 22,5 mmoolia) 1,4-dioksaanissa (50 ml) ja metyleenikloridissa (30 ml), lisätään trimetyylisilyyli-isosyanaattia (3,36 ml). Reaktioseosta sekoitetaan huoneen lämpötilassa yön ajan ja sitten se laimennetaan H_2O:lla (500 ml). Saatava liuos uutetaan EtOAc:llä (2 x 400 ml) ja yhdistetyt EtOAc-osat pestään 2N HCl:llä (800 ml), kyllästetyllä NaCl-liuoksella (800 ml), kuivatetaan $MgSO_4$:n päällä ja konsentroidaan tyhjössä. Saatava kiintoaine kiteytetään uudelleen EtOAc/heksaaneista, jolloin saadaan 2-(4'-fluori-4-bifenylyylimetyyli)-6-[2-(N-aminokarbonyyli-N-hydroksiamino)-etoksi]-1-okso-1,2,3,4-tetrahydroisokinoliini, sp. 171 - 172°.

Lähtöaine valmistetaan seuraavasti:

Liuosta, jossa on 1,1'-bis(difenyylifosfiini)-ferroseeniä (1,69 g, 3,05 mmoolia) ja palladiumasetaattia (515 mg, 2,29 mmoolia) DMF:ssä (250 ml), kuumennetaan 50°:ssa 10 minuutin ajan. Sen jälkeen, kun liuos on jäähtynyt huoneen lämpötilaan, lisätään p-jodibentsoaattia (20 g, 76 mmoolia), 4-fluoribentseeniboorihappoa (20 g, 143 mmoolia) ja K_2CO_3:a (15,8 g, 114 mmoolia). Saatava seos kuumennetaan sitten 90°:seen 24 tunnin ajaksi. Jäähdytetään jälleen kerran huoneen lämpötilaan ja sitten reaktioseos suodatetaan Celiten läpi ja suodos pestään EtOAc:llä (3 x 100 ml). Yhdistetyt orgaaniset osat pestään sitten 2N HCl:llä (100 ml), kyllästetyllä NaCl-liuoksella (100 ml), 1 N NaOH:lla (100 ml), kuivatetaan $MgSO_4$:n päällä ja konsentroidaan tyhjössä. Saatava ruskea kiintoaine kromatografoidaan (piihappogeeli, heksaaneja, 1 % EtOAc/heksaaneja), jolloin saadaan metyyli-4'-fluori-4-bifenylyyli-karboksylaatti valkoisena kiintoaineena.

Suspensioon, jossa on litiumaluminiumhydridiä (2,86 g, 74,4 mmoolia) THF:ssä (300 ml) 0°:ssa, lisätään metyyli-4'-fluori-4-bifenylyyli-karboksylaattia (8,67 g, 37,7 mmoolia) liuoksena THF:ssä (100 ml). Saatavaa seosta sekoitetaan 1 tunnin ajan ja sitten sen annetaan lämmetä huoneen lämpötilaan. Reaktioseos äkkijäähdytetään 0°:seen ja sitten lisätään hitaasti 2N HCl:ää (100 ml). Saatava seos uutetaan sitten Et_2O:lla (2 x 150 ml). Yhdistetyt orgaaniset osat pestään kyllästetyllä $NaHCO_3$-liuoksella (400 ml), kyllästetyllä NaCl-liuoksella (400 ml), kuivatetaan $MgSO_4$:n päällä ja konsentroidaan tyhjössä, jolloin saadaan 4'-fluori-4-bifenylyyli-metanoli valkoisena kiintoaineena.

Liuokseen, jossa on 4'-fluori-4-bifenylyylimetanolia (7,38 g, 36,93 mmoolia) Et_2O:ssa (250 ml), lisätään fosforitribromidia (7 ml, 73,06 mmoolia). Reaktion annetaan lämmetä hitaasti huoneen lämpötilaan ja sitten sitä kuumennetaan palautusjäähdyttäen 12 tunnin ajan. Sen jälkeen, kun reak-

tio on jäähtynyt huoneen lämpötilaan, lisätään jäälastuja, kunnes kaasua ei enää kehity. Sitten reaktioseos laimennetaan H_2O:lla (200 ml) ja uutetaan 1N NaOH:lla (300 ml) ja kyllästetyllä NaCl-liuoksella (300 ml), kuivatetaan $MgSO_4$:n päällä ja konsentroidaan tyhjössä, jolloin saadaan 4'-fluori-4-bifenylyylimetyylibromidi valkoisena kiintoaineena.

6-hydroksi-1-okso-1,2,3,4-tetrahydroisokinoliini voidaan valmistaa esimerkin 1 mukaisesti tai seuraavasti:

Hydroksyyliamiinihydrokloridia (8,57 g, 123 mmoolia) lisätään yhtenä annoksena sekoitettuun, huoneen lämpötilassa olevaan liuokseen, jossa on 5-metoksi-1-indanonia (10 g, 61,7 mmoolia) ja kaliumkarbonaattia (9,37 g, 67,82 mmoolia, jauhettuna) metanolissa (153 ml) ja vedessä (12 ml). Seosta kuumennetaan palautusjäähdyttäen 3 tunnin ajan ja sitten sitä sekoitetaan yön ajan huoneen lämpötilassa. Sitten liuos kaadetaan jääveteen (600 ml). Saatava nahanruskea sakka kerätään tyhjösuodattamalla ja ilmakuivatetaan, jolloin saadaan oksiimi, sp. 156 - 158°.

Fosforipentoksidia (1,0 g, 7,1 mmoolia) lisätään yhtenä annoksena metaanisulfonihappoon (10 g, 104,1 mmoolia) ja sekoitetaan 3 tunnin ajan huoneen lämpötilassa. 5-metoksi-1-indanoni-oksiimia (100 mg, 0,53 mmoolia) lisätään annoksittain siten, että jokaisen annoksen annetaan liueta täysin ennen seuraavan annoksen lisäämistä. Sekoitettua reaktioseosta kuumennetaan 100°:ssa 1,5 tunnin ajan. Reaktio pysäytetään lisäämällä kyllästettyä natriumbikarbonaattia (10 ml) ja uutetaan 3 x 5 ml:lla dikloorimetaania. Yhdistetyt orgaaniset kerrokset kuivatetaan magnesiumsulfaatin päällä ja konsentroidaan tyhjössä, jolloin saadaan 6-metoksi-1-okso-1,2,3,4-tetrahydroisokinoliini. Käsittely booritribromidilla (ks. esimerkki 1) tuottaa 6-hydroksi-1-okso-1,2,3,4-tetrahydroisokinoliinin.

Liuokseen, jossa on 6-hydroksi-1-okso-1,2,3,4-tetrahydroisokinoliinia (25 g, 15,3 mmoolia), CsI:tä (4 g, 15,3 mmoolia) ja bromiasetaldehydidimetyyliasetaalia (40 ml, 338 mmoolia) DMF:ssä (600 ml), lisätään Cs_2CO_3:a (137,5 g, 460 mmoolia). Reaktioseosta kuumennetaan 60°:ssa yön ajan. Tämän jälkeen reaktio kaadetaan 1 litraan suolavettä ja saatava suspensio uutetaan EtOAc:llä (4 x 400 ml). Yhdistetyt EtOAc-uutteet kuivatetaan $MgSO_4$:n päällä ja konsentroidaan tyhjössä. Jäännös pestään Et_2O:lla, jolloin saadaan 6-(2,2-dimetoksietoksi)-1-okso-1,2,3,4-tetrahydroisokinoliini kiteisenä kiintoaineena.

Liuokseen, jossa on 6-(2,2-dimetoksietoksi)-1-okso-1,2,3,4-tetrahydroisokinoliinia (5,79 g, 23,05 mmoolia) ja 4'-fluori-4-bifenylyylimetyylibromidia (9,16 g, 34,57 mmoolia) DMF:ssä (100 ml), lisätään natriumhydridiä (1,1 g, 27,5 mmoolia) ja katalyyttinen määrä kaliumjodidia. Reaktioseosta sekoitetaan 2 tunnin ajan huoneen lämpötilassa ja sitten se laimennetaan H_2O:lla (500 ml). Seos uutetaan sitten EtOAc:llä (2 x 300 ml). Yhdistetyt orgaaniset EtOAc-osat pestään kyllästetyllä NaCl-liuoksella (600 ml), kuivatetaan $MgSO_4$:n päällä ja konsentroidaan tyhjössä ja pestään heksaaneilla, jolloin saadaan asetaali, 2-(4'-fluori-4-bifenylyylimetyyli)-6-(2,2-dimetoksietoksi)-1-okso-1,2,3,4-tetrahydroisokinoliini.

Liuokseen, jossa on yllä esitettyä asetaalia (~ 23 mmoolia) THF:ssä (100 ml), lisätään 6N HCl:ää (200 ml). Reaktioseosta kuumennetaan palautusjäähdyttäen ja sitten sen annetaan välittömästi jäähtyä huoneen lämpötilaan. Saatava seos laimennetaan H_2O:lla (400 ml) ja uutetaan EtOAc:llä (2 x 250 ml). Yhdistetyt EtOAc-osat pestään kyllästetyllä $NaHCO_3$-liuoksella (500 ml), kyllästetyllä NaCl-liuoksella (500 ml), kuivatetaan $MgSO_4$:n päällä ja konsentroidaan tyhjössä, jolloin saadaan α-[2-(4'-fluori-4-bifenylyylimetyyli)-1-okso-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-6-yylioksi]-asetaldehydi.

Liuokseen, jossa on yllä esitettyä aldehydiä (~ 23 mmoolia) pyridiinissä (20 ml) ja EtOH:ssa (20 ml), lisätään hydroksyyliamiinihydrokloridia (3,2 g, 46 mmoolia). Reaktioseosta sekoitetaan yön ajan. Liuotin poistetaan tyhjössä ja jäännös liuotetaan EtOAc:hen (300 ml) ja 2N HCl:ään (300 ml). EtOAc-osa pestään kyllästetyllä $NaHCO_3$-liuoksella (300 ml), kyllästetyllä NaCl-liuoksella (300 ml), kuivatetaan $MgSO_4$:n päällä ja konsentroidaan tyhjössä. Saatava aine puhdistetaan kromatografialla (piihappogeeli, 1:9 EtOAc/heksaani, 1:4 EtOAc/heksaani ja 2:3 EtOAc/heksaani), jolloin saadaan α-[2-(4'-fluori-4-bifenylyylimetyyli)-1-okso-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-6-yylioksi]-asetaldehydioksiimi.

Liuokseen, jossa on yllä esitettyä oksiimia (9 g, 22,28 mmoolia) jääetikassa (50 ml) ja CH_2Cl_2:ssa (75 ml), lisätään natriumsyaaniboorihydridiä (1,7 g). Liuosta sekoitetaan 45 minuutin ajan huoneen lämpötilassa ja tämän jälkeen se laimennetaan H_2O:lla (200 ml). Saatava seos laimennetaan sitten 5N NaOH:lla ja kiinteällä $NaHCO_3$:lla. Reaktioseos uutetaan EtOAc:llä (2 x 200 ml) ja yhdistetyt orgaaniset kerrokset pestään kyllästetyllä NaCl-liuoksella, kuivatetaan $MgSO_4$:n päällä ja konsentroidaan tyhjössä, jolloin saadaan 2-(4'-fluori-4-bifenylyylimetyyli)-6-[2-(N-hydroksiamino)etoksi]-1-okso-1,2,3,4-tetrahydroisokinoliini.

Esimerkki 13

Edellä olevissa esimerkeissä esitettyjen menetelmien mukaisesti valmistetaan:

(a) 2-[trans-2-fenyylisyklopropyylimetyyli]-6-[2-(N-aminokarbonyyli-N-hydroksiamino)etoksi]-1-okso-1,2,3,4-tetrahydroisokinoliini, sp. 122 - 125°,

(b) 2-(1-naftyylimetyyli)-6-[2-(N-aminokarbonyyli-N-hydroksiamino)etoksi]-1-okso-1,2,3,4-tetrahydroisokinoliini, sp. 153 - 155°,

(c) 2-(2-naftyylioksietyyli)-6-[2-(N-aminokarbonyyli-N-hydroksiamino)etoksi]-1-okso-1,2,3,4-tetrahydroisokinoliini, sp. 144 - 146°,

(d) 2-(2-tienyylimetyyli)-6-[2-(N-aminokarbonyyli-N-hydroksiamino)etoksi]-1-okso-1,2,3,4-tetrahydroisokinoliini, sp. 147 - 149°,

(e) 2-[3-(4-fluorifenyyli)-2-propen-1-yyli]-6-[2-(N-aminokarbonyyli-N-hydroksiamino)etoksi]-1-okso-1,2,3,4-tetrahydroisokinoliini, sp. 129 - 130°,

(f) 2-[3-(2,4-difluorifenyyli)-2-propen-1-yyli]-6-[2-(N-aminokarbonyyli-N-hydroksiamino)-etoksi]-1-okso-1,2,3,4-tetrahydroisokinoliini, sp. 100 - 101°,

(g) 2-[3-kromenyylimetyyli]-6-[2-(N-aminokarbonyyli-N-hydroksiamino)etoksi]-1-okso-1,2,3,4-tetrahydroisokinoliini, sp. 135 - 138°,

(h) 2-[2-bifenylyylimetyyli]-6-[2-(N-aminokarbonyyli-N-hydroksiamino)etoksi]-1-okso-1,2,3,4-tetrahydroisokinoliini, sp. 135 - 137°,

(i) 2-(4-bifenylyyli)-6-[2-(N-aminokarbonyyli-N-hydroksiamino)etoksi]-1-okso-1,2,3,4-tetrahydroisokinoliini, sp. 185 - 187°, ja

(j) 2-(3-bifenylyyli)-6-[2-(N-aminokarbonyyli-N-hydroksiamino)-etoksi]-1-okso-1,2,3,4-tetrahydroisokinoliini, sp. 143 - 145°.

Välituote, 6-(2,2-dimetoksietoksi)-2-(3-bifenylyyli)-1-okso-1,2,3,4-tetrahydroisokinoliini valmistetaan seuraavasti:

Liuokseen, jossa on 6-(2,2-dimetoksietoksi)-1-okso-1,2,3,4-tetrahydroisokinoliinia (1,5 g, 5,98 mmoolia) ja 3-bromibifenyyliä (2,79 g, 11,96 mmoolia) DMF:ssä (60 ml), lisätään NaH:ta (215 mg, 8,97 mmoolia) ja CuI:tä (114 mg, 0,6 mmoolia). Reaktioseosta kuumennetaan palautusjäähdyttäen yön ajan. Sitten reaktion annetaan jäähtyä huoneen lämpötilaan ja sitten se laimennetaan vedellä (300 ml). Tuote uutetaan EtOAc:llä (2 x 150 ml) ja orgaaninen kerros pestään 1N NaOH:lla (300 ml) ja kyllästetyllä natriumkloridiliuoksella (300 ml), kuivatetaan $MgSO_4$:n päällä ja konsentroidaan tyhjössä. Raaka aine puhdistetaan kromatografialla (piihappogeeli, 1:9 EtOAc/heksaani, 1:4 EtOAc/-heksaani liuottimena), jolloin saadaan haluttu välituote kiintoaineena.

(k) 2-(3-bifenylyylimetyyli)-6-[2-(N-aminokarbonyyli-N-hydroksiamino)etoksi]-1-okso-1,2,3,4-tetrahydroisokinoliini, sp. 133 - 135°,

(l) 2-(4'-fluori-2-bifenylyylimetyyli)-6-[2-(N-aminokarbonyyli-N-hydroksiamino)etoksi]-1-okso-1,2,3,4-tetrahydroisokinoliini, sp. 123 - 124°,

(m) 2-(4-bifenylyylimetyyli)-6-[2-(N-aminokarbonyyli-N-hydroksiamino)etoksi]-3,4-dihydro-2H-1,2-bentsotiatsiini-1,1-dioksidi, sp. 166 - 167°,

(n) 2-(2-bifenylyylimetyyli)-6-[2-(N-aminokarbonyyli-N-hydroksiamino)etoksi]-3,4-dihydro-2H-1,2-bentsotiatsiini-1,1-dioksidi, sp. 160 - 161°, ja

(o) 2-(4'-fluori-4-bifenylyylimetyyli)-6-[2-(N-aminokarbonyyli-N-hydroksiamino)etoksi]-3,4-dihydro-2H-1,2-bentsotiatsiini-1,1-dioksidi, sp. 165 - 166°.

Esimerkki 14

a) 10.000 tabletin valmistus, jotka sisältävät 25 mg aktiivista aineosaa ja joiden koostumus on seuraava:

2-[3-(4-fluorifenyyli)-propyyli]-6-[2-(N-aminokarbonyyli-N-hydroksiamino)etoksi]-1-okso-1,2,3,4-tetrahydroisokinoliinia	250,00 g
laktoosia	2485,00 g
maissitärkkelystä	125,00 g
polyetyleeniglykolia 6.000	150,00 g
magnesiumstearaattia	40,00 g
puhdistettua vettä	q.s.

Menetelmä: Kaikki jauheet seulotaan seulalla, jonka silmäkoko on 0,6 mm. Lääkeaine, laktoosi, magnesiumstearaatti ja puolet tärkkelyksestä sekoitetaan sopivassa sekoittimessa. Loput tärkkelyksestä suspendoidaan 65 ml:aan vettä ja suspensio lisätään polyetyleeniglykolin 250 ml:ssa vettä olevaan kiehuvaan liuokseen. Muodostunut tahna lisätään jauheisiin, jotka granuloidaan, tarvittaessa lisäämällä lisää vettä. Granulaattia kuivatetaan yön ajan 35°C:ssa, rikotaan seulalla, jonka silmäkoko on 1,2 mm, ja puristetaan tableteiksi käyttämällä koveroita muotteja, joiden yläosat on jaettu kahtia.

Vastaavasti valmistetaan tabletteja, jotka sisältävät n. 10 - 100 mg jotakin muuta tässä selitettyä ja esimerkeissä esitettyä yhdistettä.

b) 1.000 kapselin valmistus, jotka sisältävät 50 mg aktiivista aineosaa ja joiden koostumus on seuraava:

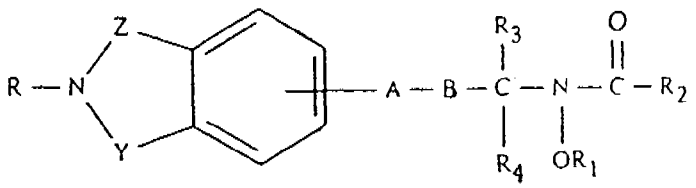
2-[3-(4-fluorifenyyli)-propyyli]-6-[2-(N-aminokarbonyyli-N-hydroksiamino)etoksi]-1-okso-1,2,3,4-tetrahydroisokinoliinia	50,00 g
laktoosia	167,00 g
modifioitua tärkkelystä	80,00 g
magnesiumstearaattia	3,00 g

Menetelmä: Kaikki jauheet seulotaan seulalla, jonka silmäkoko on 0,6 mm. Lääkeaine laitetaan sopivaan sekoittimeen ja sekoitetaan ensin magnesiumstearaatin, sitten laktoosin ja tärkkelyksen kanssa homogeeniseksi. Kovat gelatiinikapselit, n:o 2, täytetään 300 mg:lla seosta käyttämällä kapselintäyttökonetta.

Vastaavasti valmistetaan kapseleita, jotka sisältävät n. 10 - 100 mg jotain muuta tässä selitettyä ja esimerkeissä esitettyä yhdistettä.

Patenttivaatimukset

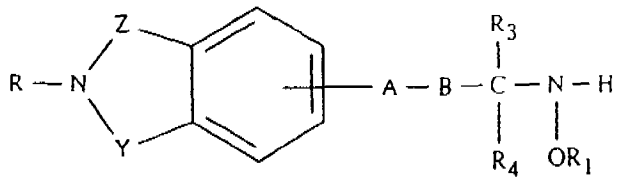
1. Menetelmä farmaseuttisesti aktiivisten kaavan I



(I)

mukaisten bentsoatsasyklyylisubstituoitujen hydroksyyliamiinijohdannaisten ja niiden farmaseuttisesti hyväksyttävien suolojen valmistamiseksi, jossa kaavassa
R merkitsee bifenyyliä, fenyyli-alempialkyyliä, naftyyli-alempialkyyliä, kromenyyli-alempialkyyliä, pyridyyli-alempialkyyliä, kinolyyli-alempialkyyliä, tienyyli-alempialkyyliä, fenyyli-alempialkenyyliä, fenyylioksi-alempialkyyliä, naftyylioksi-alempialkyyliä, pyridyylioksi-alempialkyyliä, C_3-C_7-sykloalkyyli-alempialkyyliä, bifenyyli-alempialkyyliä, fenyyli-C_3-C_7-sykloalkyyli-alempialkyyliä, fenyylioksi-fenyyli-alempialkyyliä,
Z merkitsee C_1-C_3-alkyleeniä tai vinyleeniä, joista kumpikin on substituoimaton tai substituoitu alempialkyylillä, Y on SO_2 (sulfonyyli) tai CO (karbonyyli),
A on O (happi) tai suora sidos,
B merkitsee alempialkyleeniä tai B merkitsee alempialkenyleeniä, edellyttäen, että A merkitsee suoraa sidosta,
R_1 merkitsee vetyä, alempialkanoyyliä tai alempialkoksikarbonyyli-alempialkyylikarbonyyliä,
R_2 merkitsee alempialkyyliä, aminoa, mono- tai di-alempialkyyliaminoa, tai fenyyliaminoa,
R_3 ja R_4 merkitsevät toisistaan riippumatta vetyä tai alempialkyyliä,
t u n n e t t u siitä, että

kaavan V



(V)

mukainen hydroksyyliamiinijohdannainen, jossa tähteillä R, R_1, R_3, R_4, A, B, Z ja Y on edellä määritellyt merki-tykset, kondensoidaan

kaavan VIII

R5-N=C=O (VIII)

mukaisella isosyanaatilla, jossa kaavassa R_5 merkitsee suojaryhmää tai R_5 merkitsee alempialkyyliä tai fenyyliä, ja poistetaan suojaryhmä, kun R_5 merkitsee suojaryhmää, jolloin saadaan kaavan I mukainen yhdiste, jossa R_2 on ryhmä R_5NH, jossa R_5 merkitsee vetyä tai muita yllä tähteelle R_5 määriteltyjä ryhmiä, ja haluttaessa

a) menetelmän mukaisesti tai jollakin muulla tavalla saatava kaavan I mukainen yhdiste tai sen suola muunnetaan asyloimalla joksikin toiseksi keksinnön mukaiseksi yhdisteeksi tai sen suolaksi,

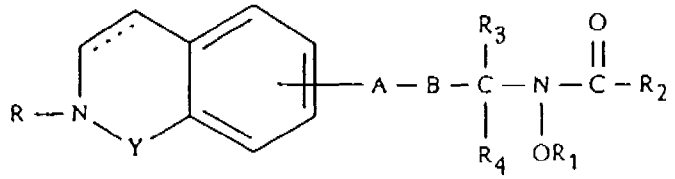
b) menetelmän mukaisesti tai jollakin muulla tavalla saatava kaavan I mukainen yhdiste tai sen suola muunnetaan hydrolysoimalla joksikin toiseksi keksinnön mukaiseksi yhdisteeksi tai sen suolaksi,

c) menetelmän mukaisesti saatava kaavan I mukainen vapaa yhdiste muunnetaan suolaksi,

d) menetelmän mukaisesti saatava suola muunnetaan vapaaksi kaavan I mukaiseksi yhdisteeksi tai joksikin toiseksi suolaksi tai

e) menetelmän mukaisesti saatava isomeerien seos erotetaan ja eristetään haluttu yhdiste.

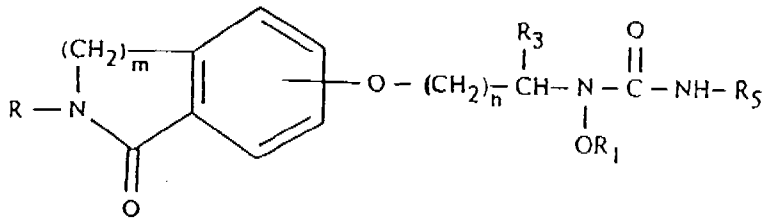
2. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että valmistetaan kaavan II



(II)

mukaisia yhdisteitä tai niiden farmaseuttisesti hyväksyttäviä suoloja, jossa kaavassa R merkitsee fenyyli-alempialkenyyliä, naftyyli-alempialkyyliä, kromenyyli-alempialkyyliä, pyridyyli-alempialkyyliä, kinolyyli-alempialkyyliä, tienyyli-alempialkyyliä, fenyylioksi-alempialkyyliä, naftyylioksi-alempialkyyliä, pyridyylioksi-alempialkyyliä, C_3-C_7-sykloalkyyli-alempialkyyliä, bifenyyli-alempialkyyliä tai fenyylioksifenyyli-alempialkyyliä, Y on CO tai SO_2, A merkitsee happea tai suoraa sidosta, B merkitsee alempialkyleeniä tai B merkitsee alempialkenyleeniä, edellyttäen, että A merkitsee suoraa sidosta, R_1 merkitsee vetyä tai alempialkanoyyliä, R_2 merkitsee aminoa, mono-tai di-alempialkyyliaminoa tai fenyyliaminoa, R_3 ja R_4 merkitsevät toisistaan riippumatta vetyä tai alempialkyyliä, ja rengasjärjestelmässä esiintyvä pisteviiva osoittaa, että kyseessä oleva sidos on joko yksinkertainen tai kaksoissidos.

3. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että valmistetaan kaavan III

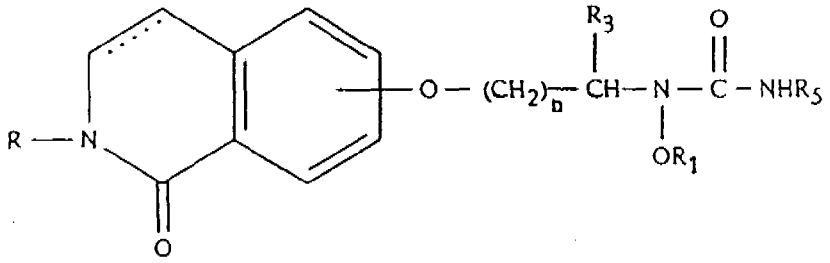


(III)

mukaisia yhdisteitä tai niiden farmaseuttisesti hyväksyttäviä suoloja, jossa kaavassa R merkitsee bifenyyli-alem-

pialkyyliä, fenyyli-C_1-C_4-alkyyliä, naftyyli-C_1-C_4-alkyyliä, kromenyyli-C_1-C_4-alkyyliä, pyridyyli-C_1-C_4-alkyyliä, kinolyyli-C_1-C_4-alkyyliä, tienyyli-C_1-C_4-alkyyliä, fenyylioksi-C_1-C_4-alkyyliä, naftyylioksi-C_1-C_4-alkyyliä, pyridyylioksi-C_1-C_4-alkyyliä, fenyylioksifenyyli-C_1-C_4-alkyyliä, fenyyli-C_3- tai C_4-alkenyyliä tai sykloheksyyli-C_1-C_4-alkyyliä, m ja n merkitsevät toisistaan riippumatta lukua 1, 2 tai 3, R_1 merkitsee vetyä tai alempialkanoyyliä, R_3 merkitsee vetyä tai alempialkyyliä, R_5 merkitsee vetyä, alempialkyyliä tai monosyklistä karbosyklistä aryyliä.

4. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että valmistetaan kaavan IV



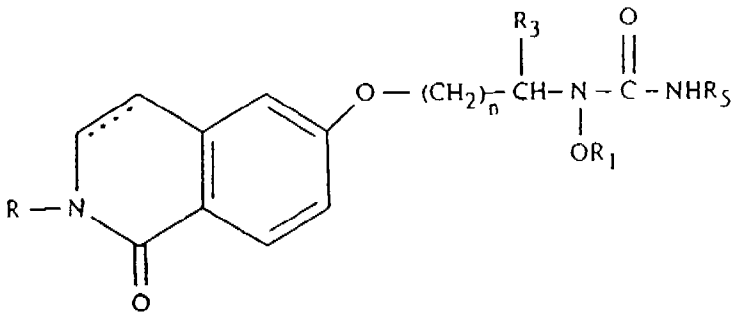
(IV)

mukaisia yhdisteitä tai niiden farmaseuttisesti hyväksyttäviä suoloja, jossa kaavassa R merkitsee bifenyyli-alempialkyyliä, fenyyli-C_1-C_4-alkyyliä, naftyyli-C_1-C_4-alkyyliä, kromenyyli-C_1-C_4-alkyyliä, pyridyyli-C_1-C_4-alkyyliä, kinolyyli-C_1-C_4-alkyyliä, tienyyli-C_1-C_4-alkyyliä, fenyylioksi-C_1-C_4-alkyyliä, naftyylioksi-C_1-C_4-alkyyliä, pyridyylioksi-C_1-C_4-alkyyliä, fenyylioksifenyyli-C_1-C_4-alkyyliä, fenyyli-C_3- tai C_4-alkenyyliä tai sykloheksyyli-C_1-C_4-alkyyliä, n on 1, 2 tai 3, R_1 merkitsee vetyä tai alempialkanoyyliä, R_3 merkitsee vetyä tai C_1-C_3-alkyyliä, R_5 merkitsee vetyä, alempialkyyliä tai monosyklistä karbosyklistä aryyliä.

5. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että valmistetaan kaavan I mukaisia yhdisteitä tai niiden farmaseuttisesti hyväksyttäviä suoloja, jossa kavassa Z merkitsee etyleeniä, Y on CO tai SO_2, A merkitsee happea, B merkitsee 1 - 4 hiiliatomia sisältävää

alkyleeniä, R merkitsee kinolyyli-C_1-C_4-alkyyliä tai bifenyyli-C_1-C_4-alkyyliä, R_1, R_3 ja R_4 merkitsevät vetyä ja R_2 merkitsee aminoa tai mono-alempialkyyliaminoa.

6. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että valmistetaan kaavan IVa



(IVa)

mukaisia yhdisteitä tai niiden farmaseuttisesti hyväksyttäviä suoloja, jossa kaavassa R merkitsee bifenyyli-C_1-C_4-alkyyliä, fenyyli-C_1-C_4-alkyyliä, naftyyli-C_1-C_4-alkyyliä, kromenyyli-C_1-C_4-alkyyliä, pyridyyli-C_1-C_4-alkyyliä, kinolyyli-C_1-C_4-alkyyliä, tienyyli-C_1-C_4-alkyyliä, fenyylioksi-C_1-C_4-alkyyliä, naftyylioksi-C_1-C_4-alkyyliä, pyridyylioksi-C_1-C_4-alkyyliä, fenyylioksifenyyli-C_1-C_4-alkyyliä, fenyyli-C_3- tai C_4-alkenyyliä tai sykloheksyyli-C_1-C_4-alkyyliä, n on 1, 2 tai 3, R_1 merkitsee vetyä tai alempialkanoyyliä, R_3 merkitsee vetyä tai C_1-C_3-alkyyliä, R_5 merkitsee vetyä, alempialkyyliä tai monosyklistä karbosyklistä aryyliä.

7. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että valmistetaan 2-[3-(4-fluorifenyyli)-propyyli]-6-[2-(N-aminokarbonyyli-N-hydroksiamino)-etoksi]-1-okso-1,2,3,4-tetrahydroisokinoliini tai sen farmaseuttisesti hyväksyttävä suola.

8. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että valmistetaan 2-(3-fenyylipropyyli)-6-[2-(N-aminokarbonyyli-N-hydroksiamino)etoksi]-1-okso-1,2,3,4-tetrahydroisokinoliini tai sen farmaseuttisesti hyväksyttävä suola.

9. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että valmistetaan 2-(4-bifenylyylimetyyli)-6-[2-(N-aminokarbonyyli-N-hydroksiamino)etoksi]-1-okso-1,2,3,4-tetrahydroisokinoliini tai sen farmaseuttisesti hyväksyttävä suola.

10. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että valmistetaan 2-(4'-fluori-4-bifenylyylimetyyli)-6-[2-(N-aminokarbonyyli-N-hydroksiamino)-etoksi]-1-okso-1,2,3,4-tetrahydroisokinoliini tai sen farmaseuttisesti hyväksyttävä suola.

Hak.n:o 923393

Viitejulkaisuja - Anförda publikationer

Julkisia suomalaisia patenttihakemuksia: - Offentliga finska patentansökningar

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

FI

CH

DE

DK

FR

GB

NO

SE

US

Merkitse hakemusjulkaisun (esim. saksal. Offenlegungsschrift) numeron eteen H ja vastaavasti kuulutus- ja patenttijulkaisun numeron eteen K ja P.

Käännä Vänd

EP 240859 Hk C07D 215/60 ja 326386 Hk C07D 217/24

WO

Muita julkaisuja: - Andra publikationer:

30.10.98

Olli Martikainen

Allekirjoitus