

(19)



SUOMI - FINLAND

(FI)

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

(10) FI 873289 A7

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

(21) Patentihakemus - Patentansökan - Patent application **873289**

(51) Kansainvälinen patenttiluokitus - Internationell patentklassifikation -
International patent classification (IPC⁴)
**C07D471/04
C07D209:00
C07D221:00**

(22) Tekemispäivä - Ingivningsdag - Filing date **28.07.1987**

(23) Saapumispäivä - Ankomstdag - Reception date **28.07.1987**

(41) Tullut julkiseksi - Blivit offentlig - Available to the public **31.01.1988**

(43) Julkaisupäivä - Publiceringsdag - Publication date **12.06.2019**

(32) (33) (31) Etu oikeus - Prioritet - Priority

29.07.1986 GB 8618398 05.05.1987 GB 8710608

(71) Hakija - Sökande - Applicant

1 • Glaxo Group Limited, 980 Great West Road, BRENTFORD MIDDLESEX TW8 9GS, ISO-BRITANNIA, (GB)

(72) Keksijä - Uppfinnare - Inventor

1 • Philipps, Gordon Hanley, United Kingdom, ISO-BRITANNIA, (GB)

2 • Jones, Paul Spencer, United Kingdom, ISO-BRITANNIA, (GB)

3 • Cooper, Martin Edward, United Kingdom, ISO-BRITANNIA, (GB)

(74) Asiamies - Ombud - Agent

Kolster Oy Ab, Salmisaarenaukio 1, 00180 Helsinki

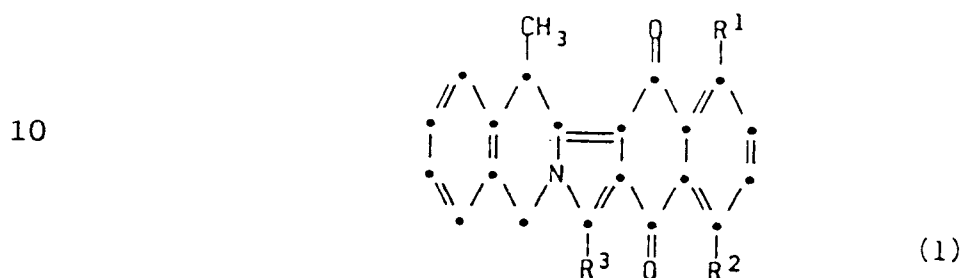
(54) Keksinnön nimitys - Uppfinningens benämning - Title of the invention

Isokinoliinijohdannaisia.

Isokinolinderivat.

Analogiamenetelmä terapeuttisesti käyttökelpoisten isokinoliini johdannaisten valmistamiseksi

Tämä keksintö koskee menetelmää uusien isokinoliini johdannaisten valmistamiseksi, joilla on yleinen kaava (1)



15 {jossa R^1 ja R^2 , jotka voivat olla samanlaisia tai erilaisia, merkitsevät kumpikin vetyatomia tai ryhmää $-\text{OP}(\text{O})(\text{OH})(\text{OR}^4)$ [jossa R^4 merkitsee vetyatomia tai suora-

ketjuista tai haarautunutta C_{1-6} -alkyyli ryhmää (joka mahdollisesti on substituoitu C_{1-4} -alkoksi-, tetrahydrofura-

20 nyyli- tai C_{3-7} -sykloalkyyli ryhmällä) tai C_{3-6} -alkenyyli-, C_{3-7} -sykloalkyyli-, fenyyl-, fenyyl- C_{1-3} -alkyyli-, nitro-

fenyyl- C_{1-3} -alkyyli- tai bentsoyyli- C_{1-3} -alkyyli ryhmää], edellyttäen, että ainakin toinen R^1 :stä ja R^2 :sta merkitsee ryhmää $-\text{OP}(\text{O})(\text{OH})(\text{OR}^4)$; ja R^3 merkitsee vety- tai ha-

25 logeeniatomia} ja niiden fysiologisesti hyväksyttävien emäsadditiosuolojen valmistamiseksi.

Isokinoliini johdannaista on selostettu esimerkiksi EP-A-108620:ssa ja EP-A-161102:ssa aineina, joilla on syöväntvastainen vaikutus. Nyt on löydetty uusi ryhmä isokinoliiniyhdisteitä, joilla on hyvä syöväntvastainen vaikutus. Keksinnön mukaisesti saatavilla uusilla yhdisteillä on lisäksi erittäin edullisia fysikaaliskemiallisia ominaisuuksia.

35 Kaavan (1) mukaiset yhdisteet voivat esiintyä stereoisomeereinä ja/tai tautomeereinä, joten keksintö käsittää kaikkien tällaisten kaavan (1) mukaisten yhdisteiden isomeerien ja niiden seosten valmistuksen.

Kaavan (1) mukaiset yhdisteet voivat muodostaa suoloja emästen kanssa. Farmaseuttisessa käytössä tällaisten suolojen tulisi olla fysiologisesti hyväksyttäviä, mutta muille suoloille voidaan löytää käyttöä, esimerkiksi valmistettaessa kaavan (1) mukaisia yhdisteitä kuin myös niiden fysiologisesti hyväksyttäviä suoloja. Esimerkkeinä yleisen kaavan (1) mukaisista yhdisteiden suoloista ovat alkalimetallisuolat, kuten litium-, natrium- ja kaliumsuolat, amiinisuolat, esimerkiksi ammonium ja mono-, di- tai trisubstituoitu ammonium, esim. trietyyliammoniumsuolat ja aminohapposuolat, esimerkiksi arginiinisuuolat. Natriumsuolat ovat erityisesti edullisia.

Viittaukset tästä eteenpäin kaavan (1) mukaisiin yhdisteisiin sekä niiden käyttöön ja valmistukseen tar koittavat, ellei toisin ole määrätty, viittauksia yhdisteisiin ja niiden suoloihin, esim. fysiologisesti hyväksyttäviin suoloihin.

Tarpeiden Kaavan (1) mukaisissa yhdisteissä, kun ryhmä R^4 on alkyyliryhmä, se voi olla esimerkiksi suora tai haaroittunut C_{1-8} -alkyyliryhmä tai erityisesti se voi olla suora tai haaroittunut C_{1-6} -alkyyliryhmä, kuten metyyli-, etyyli-, n-propyyli-, i-propyyli-, n-butyyli- tai n-pentyyli-ryhmä. Tällaiset alkyyliryhmät voivat olla substituoituja esimerkiksi hydroksyyli-, C_{1-4} -alkoksi-, esim. metoksi- tai etoksi-, 3-7-jäsenisellä sykklisellä eetteri-, esim. tetrahydrofuraanilla tai C_{3-7} -sykloalkyyli-, esim. sykloheksyyli-ryhmällä.

Kun R^4 kaavan (1) mukaisissa yhdisteissä vastaa alkenyyli-ryhmää, se voi olla esimerkiksi C_{3-8} -alkenyyli-ryhmä, esim. allyyli.

Kun R^4 kaavan (1) mukaisissa yhdisteissä vastaa sykloalkyyli-ryhmää, se voi olla esimerkiksi C_{3-7} -sykloalkyyli-ryhmä, esim. sykloheksyyli.

Kun R^4 kaavan (1) mukaisissa yhdisteissä vastaa aryyli-ryhmää, se voi olla esimerkiksi fenyyli-ryhmä, joka on valinnaisesti substituoitu R^5 -ryhmällä, missä R^5 on

on hydroksi-, C_{1-4} -alkoksi-, esim. metoksi tai nitroryhmä.

Kun R^4 on aralkyyli-ryhmä, se voi olla esimerkiksi fen- C_{1-3} -alkyyli-ryhmä, missä fenyyliosaa on valinnaisesti substituoitu R^5 -ryhmällä, joka on juuri määritellyn mukainen ja erityisesti se voi olla bentsoyyli-ryhmä.

Kun R^4 kaavan (1) mukaisissa yhdisteissä vastaa aroxyli-alkyyli-ryhmää, se voi olla esimerkiksi bentsoyyli- C_{1-3} -alkyyli-ryhmä, missä bentsoyyliosaa on valinnaisesti substituoitu fenyyli-ryhmällä, joka on edellä määritetyn mukainen ja erityisesti se voi olla bentsoyyli-metyyli-ryhmä.

Kun ryhmä R^3 kaavan (1) mukaisissa yhdisteissä on halogeeniatomi, se voi olla fluori-, kloori-, bromi- tai jodiatomi.

15 Keksinnön ~~(suoritusmuodon)~~ mukaisesti ~~keksinnön avulla~~ ^{valmistetaan} saadaan yhdisteitä, joilla on kaava (1), missä:

~~ja ovat~~ R^1 ja R^2 , jotka voivat olla samoja tai erilaisia, ~~vastaavat~~ kummatkin vetyatomia, hydroksyyli-ryhmää tai -OP(O)(OH)(OR⁴)-ryhmää [missä R^4 vastaa vetyatomia tai alkyli- (joka on valinnaisesti substituoitu hydroksyyli-, alkoksi- tai sykloalkyyli-ryhmällä), aryyli- tai aralkyyli-ryhmää], edellyttäen, että ainakin toinen R^1 :stä ja R^2 :sta vastaa -OP(O)(OH)(OR⁴)-ryhmää ja R^3 on vety- tai halogeeniatomi tai metyyli-ryhmä sekä niiden suoloja.

25 Kaavan (1) mukaisissa yhdisteissä R^3 on edullisesti metyyli-ryhmä tai vielä edullisemmin vetyatomi.

Erityisinä esimerkkeinä R^4 -ryhmästä ovat vetyatomi, suora tai haaroittunut C_{1-5} -alkyyli-ryhmä, C_{1-4} -alkoksietyli-ryhmä (kuten 2-metoksietyli), tetrahydrofuranyyli-
30 limetyyli-ryhmä (esim. 2-tetrahydrofuranyylimetyyli), C_{5-7} -sykloalkyyli-ryhmä (esim. sykloheksyyli-ryhmä), C_{3-6} -alkenyli-ryhmä (esim. allyyli), C_{5-7} -sykloalkyyli-ryhmä (esim. sykloheksyyli), fenyyli, fenyyli- C_{1-3} -alkyyli (esim. bentsoyli), missä fenyyliosaa on valinnaisesti substitu-
35 tuoitu nitroryhmällä (esim. p-nitro) tai bentsoyyli- C_{1-3} -alkyyli-ryhmä (esim. bentsoylimetyyli).

Kaavan (1) mukaisissa yhdisteissä R^4 on edullisesti suora C_{1-5} -alkyyli-ryhmä (esim. metyyli tai n-propyyli), tetrahydrofuranyylimetyyli-ryhmä, fenyyli- C_{1-3} -alkyyli-ryhmä (esim. bentsyyli) tai bentsoyyli- C_{1-3} -alkyyli-ryhmä (esim. bentsoyylimetyyli).

Kaavan (1) mukaiset yhdisteet, joissa R^1 on vetyatomi ja R^2 on $-OP(O)(OH)(OR^4)-$ ryhmä (missä R^4 on edellä määritetty, erityisesti bentsyyli tai bentsoyylimetyyli) ja niiden suolat ovat edullisia.

Edullisia kaavan (1) mukaisten yhdisteiden ryhmiä ovat sellaiset, missä R^1 on vetyatomi, R^2 on $-OP(O)(OH)(OR^4)-$ ryhmä ja R^3 on vetyatomi sekä niiden suolat. Erityisesti edullisia ovat sellaiset yhdisteet, joissa R^4 on suora C_{1-5} -alkyyli-ryhmä (esim. metyyli tai n-propyyli), tetrahydrofuranyylimetyyli-ryhmä, fenyyli- C_{1-3} -alkyyli-ryhmä (esim. bentsyyli) tai bentsoyyli- C_{1-3} -alkyyli-ryhmä (esim. bentsoyylimetyyli).

Erityisesti tärkeä keksinnön mukainen yhdiste on fenyyylimetyyli, [5,8,13,14-tetrahydro-14-metyyli-8,13-dioksobents[5,6]isoindolo[2,1-b]isokinolin-9-yyli]/fosforihappo sekä sen suolat, erityisesti natriumsuola.

Toinen tärkeä keksinnön mukainen yhdiste on 2-okso-2-fenyylietyyli, [5,8,13,14-tetrahydro-14-metyyli-8,13-dioksobents[5,6]isoindolo[2,1-b]isokinolin-9-yyli]/fosforihappo ja sen suolat, erityisesti natriumsuola.

Kaavan (1) mukaisilla yhdisteillä on syövänvastainen vaikutus, erityisesti tuumoreita, kuten karsinoomeja, tukikudossyöpiä ja maksakasvaimia vastaan.

Siten, kun kaavan (1) mukaista yhdistettä annetaan vatsaontelonsisäisesti tai suonensisäisesti hiirille, joilla on ihonalainen tuumori, joka on saanut alkunsa S180-solujen siirrännäisestä, myöhemmin tehdyt tutkimukset ovat osoittaneet, että tuumorin kasvu on merkittävästi vähentynyt ja joissakin tapauksissa on ilmennyt täydellistä palautumista. Vaikutusta "HT29 Human Colon Xenograft

in Nude Mice and Mouse Adenocarcinoma MAC30T:tä" vastaan on myös osoitettu.

Keksinnön mukaisilla yhdisteillä on lisäksi erityisen suotuisia fysikaaliskemiallisia ominaisuuksia. Siten esimerkiksi keksinnön yhdisteillä on parantunut liukenevuus veteen, kun pH on lähellä fysiologista pH:ta (esim. pH 6,0 - 8,0) verrattuna isokinoliiniyhdisteisiin, joita on kuvattu EP-A-108620:ssa ja EP-A-161102:ssa, mikä tekee yhdisteistä erityisesti sopivia formuloitaviksi ruoansulatuskanavan ulkopuolelle annettaviksi.

Esillä olevan keksinnön lisänäkökohdan mukaisesti keksinnön avulla saadaan kaavan (1) mukainen yhdiste tai sen fysiologisesti hyväksyttävä suola, jota käytetään hoidettaessa ihmisruumissa tai eläimessä esiintyvää syöpää, erityisesti tuumoreita.

Esillä olevan keksinnön vielä toisen lisänäkökohdan mukaisesti, keksintö käsittää kaavan (1) mukaisen yhdisteen tai sen fysiologisesti hyväksyttävän suolan käytön valmistettaessa terapeutista ainetta, jota käytetään hoidettaessa ihmisruumissa tai eläimessä esiintyvää syöpää, erityisesti hoidettaessa tuumoreita.

Edelleen esillä olevan keksinnön lisänäkökohdan mukaisesti keksintö käsittää menetelmän, jolla hoidetaan ihmisruumissa tai eläimessä esiintyviä syöpiä, erityisesti tuumoreita, ja menetelmä käsittää kaavan (1) mukaisen yhdisteen tai sen fysiologisesti hyväksyttävän suolan antamisen mainitulle kohteelle tehokkaana määränä.

Keksinnön mukaisia yhdisteitä tulisi edullisesti käyttää yhdessä yhden tai useamman muun terapeuttisen aineen kanssa, kuten esimerkiksi oksetusta estävien aineiden, immunosuppressiivisten aineiden tai toisenlaisten syövänvastaisten aineiden kanssa. Esillä oleva keksintö käsittää kaavan (1) mukaisen suolan tai sen fysiologisesti hyväksyttävän suolan käytön yhdessä yhden tai useamman muun terapeuttisen aineen kanssa.

Koelublu
Erim 610

Esillä olevan keksinnön lisänäkökohdan mukaisesti keksinnön avulla saadaan farmaseuttinen koostumus, joka käsittää aktiivisena aineosana kaavan (1) mukaisen yhdisteen tai sen fysiologisesti hyväksyttävän suolan yhdessä
 5 yhden tai useamman farmaseuttisen kantaja-aineen tai apu-
 aineen kanssa.

Keksinnön mukaiset yhdisteet voidaan formuloida antamista varten millä tahansa sopivalla tavalla ja siten keksinnön suojapiiriin kuuluu lisäksi farmaseuttisia koos-
 10 tumuksia, jotka käsittävät kaavan (1) mukaisen yhdisteen tai sen fysiologisesti hyväksyttävän suolan mukautettuna käytettäväksi ihmis- tai eläinlääketieteessä. Tällaiset koostumukset voidaan antaa tunnetuilla tavoilla seoksina, joissa on yksi tai useampia fysiologisesti hyväksyttäviä
 15 kantaja-aineita tai apuaineita. Koostumukset voivat edelleen sisältää valinnaisesti yhden tai useamman muun terapeuttisen aineen, kuten esimerkiksi erilaisen syövänta-
 taisen aineen tai oksetusta estävän aineen tai immunosup-
 ressiivisen aineen.

20 Siten keksinnön mukaiset yhdisteet voidaan formuloida annettaviksi suun kautta, kielen alle, paikallisesti, peräsuolen kautta tai edullisesti ruoansulatuskanavan ulkopuolelle (esim. lääkepulloinjektiona tai suonensisäi-
 senä infuusiona).

25 Injektiot ovat steriilejä tuotteita ja niitä voidaan valmistaa yksikköannosmuodossa, esimerkiksi ampulleina, pieninä lääkepulloina, pienitilavuuksisina infuusiona tai edeltäpäin täytettyinä ruiskeina tai monian-
 noksisiin astioihin, kuten esimerkiksi yhdessä lisätyn
 30 suoja-aineen kanssa. Koostumukset voivat olla liuos-, suspensio- tai emulsiomuodossa vesipitoisissa tai vedettö-
 missä apuaineissa ja ne voivat sisältää formuloivia aineita, kuten antioksidantteja, puskurointi-, täyte-, ke-
 laatinmuodostus-, antimikrobisia, liukenevuutta edistäviä,
 35 pinta-aktiivisia ja/tai jänteittä sääteleviä aineita. Vaihtoehtoisesti aktiivinen aineosa (lisättyjen aineiden

kanssa tai ilman niitä) voi olla kuivassa muodossa ja ennen käyttöä se sekoitetaan sopivan apuaineen kanssa, esim. steriilin pyrogeenittömän veden tai dekstroosin kanssa. Kuiva, kiinteä muoto voidaan valmistaa täyttämällä steriiliä jauhetta aseptisesti yksittäisiin steriileihin säiliöihin tai täyttämällä steriiliä liuosta aseptisesti kuhunkin säiliöön ja jäädytyskuivaamalla.

Keksinnön mukaiset yhdisteet voidaan myös formuloida suun kautta annettaviksi koostumuksiksi. Kun ne ovat tabletteina tai kapsелеina, ne voivat sisältää tunnettuja apuaineita, kuten side-, täyte-, voitelu-, hajottavia tai kosteuttavia aineita. Tabletit voidaan päällystää alalla hyvin tunnettujen menetelmien mukaisesti. Suun kautta annettavat nestemäiset valmisteet voivat olla esimerkiksi vesi- tai öljypitoisten suspensioiden, liuosten, emulsioiden, siirappien tai eliksiirien muodossa tai ne voivat olla kuivia tuotteita, jotka sekoitetaan veteen tai muuhun sopivaan apuaineeseen ennen käyttöä. Tällaisissa nestemäisissä valmisteissa voi olla tunnettuja lisäaineita, kuten suspendoivia aineita, pinta-aktiivisia aineita, vedettömiä apuaineita, suoja-aineita, sokereita, makeuttavia aineita, puskureita, väriaineita, antioksidantteja ja/tai makeusaineita. Yhdisteet voidaan myös formuloida lääkepuikkoiksi, esimerkiksi sellaisiksi, joissa on tunnettuja lääkepuikkojen perusaineita, kuten kaakaovoita tai muita glyseridejä.

Annettaessa kielen alle laitettavaksi, koostumukset voivat olla tabletteja tai pastilleja, jotka on formuloitu tunnetulla tavalla.

Annettaessa paikallisesti, keksinnön mukaiset yhdisteet voidaan formuloida salvoiksi, voiteiksi, liuoksiksi, jauheiksi, pessaareiksi, suihkeiksi, aerosoleiksi tai tipoiksi (esim. silmä- tai nenätipoiksi). Salvat ja voiteet voidaan esimerkiksi formuloida vesipitoisen tai öljyisen perusaineen ja sopivien sakeuttavien ja/tai hyydyttävien aineiden kanssa. Tällaiset perusaineet voivat

siten sisältää esimerkiksi vettä ja/tai öljyä, kuten nestemäistä paraffiiniöljyä tai kasvisöljyä, kuten maapähkinäöljyä tai risiiniöljyä. Liuokset voidaan formuloida vesi- tai öljypohjaisen perusaineen kanssa ja ne voivat yleensä sisältää myös yhden tai useampia emulgoivia, stabiloivia, hajottavia, suspendoivia, sakeuttavia ja/tai väriaineita. Jauheita voidaan muodostaa minkä tahansa sopivan jauheperusaineen avulla, esimerkiksi talkin, laktoosin tai tärkkelyksen avulla. Tipat voidaan formuloida vesipitoisen tai vedettömän perusaineen kanssa, jossa on myös yksi tai useampia hajottavia, liukenevuutta edistäviä tai suspendoivia aineita. Aerosolisuihkeet johdetaan tarkoituksenmukaisesti painepakkauksista käyttäen sopivaa ponneainetta, esim. diklooridifluorimetanaia, dikloorifluorime-
 10 taania, diklooritetrafluorietaania, hiilidioksidia tai
 15 muut asopivaa kaasua.

Koostumukset voivat sisältää 0,1 - 100 % aktiivista ainetta.

On mahdollista käyttää keksinnön mukaista yhdistet-
 20 tä taistellessa tuumoria vastaan sisällyttämällä koostumukseen erityinen lääkeaineen kantajasysteemi, kuten liposomeja, albumeeni-keskusjyväsiä ja monokloonisia vastaaineita.

Annettaessa systemaattisesti aikuisille, päivittäin
 25 annostus on yleensä 5 - 5 000 mg, edullisesti 50 - 2 000 mg ja tämä määräv oidaan antaa päivittäin 1 - 5 annokseen jaettuna, riippuen esimerkiksi antamistavasta sekä potilaan tilasta. Kun koostumukset käsittävät annostusyksiköitä, kussakin yksikössä on edullisesti 10 - 2 000 mg ak-
 30 tiivista aineosaa, esimerkiksi 50 - 1 000 mg.

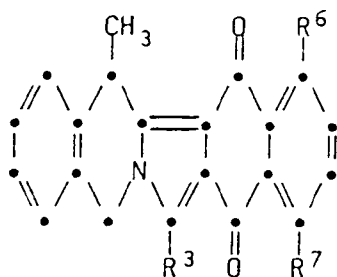
Annettaessa paikallisesti, päivittäinen annostus, jota käytetään hoidettaessa aikuista ihmistä, on yleensä 0,1 - 1 000 mg, potilaan tilasta riippuen.

Keksinnön mukaiset hyödylliset yhdisteet voidaan
 35 valmistaa muutamilla seuraavaksi kuvattavilla menetelmillä, joissa esiintyvät erilaiset ryhmät ja symbolit ovat

vastaavia kuin kaavalle (1) kuvatut ellei toisin ole määriteltä.

Siten menetelmän (A) mukaisesti kaavan (1) mukainen yhdiste voidaan valmistaa saattamalla yhdiste, jolla on
5 kaava (2)

10



(2)

15 /missä toinen R^6 :sta tai R^7 :stä vastaa $-OP(O)(X^1)(X^2)$ -ryhmää (missä X^1 vastaa atomia tai ryhmää, joka on muutettavissa hydroksyyli-ryhmäksi ja X^2 vastaa hydroksyyli-ryhmää tai X^1 -osaa) ja toinen vastaa vetyatomia, hydroksyyli-ryhmää tai $-OP(O)(X^1)(X^2)$ -ryhmää, joka on edellä määritetyn
20 kaltainen/, reagoimaan siten, että ainakin yksi X^1 -osa muutetaan hydroksiksi, jolloin muodostuu kaavan (1) mukainen yhdiste, esimerkiksi hydrolysoimalla tai suorittamalla eetterin lohkaus.

Esimerkkeinä X^1 -atomeista, jotka voidaan muuttaa
25 hydrokseiksi, ovat halogeeniatomit, kuten kloori- tai bromiatomit.

Esimerkkeinä X^1 :stä niiden ollessa ryhmiä, jotka voidaan muuttaa hydroksiksi, ovat OX^3 -ryhmä (missä X^3 voi olla esimerkiksi alkyyli-ryhmä (joka on valinnaisesti substituoitu hydroksyyli-, alkoksi-, syklistä eetteri- tai sykloalkyyli-ryhmällä) tai alkenyyli-, sykloalkyyli-, aryyli-, aralkyyli- tai aroyyli-alkyyli-ryhmä).

X^1 :n muuttaminen hydroksiksi voidaan suorittaa käyttäen tunnettuja menetelmiä. Siten esimerkiksi halogeeniatomi voidaan korvata hydroksyyli-ryhmällä hydrolysoimalla, esim. emäksisellä hydrolyysillä käyttäen sopivaa
35

emästä, kuten alkalimetallihydroksidia sopivassa liuottimessa, kuten vesipitoisessa tetrahydrofuraanissa.

OX³:n muuttaminen hydroksiksi voidaan suorittaa käyttäen nukleofiiliä, esim. halogenidi-iona, kuten jodidionia (joka on saatu esimerkiksi alkalimetallihalogenidista, kuten natriumjodidista) tai kvaternaarista ammoniumhalogenidia, kuten trietyyliamiinihydrojodidia, joka on inertissä liuottimessa, kuten ketonissa (esim. asetonissa tai butan-2-onissa) tai substituoitua amidia (esim. dimetyyliformamidia) tai saattamalla OX³ reagoimaan trialkyyllisilyylijodidin, kuten trimetyyllisilyylijodin kanssa liuottimessa, kuten halogenoitu hiilivety (esim. hiilitetrakloridi) ja sen jälkeen hydrolysoimalla, esim. suorittamalla emäksinen hydrolyysi käyttäen sopivaa emästä, kuten alkalimetallihydroksidia.

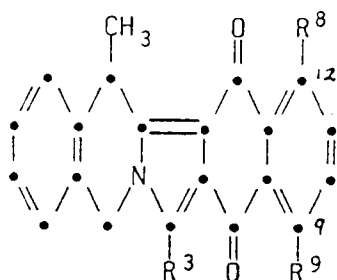
Reaktio voidaan suorittaa missä tahansa sopivassa lämpötilassa, esimerkiksi sellaisessa, joka on -10 - +100°C.

Tunnetun käytännön mukaan reaktio voidaan suorittaa siten, että kun -OP(O)(X¹)(X²) vastaa -OP(O)(OX³)(OX³):a, vain toinen OX³-ryhmistä muutetaan hydroksyyli ryhmäksi. Näissä olosuhteissa valmistetaan kaavan (1) mukaisia fosfaatteja [se on sellainen, missä R⁴ on alkyyliryhmä (joka on valinnaisesti substituoitu hydroksyyli-, alkoksi-, sykloisella eetteri- tai sykloalkyyli ryhmällä) tai alkenyyli-, sykloalkyyli-, aryyli-, aralkyyli- tai aroyyialkyyliryhmä]. Vaihtoehtoisesti kummatkin OX³-ryhmät voidaan muuttaa hydroksyyli ryhmiksi käyttäen trimetyyllisilyylijodidia. Näissä olosuhteissa valmistetaan primaarisia kaavan (1) mukaisia fosfaatteja (se on sellainen, missä R⁴ on vetyatomi).

Edelleen reaktio voidaan suorittaa siten, että kun käytetään alkalimetallihalogenidia (kuten litium-, natrium- tai kaliumjodidia), valmistuu sopivaa kaavan (1) mukaisen yhdisteen alkalimetallisuolaa.

Toisen menetelmän (B) mukaisesti kaavan (1) mukainen yhdiste voidaan valmistaa saattamalla yhdiste, jolla on kaava (3)

5

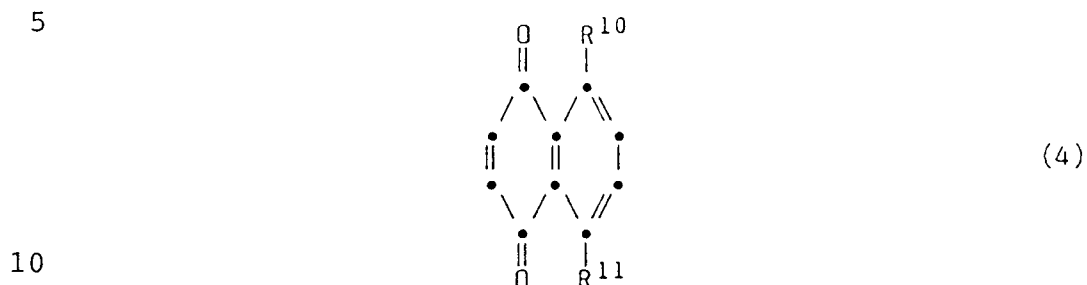


(3)

(missä toinen R^8 :sta ja R^9 :stä vastaa hydroksyylliryhmää
 10 ja toinen vastaa vetyatomia tai hydroksyylliryhmää) reagoi-
 maan siten, että muutetaan 9- ja/tai 12-asemassa oleva
 hydroksyylliryhmä $-OP(O)(OH)(OR^4)$ -ryhmäksi, missä R^4 on ku-
 ten kaavalle (1) on edellä määritetty.

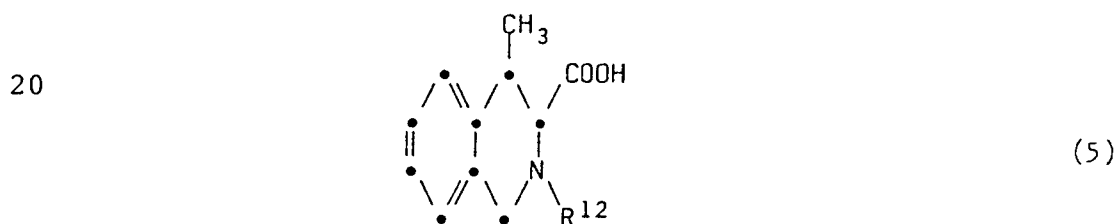
Muuttaminen voidaan suorittaa tunnetuilla tavoilla,
 15 esimerkiksi saattamalla kaavan (3) mukainen yhdiste rea-
 goimaan halofosfaatin, $HalP(O)(OH)(OR^4)$:n tai $Hal(O)(X^1)-$
 (X^2) :n (missä Hal on halogeeniatomi, esim. kloori ja X^1
 ja X^2 ovat aikaisemmin määritettyjä) tai pyrofosfaatin,
 $(R^4O(HO)(O)P-O-P(O)(OH)(OR^4)$:n tai $(X^1)(X^2)(O)P-O-P(O)-$
 20 $X^1)(X^2)$:n (missä X^1 ja X^2 ovat aikaisemmin määritettyjä)
 kanssa ja sen jälkeen tarvittaessa muuttamalla yksi tai
 useampi X^1 -osa hydroksiksi menetelmässä (A) kuvatu-
 nettelyn mukaisesti. Reaktio fosforyloivan aineen kanssa
 voidaan tarkoituksenmukaisesti suorittaa emäksen läsnä
 25 ollessa, esimerkiksi alkalimetallihydridin, kuten natrium-
 hydridin tai alkali- tai maa-alkalimetallikarbonaatin,
 esim. kaliumkarbonaatin läsnä ollessa, inertissä liuotti-
 messa, kuten eetterissä, esim. tetrahydrofuraanissa, aro-
 maattisessa hiilivedyissä, esim. tolueenissa tai ketonissa,
 30 esim. asetonissa tai tällaisten liuottimien seoksessa.
 Reaktio voidaan tarkoituksenmukaisesti suorittaa lämpöti-
 lassa, joka on $0 - 100^\circ C$, esim. $20^\circ C$. On huomattava, että
 reaktio halofosfaatin, $HalP(O)(X^1)(X^2)$, tai pyrofosfaatin,
 $(X^1)(X^2)(O)P-O-P(O)(X^1)(X^2)$, kanssa johtaa alussa kaavan
 35 (2) mukaisen yhdisteen muodostumiseen ja tämä voidaan
 haluttaessa eristää.

~~Toisen~~ menetelmän (C) mukaisesti kaavan (1) mukainen yhdiste, missä R^3 on vetyatomi tai metyyliryhmä, voidaan valmistaa kondensoimalla kinonia, jolla on kaava (4)



[missä toinen R^{10} :stä tai R^{11} :stä vastaa ryhmää $-OP(O)(OH)-(OR^4)$ tai $-OP(O)(X^1)(X^2)$ (missä X^1 ja X^2 ovat edellä määritettyjä) ja toinen vastaa vetyatomia, hydroksyyli ryhmää, ryhmää $-OP(O)(OH)(OR^4)$ tai ryhmää $-OP(O)(X^1)(X^2)$ (missä X^1 ja X^2 ovat edellä määritettyjä)] yhdisteen, jolla on kaava (5), kanssa

15



25 (missä R^{12} vastaa vetyatomia tai $-CHO-$ tai $-COCH_3$ -ryhmää) ja myöhemmin tarvittaessa muuttamalla yksi tai useampi X^1 -osa hydroksiksi, jolloin muodostuu kaavan (1) mukainen yhdiste.

Reaktio, joka tapahtuu kaavojen (4) ja (5) mukais-
 30 ten yhdisteiden välillä, voidaan suorittaa alkaanihappo-anhydridin läsnä ollessa, kuten etikka-anhydridin, koho-
 tetussa lämpötilassa, esim. $100^{\circ}C$:ssa. Yhden tai useamman X^1 -osan muuttaminen hydroksiksi voidaan saada aikaan käyttäen menetelmässä (A) kuvattuja olosuhteita.

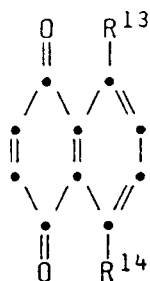
35 Kaavojen (1), (2) ja (3) mukaisia yhdisteitä, missä R^3 on halogeeniatomi, voidaan valmistaa halogenoi-

mallalla vastaava yhdiste, missä R^3 on vetyatomi. Voidaan käyttää standardihalogeenointimenetelmiä, esimerkiksi reaktiota, jossa käytetään N-kloori-, N-bromi- tai N-jodi-imidiä, esim. N-kloori-, N-bromi- tai N-jodisukkinimidiä tai
 5 perkloryylifluoridia inertissä liuottimessa, kuten dikloorimetäänissa, ympäristön lämpötilassa.

Kaavan (2) mukaiset yhdisteet voidaan valmistaa kaavan (3) mukaisista yhdisteistä edellä, menetelmässä (B) kuvatulla tavalla. Vaihtoehtoisesti kaavan (2) mukaiset yh-
 10 disteet, missä R^3 on vety tai metyyli, voidaan valmistaa kondensoimalla yhdiste, jolla on kaava (4), missä toinen R^{10} :stä tai R^{11} :stä on $-OP(O)(X^1)(X^2)$ -ryhmä ja toinen on vetyatomi, hydroksyyli-ryhmä tai $-OP(O)(X^1)(X^2)$ -ryhmä, kaavan (5) mukaisen yhdisteen kanssa, edellä olevan menetel-
 15 män (C) mukaisesti.

Kaavan (3) mukaiset yhdisteet, joissa R^3 on vety tai metyyli, voidaan valmistaa kondensoimalla kinonia, jolla on kaava (6)

20



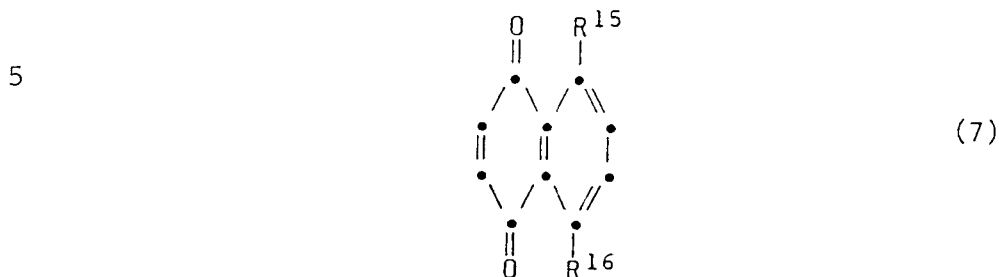
(6)

25

(missä toinen R^{13} :sta ja R^{14} :sta on hydroksyyli-ryhmä tai suojattu hydroksyyli-ryhmä, kuten asyylioksi-ryhmä, esim. asetoksi tai halogeenimetallikarbonyylioksi ja toinen on vetyatomi, hydroksyyli-ryhmä tai suojattu hydroksiryhmä, kuten edellä määritettiin), kaavan (5) mukaisen yhdisteen kanssa ja sen jälkeen tarvittaessa poistamalla suojaryhmä, esim. happamissa olosuhteissa käyttäen esimerkiksi
 30 suolahappoa liuottimessa, kuten tetrahydrofuraanissa.

35

Kaavan (4) mukaiset yhdisteet voidaan valmistaa fosforyloimalla yhdiste, jolla on kaava (7)



10

(missä toinen R^{15} :sta tai R^{16} :sta on hydroksyyli-ryhmä ja toinen on vetyatomi tai hydroksyyli-ryhmä), edellä kuvatun menetelmän (B) mukaisesti.

15 Kaavojen (5), (6) ja (7) mukaiset yhdisteet ovat tunnettuja yhdisteitä, jotka on kuvattu EP-A-161102:ssa ja GB-A-2175587:ssä.

20 Kaavan (2) mukaiset välituotteet ovat uusia yhdisteitä ja muodostavat keksinnön lisänäkökohdan. Kaavan (2) päävälituotteita ovat sellaiset, joissa R^3 on vetyatomi, R^6 on vetyatomi ja R^7 on $-OP(O)(X^1)(X^2)$ -ryhmä, missä X^1 ja X^2 kummatkin vastaavat OX^3 . Sellaiset välituotteet, joissa X^3 on bentsoyylimetyyli tai erityisesti bentsyyli, ovat erityisen kiinnostavia.

25 Muodostettaessa kaavan (1) mukaisen yhdisteen suola, voidaan saada vastaava happo tunnetuilla menetelmillä lisäämällä sopivaa happoa, esim. mineraalihappoa, kuten suolahappoa.

30 Kun valmistetaan kaavan (1) mukainen yhdiste happomuodossa, voidaan saada vastaava suola tunnetuilla menetelmillä, esim. lisäämällä emästä tarvittavaa varovaisuutta noudattaen, esimerkiksi natriumhydroksidia tai alkali-metallikarboksylaattia, kuten natriumkarboksylaattia (esim. natrium-2-etyyliheksanoaattia). Siten kaavan (1) mukaisen yhdisteen suolaa voidaan valmistaa käsittelemällä kaavan
35 (1) mukaista yhdistettä, joka on happomuodossa, sopivalla emäksellä, joka on liuottimessa, kuten vedessä, eetterissä,

esim. tetrahydrofuraanissa tai alkoholissa, esim. isopropyylialkoholissa tai näiden seoksessa. Reaktio voidaan tarkoituksenmukaisesti suorittaa ympäristön lämpötilassa.

Vaihtoehtoisesti kaavan (1) mukaisen yhdisteen suola voidaan saada käsittelemällä sopivaa kaavan (2) mukaista yhdistettä alkalimetallihalogenidilla (esim. litiumjodidilla, natriumjodidilla tai kaliumjodidilla) sopivassa liuottimessa, kuten vedessä tai ketonissa (esim. asetonissa tai butan-2-onissa) tai niiden seoksessa, tarkoituksenmukaisesti ympäristön lämpötilassa. Kaavan (1) mukaisen yhdisteen aminohapposuola voidaan saada käsittelemällä kaavan (1) mukaista yhdistettä, joka on happomuodossa, aminohapon kanssa, esim. L-arginiinimonohydraatin kanssa vedessä, ympäristön lämpötilassa.

Kaavan (1) mukaisen yhdisteen suola voidaan muuttaa toisenlaiseksi suolaksi, esim. fysiologisesti hyväksyttäväksi suolaksi ioninvaihdolla, käyttäen tunnettuja menetelmiä.

Kun halutaan tietty kaavan (1) mukainen enantio-
meri, se voidaan valmistaa tunnetuilla hajotusmenetelmillä, jotka tunnetaan per se. Siten esimerkiksi keksinnön raseemiset yhdisteet voidaan hajottaa suoloina optisesti aktiivisilla emäksillä, esim. (+)-dihydroabietyyliamiinilla tai (R)-(+)- tai (S)-(-)- α -metyyliabietyyliamiinilla.
Vaihtoehtoisesti kaavan (1) mukaisia optisesti aktiivisia yhdisteitä voidaan valmistaa optisesti aktiivisista välituotteista, esim. kaavan (5) mukaisesta optisesti aktiivisesta välituotteesta. Kaavan (5) mukaisia raseemisia yhdisteitä, joissa R^{12} on vety, voidaan hajottaa esimerkiksi suoloina edellä kuvatulla optisesti aktiivisella emäksellä, esim. (1)-(+)- tai (D)-(-)-viinihapolla. Kaavan (5) mukaisia yhdisteitä, joissa R^{12} on CHO tai COCH₃, voidaan vastaavasti hajottaa suoloina optisesti aktiivisella emäksellä.

Seuraavat rajoittamattomat esimerkit valaisevat keksintöä. Kaikki lämpötilat ovat °C. Ellei toisin ole

mainittu, kaikki UV-spektritiedot koskevat kulloinkin käsiteltävinä olevien yhdisteiden etanoliliuoksia.

Välituote 1

Jugloni-5-bis(fenyyylimetyyli)fosfaatti

- 5 Liuos, jossa oli sulfuryylikloridia (3,48 g) to-
lueenissa (25 ml), lisättiin sekoitettuun liuokseen, jossa
oli dibentsyylifosfiittia (6,08 ml) tolueenissa (75 ml),
typen läsnä ollessa. Seosta sekoitettiin typen läsnä ol-
lessa 75 minuuttia, pestiin 8-%:isella natriumbikarbonaat-
10 tiliuoksella (75 ml) ja orgaaninen kerros erotettiin ja
kuivattiin vedettömällä natriumsulfaattilla. Suodattamisen
jälkeen suodos haihdutettiin ja kuivattiin, jolloin saa-
ttiin dibentsyylikloorifosfaattia (7,75 g) värittömänä öljy-
jynä. Kaliumkarbonaattia (1,81 g) lisättiin huoneen lämpö-
15 tilassa ja sekoittaen liuokseen, jossa oli 5-hydroksi-1,4-
naftaleenidionia (2,18 g) asetonitriilissä (300 ml). Juu-
ri valmistettua dibentsyylikloorifosfaattia (7,75 g, ks.
edellä), joka oli asetonitriilissä (50 ml), lisättiin ja
seosta sekoitettiin 20 tuntia. Sitten lisättiin kalium-
20 karbonaattia (907 mg) ja toinen annos (907 mg) kaliumkar-
bonaattia lisättiin vielä 24 tunnin kuluttua. Seos haihdu-
tettiin kuiviin ja kuivattiin tyhjössä, jolloin saatiin
öljyä. Öljy käsiteltiin kolonnikromatografialla (piioksi-
di, 500 g, 70 - 230-seula), eluoiden dikloorimetaani:ase-
25 tonilla (96:4). Fraktiot (250 ml) kerättiin ja fraktiot
4 - 12 yhdistettiin ja liuotin haihdutettiin. Tyhjössä
kuivaamisen jälkeen saatiin otsikon yhdiste (3,18 g) orans-
sina kiinteänä aineena; δ (CDCl_3) 5,28 (OCH_2), 7,38 (Ph).

Välituote 2

- 30 Bis(fenyyylimetyyli),[5,8,13,14-tetrahydro-14-metyy-
li-8,13-dioksobents[5,6]isoindolo[2,1-b]isokinolin-
9-yyli]fosfaatti

- Etikka-anhydridiä (12 ml) lisättiin seokseen, jos-
sa oli N-formyyli-1,2,3,4-tetrahydroisokinoliini-4-metyy-
35 li-3-karboksylihappoa (625 mg) ja välituotetta 1 (3,165 g).
Reaktioseos kuumennettiin 100° :ssa 30 minuutin ajan sekoit-

taen, sitten se jäähdytettiin ja haihdutettiin kuiviin alennetussa paineessa. Syntynyt öljy liuotettiin dikloorimetaaniin (5 ml) ja lisättiin eetteriä ja liuos jäähdytettiin asetoni-drikold-hauteessa. Syntynyt keltainen

- 5 kiinteä aine otettiin talteen suodattamalla ja se kuivatettiin huoneen lämpötilassa, jolloin saatiin otsikon yhdiste (1,16 g); δ (CDCl_3) 5,2 - 5,4 (OCH_2), 5,23 ? 5,13 (5H), 4,95 (14H), 1,55 (14CH_3).

Välituote 3

- 10 5,8,13,14-tetrahydro-9-hydroksi-14-metyyli-bents-
[5,6]-isoindolo[2,1-b]isokinolin-8,13-dioni

- Vettä (312 ml) ja väkevää suolahappoa (169 ml) lisättiin suspensioon, jossa 5,8,13,14-tetrahydro-9-[jodi-asetoksi]-14-metyyli-bents[5,6]-isoindolo[2,1-b]isokinolin-
15 8,13-dionia (80,0 g, välituote 9 GB-A-2175587:ssa) tetrahydrofuraanissa (1,335 l). Tätä seosta sekoitettiin ja kuumennettiin palautusjäähdytyslämpötilaan typen läsnä ollessa 18 tuntia ja osa (550 ml) liuottimesta poistettiin tislamalla ilmanpaineessa. Syntynyttä suspensiota
20 sekoitettiin ja jäähdytettiin n. 5^o:seen 4,5 tunnin ajan ja kiinteä aine otettiin talteen suodattamalla, pestiin kylmällä tetrahydrofuraanilla ja kuivattiin tyhjössä, jolloin saatiin otsikon yhdiste (48,8 g); λ_{max} 243 nm (MeOH), E_1^{1022} ; δ (CDCl_3) 12,98 (OH, s, 1H), 5,27 (5-H, d, 16 Hz, 1H), 5,16 (5-H, d, 16 Hz, 1H), 4,98 (14-H, q, 7 Hz, 1H), 1,55 (14-CH_3 , d, 7 Hz, 3H).

Välituote 4

- Dimetyyli-[5,8,13,14-tetrahydro-14-metyyli-8,13-dioksobents[5,6]-isoindolo[2,1-b]isokinolin-9-yyli]-
30 fosfaatti

- a) 60 % natriumhydridin öljydispersiota (200 mg) pestiin öljyttömäksi 40 - 60^o petrolibensiinillä (2 x 10 ml) typpi-atmosfäärissä. Kuivaa tetrahydrofuraania (25 ml) lisättiin natriumhydridiin, sen jälkeen lisättiin vä-
35 lituotetta 3 (1,5 g), joka oli kuivassa tetrahydrofuraanissa (150 ml). Syntynyttä liuosta sekoitettiin 20^o:ssa,

typen läsnä ollessa 15 minuuttia ja sitten sitä käsiteltiin liuoksella, jossa oli juuri tislattua dimetyylikloorifosfaattia (723 mg) kuivassa tetrahydrofuraanissa (5 ml). Tunnin kuluttua reaktioseos laimennettiin vedellä (500 ml) ja uutettiin dikloorimetaanilla (3 x 250 ml). Yhdistetyt orgaaniset uutteen kuivattiin vedettömällä natriumsulfaatilla ja haihdutettiin vihreäksi vaahdoksi, joka puhdistettiin kolonnikromatografiolla piioksidilla (100 g) eluoiden dikloorimetaani-metanolilla (29:1) ja näin saatiin ot-

10 sikon tuote vihreänä vaahtona (1,539 g); $\lambda_{\max}$ 241,6 nm, E_1^1 1052, 369,4 nm, E_1^1 158; δ (CDCl_3) 5,26 (5-H, d, 17 Hz, 1H), 5,14 (5-H, d, 17 Hz, 1H), 4,96 (14-H, q, 7 Hz, 1H), 4,02 (OCH_3 , m, 6H), 1,57 (14- CH_3 , d, 7 Hz, 3H).

Seuraavat yhdisteet valmistettiin samalla tavalla käyttäen välituotetta 3 ja sopivaa halogeenifosfaattia:

15

b) Dietyyli,/[5,8,13,14-tetrahydro-14-metyyli-8,13-dioksobents/[5,6]isoindolo[2,1-b]isokinolin-9-yyli]/fosfaatti, (5,609 g) välituotteesta 3 (4,0 g) ja dietyylikloorifosfaatista (2,305 g); $\lambda_{\max}$ 243,5 nm, E_1^1 1007, 372 nm, E_1^1 155; δ (CDCl_3) 5,23 (5-H, d, 16 Hz, 1H), 5,13 (5-H, d, 16 Hz, 1H), 4,93 (14-H, q, 7 Hz, 1H), 4,37 (OCH_2CH_3 , m, 4H), 1,55 (14- CH_3 , d, 7 Hz, 3H), 1,38 (OCH_2CH_3 , m, 6H).

20

c) Dipropyli,/[5,8,13,14-tetrahydro-14-metyyli-8,13-dioksobents/[5,6]isoindolo[2,1-b]isokinolin-9-yyli]/fosfaatti, (2,068 g) välituotteesta 3 (2,0 g) ja dipropylikloorifosfaatista (1,339 g); $\lambda_{\max}$ 242,4 nm, E_1^1 940, 369,6 nm, E_1^1 132; δ (CDCl_3) 5,25 (5-H, 16 Hz, 1H), 5,15 (5-H, d, 16 Hz, 1H), 4,95 (14-H, q, 7 Hz, 1H), 4,27 ($\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$, m, 4H), 1,76 ($\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$, m, 4H), 1,56 (14- CH_3 , d, 7 Hz, 3H), 0,97 ($\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$, m, 6H).

25

30

d) Bis(1-metyylietyyli),/[5,8,13,14-tetrahydro-14-metyyli-8,13-dioksobents/[5,6]isoindolo[2,1-b]isokinolin-9-yyli]/fosfaatti, (1,563 g) välituotteesta 3 (1,5 g) ja di-isopropylikloorifosfaatista (1003 g); $\lambda_{\max}$ 241,8 nm, E_1^1 880, 369,6 nm, E_1^1 132; δ (CDCl_3) 5,25 (5-H, d, 16 Hz,

35

1H), 5,15 (5-H, d, 16 Hz, 1H), 4,85 - 5,10 (14-H + OCH-(CH₃)₂, m, 3H), 1,56 (14-CH₃, d, 7 Hz, 3H), 1,30 - 1,45 (OCH(CH₃)₂, m, 12H).

e) Dibutyyli, [5,8,13,14-tetrahydro-14-metyyli-8,13-dioksobens[5,6]isoindolo[2,1-b]isokinolin-9-yyli]fosfaatti, (1,628 g) välituotteesta 3 (1,5 g) ja dibutyylikloorifosfaatista (1,143 g); $\lambda_{\max}$ 241,8 nm, E_1^1 956, 369,8 nm, E_1^1 129; δ (CDCl₃) 5,25 (2-H, d, 16 Hz, 1H), 5,15 (5-H, d, 16 Hz, 1H), 4,96 (14-H, q, 7 Hz, 1H), 4,31 (OCH₂CH₂CH₂CH₃, m, 4H), 1,62 - 1,80 (OCH₂CH₂CH₂CH₃, m, 4H), 1,56 (14-CH₃, d, 7 Hz, 3H), 1,32 - 1,52 (OCH₂CH₂CH₂CH₃, m, 4H), 0,92 (OCH₂CH₂CH₂CH₃, m, 6H).

f) Bis(tetrahydro-2-furanyylimetyyli), [5,6,13,14-tetrahydro-14-metyyli-8,13-dioksobens[5,6]isoindolo[2,1-b]isokinolin-9-yyli]fosfaatti, (1,00 g) välituotteesta 3 (2,0 g) ja bis(tetrahydro-2-furanyylimetyyli)-kloorifosfaatista (6,78 g, juuri valmistettu folsforitrikloridista ja tetrahydrofurfuryylialkoholista) paitsi, että puhdistus suoritettiin aluksi kolonnikromatografialla piioksidilla (650 g) eluoiden dikloorimetaani-asetonilla (4:1) ja syntynyt keltainen vaahto puhdistettiin edelleen kolonnikromatografialla piioksidilla (70 g) eluoiden dikloorimetaani-metanolilla (96:4); $\lambda_{\max}$ 242,2 nm, E_1^1 809, 369,8 nm, E_1^1 117; δ (CDCl₃) 5,24 (5-H, d, 17 Hz, 1H), 5,16 (2-H, d, 17 Hz, 1H), 4,96 (14-H, q, 7 Hz, 1H), 4,30 (POCH₂, m, 4H), 4,21 (OCH₂CHO, m, 2H), 1,56 (14-CH₃, d, 7 Hz, 3H).

g) Sykloheksyylimetyyli, [5,8,13,14-tetrahydro-14-metyyli-8,13-dioksobens[5,6]isoindolo[2,1-b]isokinolin-9-yyli]fosfaatti, (1,409 g) välituotteesta 3 (3,0 g) ja sykloheksyylimetyylikloorifosfaatista (2,9 g, juuri valmistettu metyylikloorifosfaatista ja sykloheksanolista); $\lambda_{\max}$ 242,4 nm, E_1^1 899, 369,6 nm, E_1^1 150; δ (CDCl₃) 5,23 (5-H, d, 16 Hz, 1H), 5,13 (5-H, d, 16 Hz, 1H), 4,95 (14-H, q, 7 Hz, 1H), 4,64 (OCH, m, 1H), 4,01 (OCH₃, m, 3H), 1,54 (14-CH₃, d, 7H₃, 3H).

h) Bis(2-propenylyli),[5,8,13,14-tetrahydro-14-metyyli-8,13-dioksobents[5,6]isoindolo[2,1-b]isokinolin-9-yyli/fosfaatti, (3,554 g) välituotteesta 3 (3,0 g) ja diallyylikloorifosfaatista (2,68 g), paitsi että puhdistami-
 5 nen suoritettiin kolonnikromatografialla piioksidilla (300 g) eluoiden dikloorimetaani-asetonilla (94:4); $\lambda_{\max}$ 242,2 nm, E_1^1 973, 371,8 nm, E_1^1 148; δ (CDCl₃), 5,90 - 6,10 (CH, m, 2H), 5,20 - 5,45 (CH₂, m, 4H), 5,25 (5-H, d, 17 Hz, 1H), 5,15 (5-H, d, 17 Hz, 1H), 4,94 (14-H, q, 7 Hz, 1H), 4,75 - 4,90 (OCH₂, m, 4H), 1,58 (14-CH₃, d, 7H₃, 3H).
 10

i) Dipentyyli,[5,8,13,14-tetrahydro-14-metyyli-8,13-dioksobents[5,6]isoindolo[2,1-b]isokinolin-9-yyli/fosfaat-
 ti, (2,07 g) välituotteesta 3 (2,0 g) ja dipentyylikloorifosfaatista (1,715 g, juuri valmistettu fosforitriklori-
 15 dista ja pentan-1-olista), paitsi että haihduttamisen jäl-
 keen öljy liuotettiin dietyylieetteriin (50 ml), sekoitet-
 tiin 20^o:ssa 30 minuuttia ja syntynyt keltainen kiinteä
 aine suodatettiin ja pestiin dietyylieetterillä; $\lambda_{\max}$ 242,4 nm, E_1^1 913, 369,4 nm, E_1^1 137; δ (CDCl₃) 5,24 (5-H, d, 17 Hz, 1H), 5,14 (5-H, d, 17 Hz, 1H), 4,96 (14-H, q, 7 Hz, 1H), 4,20 - 4,40 (POCH₂CH₂CH₂CH₂CH₃, m, 4H), 1,65 - 1,85 (POCH₂CH₂CH₂CH₂CH₃, m, 4H), 1,56 (14-CH₃, d, 7 Hz, 3H), 1,20 - 1,45 (POCH₂CH₂CH₂CH₂CH₃, m, 8 H), 0,88 (POCH₂CH₂CH₂CH₂CH₃, m, 6H).
 20

j) Bis(2-metoksimetyyli),[5,8,13,14-tetrahydro-14-metyyli-8,13-dioksobents[5,6]isoindolo[2,1-b]isokinolin-9-yyli/fosfaatti (2,07 g) välituotteesta 3 (2,0 g) ja bis(2-metoksietyyli)kloorifosfaatista (1,55 g, juuri valmistettu 2-metoksietanolista ja fosforioksidikloridista), paitsi että
 30 kolonnia eluointiin dikloorimetaani-asetonilla (4:1); $\lambda_{\max}$ 242,2 nm, E_1^1 920, 371,6 nm, E_1^1 142; δ (CDCl₃), 5,23 (5-H, d, 17 Hz, 1H), 5,13 (5-H, d, 17 Hz, 1H), 4,95 (14-H, q, 7 Hz, 1H), 4,48 (POCH₂, m, 4H), 3,68 (POCH₂CH₂, m, 4H), 3,39 (OCH₃, s, 3H), 3,40 (OCH₃, s, 3H), 1,57 (14-CH₃, d, 7 Hz, 3H).
 35

k) Bis(sykloheksyyliimetyyli), [5,8,13,14-tetrahydro-14-metyyli-8,13-dioksobents[5,6]isoindolo[2,1-b]isokinolin-9-yyli]/fosfaatti (5,302 g) välituotteesta 3 (4,0 g) ja bis(sykloheksyyliimetyyli)kloorifosfaatista (8,22 g, 5 juuri valmistettu fosforitrikloridista ja sykloheksyyli-metanolista), paitsi että haihduttamisen jälkeen kiinteä aine jauhettiin kuivaksi eetterin kanssa (100 ml) ja ki-teytettiin etyyliasetaatti/kloroformilla; $\lambda_{\max}$ 242,4 nm, E_1^1 778, 369,6 nm, E_1^1 119; δ (CDCl₃) 5,25 (5-H, d, 16 Hz, 10 1H), 5,15 (5-H, d, 16 Hz, 1H), 4,96 (14-H, q, 7 Hz, 1H), 4,09 (OCH₂, m, 4H), 1,54 (14-CH₃, d, 7 Hz, 3H).

Välituote 5

a) Bis(fenyylimetyyli), [5,8,13,14-tetrahydro-14-metyyli-8,13-dioksobents[5,6]isoindolo[2,1-b]isokinolin-9-15 yyli]/fosfaatti

N-kloorisukkinimidiä (1,017 g) lisättiin sekoitet-tuun liuokseen, jossa oli dibentsyylifosfiittia (3,3 ml) kuivassa bentseenissä (30 ml) ja syntynyttä liuosta se-koitettiin 20^o:ssa, sukkinimidi poistettiin suodattamalla 20 ja suodos väkevöitiin alhaiseen tilavuuteen (noin 5 - 10 ml). Tätä liuosta käytettiin sitten seuraavassa valmistuk-sessa.

60 % natriumhydridin öljydispersiota (134 mg) pes-tiin öljyttömäksi 40 - 60^o petrolibensiinillä (2 x 15 ml) 25 typpiatmosfäärissä. Kuivaa tetrahydrofuraania (25 ml) li-sättiin natriumhydridiin ja sen jälkeen välituote 3 (1,0 g), joka oli kuivassa tetrahydrofuraanissa (100 ml). Syntynyt punainen liuos jäähdytettiin 10^o:seen jäähauteessa ja kä-siteltiin juuri valmistetulla dibentsyylikloorifosfaatil-la, joka oli bentseenissä (noin 5 - 10 ml, ks. edellä). 30 Oltuaan kaksi tuntia 10^o:ssa, reaktioseoksen annettiin lämmitä 20^o:seen ja lämpötila pidettiin tässä kolmen tun-nin ajan. Reaktioseos laimennettiin vedellä (500 ml) ja uutettiin dikloorimetaanilla (3 x 250 ml). Yhdistetyt or-35 gaaniset uutteen kuivattiin vedettömällä natriumsulfaa-tilla ja haihdutettiin vihreäksi öljyksi, joka liuotet-tiin dikloorimetaaniin ja laitettiin kolonniin, jossa

oli piidioksidia (300 g) ja joka oli valmistettu käyttäen dikloorimetaani-asetonia (96:4). Kolonnia eluoitiin dikloorimetaani-asetonilla (96:4) ja kerättiin 25 ml:n fraktioita. Tuotetta sisältävät fraktiot yhdistettiin ja haihdu-

5 tettiin, jolloin saatiin otsikon yhdistettä vihreänä vaah-
tona (1,211 g); $\lambda_{\max}$ 244 nm, E_1^1 743, 374 nm, E_1^1 112; δ
(CDCl_3) 5,20 - 5,40 ($\text{OCH}_2\text{C}_6\text{H}_5$, m, 4H), 5,23 (5-H, d, 16 Hz, 1H), 5,13 (5-H, d, 16 Hz, 1H), 4,95 (14-H, q, 7 Hz, 1H), 1,55 (14- CH_3 , d, 7 Hz, 3H).

10 SEuraavat yhdisteet valmistettiin samalla tavalla:

b) Bis[(4-nitrofenyyli)metyyli], [5,8,13,14-tetra-
hydro-14-metyyli-8,13-dioksobents[5,6]isoindolo[2,1-b]-
isokinolin-9-yyli]fosfaatti (3,662 g) välituotteesta 3
(2,0 g) ja di(p-nitrobentsyyli)kloorifosfaatista (2,582 g);

15 $\lambda_{\max}$ 244 nm, E_1^1 330; δ (d_6 -DMSO) 5,48 (OCH_2 , d, 8 Hz, 4H),
5,42 (5-H, d, 18 Hz, 1H), 5,32 (5-H, d, 18 Hz, 1H), 4,79
(14-H, q, 7 Hz, 1H), 1,48 (14- CH_3 , d, 7 Hz, 3H).

Välituote 6

5,8,13,14-tetrahydro-12-hydroksi-14-metyylibents-
[5,6-isoindolo[2,1-b]isokinolin-8,13-dioni

20 Etikka-anhydridiä (150 ml) lisättiin seokseen, jos-
sa oli N-formyyli-1,2,3,4-tetrahydroisokinoliini-4-metyy-
li-3-karboksyylimetallia (20 g) ja 5-hydroksi-1,4-naftoki-
nonia (31,78 g). Reaktioseosta kuumennettiin 100^o:ssa 30
25 minuutin ajan ja sitten se jätettiin jäähtymään (4^o) yön
yli. Muodostunut saostuma suodatettiin, pestiin eetteril-
lä, kuivattiin tyhjössä ja puhdistettiin kolonnikromato-
grafiaalla silikageelillä eluoiden dikloorimetaanilla, jol-
loin saatiin otsikon yhdiste; $\lambda_{\max}$ 243 nm, E_1^1 1103, 397 nm,
30 E_1^1 381.

Välituote 7

Bis(fenyyli)metyyli, [7-bromi-5,8,13,14-tetrahydro-
14-metyyli-8,13-dioksobents[5,6]isoindolo[2,1-b]-
isokinolin-9-yyli]fosfaatti

35 Liuokseen, jossa oli välituotetta 5a) (1,0 g) di-
kloorimetaanissa (50 ml), lisättiin N-bromisukkinimidiä

(0,604 g), joka oli dikloorimetaanissa (50 ml). Oltuaan tunnin 20^o:ssa reaktioseos haihdutettiin ja jäännös puhdistettiin kolonnikromatografialla, ensin piioksidilla (150 g) eluoiden kloroformi-asetonilla (96:4), sitten piioksidilla (40 g) eluoiden dikloorimetaani-asetonilla (96/4), jolloin saatiin otsikon yhdiste ruskeana vaahtona (0,81 g); $\lambda_{\max}$ 242,0 nm, E_1^1 760, 378,0 nm, E_1^1 108; δ (d_6 -DMSO) 5,42 (5-H, d, 17 Hz, 1H), 5,34 - 5,17 (5-H+OCH₂, m, 5H), 4,89 (14-H, q, 7 Hz, 1H), 1,49 (14-CH₃, d, 7 Hz, 3H).

10 Välituote 8

Bis(fenyyylimetyyli),[7-kloori-5,8,13,14-tetrahydro-14-metyyli-8,13-dioksobents[5,6]isoindolo[2,1-b]-isokinolin-9-yyli]fosfaatti

Liuokseen, jossa oli välituotetta 5a) (1,0 g) kloroformissa (200 ml), lisättiin N-kloorisukkinimidiä (0,226 g) ja sen jälkeen kyllästettyä liuosta, jossa oli vetykloridia kloroformissa (0,5 ml). Oltuaan 30 minuuttia 20^o:ssa, reaktioseos haihdutettiin keltaiseksi vaahtoksi, joka puhdistettiin kolonnikromatografialla piioksidilla (100 g) eluoiden dikloorimetaani-asetonilla (96/4) ja näin saatiin keltaista vaahtoa (0,943 g). Kiteyttämällä tämä vaahto asetonilla, saatiin otsikon yhdiste keltaisena kiinteänä aineena (0,697 g); $\lambda_{\max}$ 241,6 nm, E_1^1 820, 377,2 nm, E_1^1 125; δ (d_6 -DMSO) 5,43 (5-H, d, 17 Hz, 1H), 5,32 - 5,16 (2-H+OCH₂, m, 5H), 4,87 (14-H, q, 7 Hz, 1H), 1,49 (14-CH₃, d, 7 Hz, 3H).

30 Välituote 9

Bis(2-okso-2-fenyylietyyli),[5,8,13,14-tetrahydro-14-metyyli-8,13-dioksobents[5,6]isoindolo[2,1-b]-isokinolin-9-yyli]fosfaatti

Liuos, jossa oli disykloheksyylikarbodi-imidiä (3,03 g) dikloorimetaanissa (125 ml), lisättiin 20^oC:ssa tiipoittain kolmen tunnin aikana sekoitettuun liuokseen, jossa oli fosforihappo-bis(2-okso-2-fenyylietyyli)esteriä (8,93 g) dikloorimetaanissa (500 ml). Reaktioseos haihdutettiin alhaiseen tilavuuteen (n. 100 ml:ksi) ja

saostunut kiinteä aine poistettiin suodattamalla. Suodosta sekoitettiin 20°C:ssa tunnin ajan ja haihdutettiin sitten, jolloin saatiin käsittelemätöntä fosforyloivaa reagenssia värittömänä öljynä.

- 5 60 % natriumhydridin öljydispersiota (543 mg) pes-
tiin öljyttömäksi 40-60° petrolieetterillä (2 x 25 ml) typ-
piatmosfäärissä. Kuivaa tetrahydrofuraania (100 ml) lisät-
tiin natriumhydridiin ja sen jälkeen liuos, jossa oli väli-
tuotetta 3 (4 g) kuivassa tetrahydrofuraanissa (400 ml).
- 10 Syntynyttä liuosta sekoitettiin 20°C:ssa 30 minuutin ajan
ja käsiteltiin sitten käsittelemättömällä fosforyloivalla
reagenssilla. Oltuaan 15 minuuttia 20°C:ssa, reaktioseos
laimennettiin vedellä (2,5 l) ja uutettiin dikloorimetaa-
nilla (3 x 600 ml). Orgaaniset uutteet kuivattiin vedet-
15 tömällä natriumsulfaatilla ja haihdutettiin keltaiseksi
kiinteäksi aineeksi (8,96 g). Tähän kiinteään aineeseen
(7,95 g) lisättiin asetonia (200 ml) ja liukenemattomat
epäpuhtaudet poistettiin suodattamalla. Suodos haihdutet-
tiin ja jäännös puhdistettiin kolonnikromatografialla
20 piioksidilla (270 g) eluoiden dikloorimetaani-metanolilla
(96/4) ja näin saatiin keltaista vaahtoa. Tämä vaahto puh-
distettiin edelleen kolonnikromatografialla piioksidilla
(100 g) eluoiden dikloorimetaani-asetonilla (96/4), jol-
loin saatiin otsikon yhdiste keltaisena vaahtona (1,14 g);
25 I.R. (CHBr_3) 1710 cm^{-1} , 1659 cm^{-1} ; δ (CDCl_3) 5,68 - 7,81
(OCH_2 , m, H), 5,22 (5-H, d, 16 Hz, 1H), 5,15 (5-H, d,
16 Hz, 1H), 4,95 (14-H, q, 7 Hz, 1H), 1,55 (14- CH_3 , d,
7 Hz, 3H).

Välituote 10

- 30 a) Dietyyli, [5,8,13,14-tetrahydro-14-metyyli-8,13-
dioksobents[5,6]isoindolo[2,1-b]isokinolin-2-yyli]fos-
faatti

- 50 % natriumhydridin öljydispersiota (158 mg) pes-
tiin öljyttömäksi 40 - 60° petrolibensiinillä (2 x 10 ml)
35 typpi-atmosfäärissä. Kuivaa tetrahydrofuraania (25 ml) li-
sättiin natriumhydridiin ja sen jälkeen välituotetta 6

(1,0 g), joka oli kuivattu tetrahydrofuraanissa (100 ml). Syntynyttä liuosta sekoitettiin 20^o:ssa typen läsnä ollessa 15 minuuttia ja käsiteltiin sitten liuoksella, jossa oli juuri tislattua dietyylikloorifosfaattia (569 mg) kuivassa tetrahydrofuraanissa (5 ml). 1,5 tunnin kuluttua reaktioseos laimennettiin vedellä (500 ml) ja uutettiin dikloorimetaanilla (3 x 250 ml). Yhdistetyt orgaaniset uutteen kuivattiin vedettömällä natriumsulfaattilla ja haihdutettiin vihreäksi kiinteäksi aineeksi (1,484 g), joka puhdistettiin kolonnikromatografialla piioksidilla (150 g) eluoiden kloroformi-etanolilla (49/1) ja näin saatiin vihreää kiinteää ainetta (1,254 g). Kiteyttämällä tämä aine seoskesta, jossa oli kloroformia ja etyyliasettaattia, saatiin otsikon yhdiste vihreinä sulkamaisina kiteinä (904 mg); $\lambda_{\max}$ 234 nm, $E_1^{1\%}$ 1005, 372 nm, $E_1^{1\%}$ 146; δ (CDCl₃) 5,25 (5-H, d, 16 Hz, 1H), 5,15 (5-H, d, 16 Hz, 1H), 5,01 (14-H, q, 7 Hz, 1H), 4,39 (OCH₂CH₃, m, 4H), 1,54 (14-CH₃, d, 7 Hz, 3H), 1,42 (OCH₂CH₃, m, 6H).

Seuraavat yhdisteet valmistettiin samalla tavalla:

b) Bis(fenyyylimetyyli),[5,8,13,14-tetrahydro-14-metyyli-8,13-dioksobents[5,6]isoindolo[2,1-b]isokinolin-12-yyli]fosfaatti (1,5 g) välituotteesta 6 (3,0 g) ja dibentsyylikloorifosfaatista (joka oli juuri valmistettu dibentsyylifosfaatista (9,9 ml) ja N-kloorisukkinimidistä), joka oli bentseenissä (n. 20 ml), paitsi että eluointi suoritettiin käyttäen dikloorimetaani-asetonia (96/4) ja näin saatiin öljyä, joka kiteytyi seisossaan ja joka uudelleenkiteytettiin etyyliasettaatti/kloroformilla; $\lambda_{\max}$ 242,6 nm, $E_1^{1\%}$ 733, 371,4 nm, $E_1^{1\%}$ 109; δ (CDCl₃) 5,20 - 5,45 (OCH₂ + 5-H, m, 5H), 5,15 (5-H, d, 16 Hz, 1H), 4,97 (14-H, q, 7 Hz, 1H), 1,53 (14-CH₃, d, 7 Hz, 3H).

Välituote 11

Dipropyli,[1,4-dioksonaftaleeni-5,8-diiyli]fosfaatti

5,8-dihydroksi-1,4-naftaleenidionia (1 g) suspendoitiin asetonissa (100 ml) ja lisättiin kaliumkarbo-

naattia (4 g) ja dipropyylikloorifosfaattia (5 ml). Reaktio-
 tioseosta sekoitettiin 40 - 50^o:ssa 90 minuutin ajan, se
 suodatettiin kaliumkarbonaattiylimäärän poistamiseksi ja
 haihdutettiin kuiviin. Jäännös liuotettiin dikloorimetaa-
 5 niin ja puhdistettiin kolonnikromatografialla piioksidil-
 la, käyttäen dikloorimetaania ja dikloorimetaani-metano-
 lia (99/1) eluenttina ja näin saatiin otsikon yhdiste
 keltaisena öljynä (2,31 g); δ (CDCl₃) 4,23 (CH₂), 1,78
 (CH₂), 1,01 (CH₃).

10 Välituote 12

Dipropyyli, [5,8,13,14-tetrahydro-14-metyyli-8,13-
 dioksobents[5,6]isoindolo[2,1-b]isokinolin-9,12-
 diyyli]fosfaatti

Etikka-anhydridiä (10 ml) lisättiin seokseen, jos-
 15 sa oli N-formyyli-1,2,3,4-tetrahydroisokinoliini-4-metyy-
 li-3-karboksyylihappoa (440 mg) ja välituotetta 11 (2,16 g).
 Reaktioseosta pidettiin 10^o:ssa 30 minuuttia ja sitten se
 haihdutettiin kuiviin, jolloin saatiin ruskeaa öljyä. Suo-
 rittamalla kromatografointi piioksidilla, käyttäen petroli-
 20 (60 - 80^o)-etyyliasettaattia (1:1, 1:2 ja 1:3) eluenttina,
 saatiin otsikon yhdiste (984 mg); $\lambda_{\max}$ 237,6 nm, E_1^1 609,
 371 nm, E_1^1 94; δ (CDCl₃), 5,13 + 5,23 (5H), 4,93 (14H),
 4,20 - 4,35 (CH₂), 1,60 - 1,90 (CH₂), 0,8 - 1,05 (CH₃).

Esimerkki 1

25 [5,8,13,14-tetrahydro-14-metyyli-8,13-dioksobents-
 [5,6]isoindolo[2,1-b]isokinolin-9-yyli]divetyfos-
 faatti, dinatriumsuola

Jäähdytettyä liuosta (0 - 5^o), jossa oli välituo-
 tetta 4b) (465 mg) hiilitetrakloridissa (3 ml), käsitel-
 30 tiin typpi-atmosfäärissä trimetyylisilyylijodidilla (0,32
 ml). Viiden minuutin kuluttua reaktioseos haihdutettiin
 kuiviin ja jäljelle jäänyttä öljyä käsiteltiin metanolil-
 la (5 ml). Seosta sekoitettiin 20^o:ssa ja noin viiden mi-
 nuutin kuluttua saatiin kirkas ruskea liuos. 20 minuutin
 35 kuluttua liuos haihdutettiin tummaksi vaahdoksi, joka
 suspendoitiin veteen (20 ml) ja suspension pH säädettiin

arvoon 7,5 lM-natriumhydroksidiliuoksella (4,00 ml). Syntynyt seos uutettiin kloroformilla (25 ml) ja suodatettiin pestyn kieselguhr-tyyny läpi käyttäen vettä (50 ml) tuotteen pesuun. Syntyneet kerrokset erotettiin ja vesifaasi pestiin vielä kloroformilla (10 ml). Yhdistetyt vesiuutteet suodatettiin millipore-suodattimen läpi, siitä poistettiin kaasut ja se jäädytyskuivattiin. Jäädytyskuivattu kiinteä aine liuotettiin uudelleen veteen (100 ml), suodatettiin millipore-suodattimen läpi ja jäädytyskuivattiin, jolloin saatiin otsikon yhdiste kirkkaan keltaisena kiinteänä aineena (0,398 mg); $\lambda_{\max}$ 246 nm, $E_1^{1\%}$ 667, 388 nm, $E_1^{1\%}$ 165.

Esimerkki 2

a) Fenyyylimetyyli, [5,8,13,14-tetrahydro-14-metyyli-8,13-dioksobents[5,6]isoindolo[2,1-b]isokinolin-9-yyli]-fosforihappo, natriumsuola

Natriumjodidia (1,551 g) lisättiin liuokseen, jossa oli välituotetta 5a) (5,546 g) asetonissa (100 ml) ja syntynyttä liuosta kuumennettiin palautusjäädytyksellä 1,5 tuntia. Reaktioseos haihdutettiin kuiviin ja jäännös jauhettiin kuivaksi eetterillä (100 ml), jolloin saatiin keltaista kiinteää ainetta. Tämä kiinteä aine liuotettiin veteen (200 ml) ja liuoksen pH säädettiin arvoon 1 - 2 lisäämällä 2M suolahappoa. Syntynyt seos laimennettiin vedellä (200 ml) ja uutettiin dikloorimetaanilla (2 x 400 ml). Uuttovaiheen aikana lisättiin suolaliuosta muodostuneen emulsion hajottamiseksi. Yhdistetyt orgaaniset uutteet kuivattiin vedettömällä natriumsulfaatilla ja haihdutettiin vihreäksi kiinteäksi aineeksi. Tämä kiinteä aine suspendoitiin veteen (300 ml) ja suspension pH säädettiin arvoon 7,0 lisäämällä tipoittain 1M natriumhydroksidiliuosta. Syntynyt liuos suodatettiin ja suodos jäädytyskuivattiin kiinteäksi aineeksi, jota käsiteltiin asetonilla (400 ml) ja joka haihdutettiin kuiviin, jolloin saatiin kiinteää ainetta (4,49 g). Jauhamalla tätä kiinteää ainetta kuivaksi eetterillä (200 ml), saatiin otsikon

yhdiste keltaisena kiinteänä aineena (4,232 g); $\lambda_{\max}$ 243,8 nm, E_1^1 679, 367,2 nm, E_1^1 132; δ (d_6 -DMSO) 5,41 (5-H, d, 16 Hz, 1H), 5,31 (5-H, d, 16 Hz, 1H), 4,93 (OCH_2 , d, 6 Hz, 2H), 4,82 (14-H, q, 7 Hz, 1H), 1,47 (14- CH_3 , d, 7 Hz, 3H).

Seuraavat yhdisteet valmistettiin samalla tavalla:

b) Propyyli, [5,8,13,14-tetrahydro-14-metyyli-8,13-dioksobents[5,6]isoindolo[2,1-b]isokinolin-9-yyli]fosforihappo, natriumsuola, (1,256 g) välituotteesta 4c) ja natriumjodidista (1,367 g), käyttäen butan-2-onia (35 ml) asetonin paikalla; $\lambda_{\max}$ 243,6 nm, E_1^1 963, 360,0 nm, E_1^1 265; δ (d_6 -DMSO) 5,42 (5-H, d, 16 Hz, 1H), 5,32 (5-H, d, 16 Hz, 1H), 4,81 (14-H, m, 1H), 3,78 ($\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$, m, 2H), 1,40 - 1,60 (14- CH_3 + $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$, m, 3H), 0,82 ($\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$, m, 3H).

c) (1-metyylietyyli), [5,8,13,14-tetrahydro-14-metyyli-8,13-dioksobents[5,6]isoindolo[2,1-b]isokinolin-9-yyli]fosforihappo, natriumsuola, (910 mg) välituotteesta 4d) (1,2 g) ja natriumjodidista (1,094 g) käyttäen butan-2-onia (25 ml) asetonin paikalla; $\lambda_{\max}$ 243,4 nm, E_1^1 943, 366,8 nm, E_1^1 199; δ (d_6 -DMSO) 5,40 (5-H, d, 16 Hz, 1H), 5,30 (5-H, d, 16 Hz, 1H), 4,81 (14-H, q, 7 Hz, 1H), 4,43 ($\text{OCH}(\text{CH}_3)_2$, m, 1H), 1,48 (14- CH_3 , d, 7 Hz, 3H), 1,11 ($\text{OCH}(\text{CH}_3)_2$, d, 5 Hz, 6H).

d) Fenyylimetyyli, [7-bromi-5,8,13,14-tetrahydro-14-metyyli-8,13-dioksobents[5,6]isoindolo[2,1-b]isokinolin-9-yyli]fosforihappo, natriumsuola, (338 mg) välituotteesta 7 (705 mg) ja natriumjodidista (174 mg); $\lambda_{\max}$ 243,6 nm, E_1^1 601, 367,8 nm, E_1^1 120; δ (d_6 -DMSO) 5,40 (5-H, d, 17 Hz, 1H), 5,21 (5-H, d, 17 Hz, 1H), 4,97 - 4,82 (14-H + OCH_2 , m, 3H), 1,48 (14- CH_3 , d, 7 Hz, 3H).

e) Fenyylimetyyli, [7-kloori-5,8,13,14-tetrahydro-14-metyyli-8,13-dioksobents[5,6]isoindolo[2,1-b]isokinolin-9-yyli]fosforihappo, natriumsuola (674 mg) välituotteesta 8 (1,068 g) ja natriumjodidista (282 mg); $\lambda_{\max}$ 243,0 nm, E_1^1 688, 374,9 nm, E_1^1 98; δ (d_6 -DMSO) 5,40

(5-H, d, 17 Hz, 1H), 5,23 (5-H, d, 17 Hz, 1H), 5,00 - 4,79 (14-H ? OCH₃, m, 3H), 1,50 (14-CH₃, d, 7 Hz, 3H).

- f) Pentyyli,/[5,8,13,14-tetrahydro-14-metyyli-8,13-dioksobents/[5,6]isoindolo[2,1-b]isokinolin-9-yyli]/fosforihappo, natriumsuola, (0,836 g) välituotteesta 4i) (1,207 g) ja natriumjodidista (724 mg) käyttäen butan-2-onia (30 ml) asetonin paikalla; $\lambda_{\max}$ 244,0 nm, E_1^1 899, 366,8 nm, E_1^1 190; δ (d₆-DMSO) 5,40 (5-H, d, 17 Hz, 1H), 5,32 (5-H, d, 17 Hz, 1H), 4,81 (14-H, q, 7 Hz, 1H), 3,80 (POCH₂CH₂CH₂CH₂CH₃, 4^{et}, 7 Hz, 2H), 1,35 - 1,55 (POCH₂-CH₂CH₂CH₂CH₃ + 14-CH₃, m, 5H), 1,10 - 1,30 (POCH₂CH₂CH₂-CH₂CH₃, m, 4H), 0,79 (POCH₂CH₂CH₂CH₂CH₃, t, 7 Hz, 3H).
- g) Sykloheksyyli-metyyli,/[5,8,13,14-tetrahydro-14-metyyli-8,13-dioksobents/[5,6]isoindolo[2,1-b]isokinolin-9-yyli]/fosforihappo, natriumsuola, (1,017 g) välituotteesta 4k) (1,5 g) ja natriumjodidista (411 mg) käyttäen butan-2-onia (40 ml) asetonin paikalla; $\lambda_{\max}$ 244,0 nm, E_1^1 849, 366,8 nm, E_1^1 198; δ (d₆-DMSO) 5,41 (5-H, d, 16 Hz, 1H), 5,31 (5-H, d, 16 Hz, 1H), 4,81 (14-H, q, 7 Hz, 1H), 3,61 (OCH₂, t, 6 Hz, 2H), 1,48 (14-CH₃, d, 7 Hz, 3H).

- h) Fenyyli-metyyli,/[5,8,13,14-tetrahydro-14-metyyli-8,13-dioksobents/[5,6]isoindolo[2,1-b]isokinolin-12-yyli]/fosforihappo, natriumsuola (781 mg) välituotteesta 10b) (1,2 g) ja natriumjodidista (336 mg), paitsi että sen jälkeen kun pH oli säädetty suolahapolla, syntynyt seos uutettiin dikloorimetaani-metanolilla (3:2, 400 ml ja 2 x 200 ml); $\lambda_{\max}$ 244,0 nm, E_1^1 842, 265,8 nm, E_1^1 295, 356,0 nm, E_1^1 97; δ (d₆-DMSO) 5,41 (5-H, d, 16 Hz, 1H), 5,31 (5-H, d, 16 Hz, 1H), 4,93 (OCH₂, d, 7 Hz, 2H), 4,88 (14-H, q, 7 Hz, 1H), 1,47 (14-CH₃, d, 7 Hz, 3H).

Esimerkki 3

- a) Metyyli,/[5,8,13,14-tetrahydro-14-metyyli-8,13-dioksobents/[5,6]isoindolo[2,1-b]isokinolin-9-yyli]/fosforihappo natriumsuola
- Seosta, jossa oli välituotetta 4a) (1,0 g) ja natriumjodidia (377 mg) asetonissa (35 ml), kuumennettiin

palautusjäähdytyksellä viisi tuntia. Tämän jälkeen lisät-
 tiin toinen annos natriumjodidia (189 mg) ja reaktio pi-
 dettiin palautusjäähdytyslämpötilassa tunnin ajan. Reak-
 tioseos jäähdytettiin 20^o:seen ja saostunut tuote otettiin
 5 talteen suodattamalla, pestiin asetonilla ja eetterillä ja
 kuivattiin, jolloin saatiin vihreää kiinteää ainetta, jo-
 ka liuotettiin veteen (50 ml) ja syntyneen liuoksen pH
 säädettiin arvoon 1 - 2 lisäämällä 2M suolahappoa. Syn-
 tynyt seos laimennettiin vedellä (50 ml) ja uutettiin di-
 10 kloorimetaanilla (2 x 100 ml). Uuttovaiheen aikana lisät-
 tiin suolaliuosta muodostuneen emulsion hajottamiseksi.
 Yhdistetyt orgaaniset uutteen kuivattiin vedettömällä
 natriumsulfaatilla ja haihdutettiin vihreäksi kiinteäksi
 aineeksi, joka suspendoitiin veteen (70 ml) ja syntyneen
 15 suspension pH säädettiin arvoon 7,0 lisäämällä tipoit-
 tain 1M natriumhydroksidiliuosta. Syntynyt liuos suodatettiin
 ja suodos jäädytyskuivattiin kiinteäksi aineeksi, joka
 suspendoitiin asetoniin (100 ml) ja haihdutettiin kuiviin,
 jolloin saatiin kiinteää ainetta. Jauhamalla tämä kiinteä
 20 aine kuivaksi eetterillä (100 ml), saatiin otsikon yhdis-
 te keltaisena kiinteänä aineena (858 mg); $\lambda_{\max}$ 243,4 nm,
 E_1^1 991, 365,4 nm, E_1^1 199; (d_6 -DMSO) 5,41 (5-H, d, 16 Hz,
 1H), 5,31 (5-H, d, 16 Hz, 1H), 4,82 (14-H, q, 7 Hz, 1H),
 3,50 (OCH₃, d, 11 Hz, 3H), 1,47 (14-CH₃, d, 7 Hz, 3H).
 25 Seuraavat yhdisteet valmistettiin samalla tavalla:
 b) Butyyli, [5,8,13,14-tetrahydro-14-metyyli-8,13-
 dioksobents[5,6]isoindolo[2,1-b]isokinolin-9-yyli]fosfo-
 rihappo, natriumsuola, (1,041 g) välituotteesta 4e)
 (1,255 g) ja natriumjodidista (1,082 g); $\lambda_{\max}$ 243,2 nm,
 30 E_1^1 984, 366,6 nm, E_1^1 189; δ (d_6 -DMSO) 5,41 (5-H, d, 16 Hz,
 1H), 5,31 (5-H, d, 16 Hz, 1H), 4,82 (14-H, q, 7 Hz, 1H),
 3,81 (OCH₂CH₂CH₂CH₃, q, 6 Hz, 2H), 1,15 - 1,60 (OCH₂CH₂-
 CH₂CH₃ + 14-CH₃, m, 7 H), 0,83 (OCH₂CH₂CH₂CH₃, t, 6 Hz,
 3H).

c) Sykloheksyyli, [5,7,13,14-tetrahydro-14-metyyli-8,13-dioksobents[5,6/isoindolo[2,1-b/isokinolin-9-yyli]/fosforihappo, natriumsuola, (686 mg) välituotteesta 4g) (1,0 g), paitsi että viimeinen kuivaksi jauhamisvaihe ei ollut välttämätön; $\lambda_{\max}$ 244,0 nm, E_1^{1050} 850, 367,0 nm, E_1^{1182} ; δ (d_6 -DMSO) 5,42 (5-H, d, 16 Hz, 1H), 5,32 (5-H, d, 16 Hz, 1H), 5,48 (14-H, q, 7 Hz, 1H), 4,13 (OCH; m, 1H), 1,46 (14-CH₃, d, 7 Hz, 1H).

Esimerkki 4

10 Etyyli, [5,8,13,14-tetrahydro-14-metyyli-8,13-dioksobents[5,6/isoindolo[2,1-b/isokinolin-9-yyli]/fosforihappo, natriumsuola

Natriumjodidia (3,0 g) lisättiin liuokseen, jossa oli välituotetta 4b) (3,0 g) asetonissa (150 ml) ja seosta kuumennettiin palautusjäähdytyksellä neljä tuntia. Tämän jälkeen lisättiin toinen annos natriumjodidia (3,0 g) ja reaktioseosta pidettiin palautusjäähdytyslämpötilassa 16 tuntia. Reaktioseos jäähdytettiin 20^o:seen ja saostunut tuote otettiin talteen suodattamalla, pestiin asetonilla (3 x 30 ml) ja kuivattiin, jolloin saatiin otsikon yhdiste vihreänä kiinteänä aineena (2,37 g); $\lambda_{\max}$ 244,5 nm, E_1^{1050} 1050, 368,5 nm, E_1^{1222} ; δ (d_6 -DMSO) 5,41 (5-H, d, 16 Hz, 1H), 5,30 (5-H, d, 16 Hz, 1H), 4,82 (14-H, q, 7 Hz, 1H), 3,90 (OCH₂CH₃, m, 2H); 1,49 (14-CH₃, d, 7 Hz, 3H), 1,14 (OCH₂CH₃, t, 8 Hz, 3H).

Esimerkki 5

Fenyyli, [5,8,13,14-tetrahydro-14-metyyli-8,13-dioksobents[5,6/isoindolo[2,1-b/isokinolin-9-yyli]/fosforihappo, natriumsuola

30 60 % natriumhydridin öljydispersiota (67 mg) pestiin öljyttömäksi 40 - 60^o petrolibensiinillä (2 x 10 ml) typpi-atmosfäärissä. Kuivaa tetrahydrofuraania (10 ml) lisättiin natriumhydridiin, sitten välituote 3 (500 mg), joka oli kuivassa tetrahydrofuraanissa (50 ml). Syntynyttä

35 liuosta sekoitettiin 20^o:ssa typen läsnä ollessa 15 minuuttia ja käsiteltiin sitten fenyylidikloorifosfaatilla

(381 mg). Tunnin kuluttua reaktioseos laimennettiin vedellä (250 ml) ja uutettiin dikloorimetaanilla (3 x 100 ml). Uttovaiheen aikana lisättiin suolaliuosta syntyneen emulsion hajottamiseksi. Yhdistetyt orgaaniset uutteet

5 kuivattiin vedettömällä natriumsulfaatilla ja haihdutettiin öljyiseksi vaahdoksi (769 mg). Tämä vahto liuotettiin seokseen, jossa oli tetrahydrofuraania (15 ml) ja vettä (5 ml) ja tehtiin emäksiseksi 1M natriumhydroksidilla. Kun reaktioseos oli ollut kaksi tuntia pH-arvossa 9

10 ja kaksi tuntia arvossa 12, se lämmitettiin 50 - 55^o:seen ja laimennettiin vedellä (5 ml). 20 minuutin kuluttua reaktioseos väkevöitiin tyhjössä, laimennettiin vedellä (150 ml) ja tehtiin happamaksi säätämällä pH arvoon 1 - 2 2M suolahapolla. Syntynyt seos uutettiin dikloorimetaanilla

15 (3 x 100 ml). Uttovaiheen aikana lisättiin suolaliuosta muodostuneen emulsion hajottamiseksi. Yhdistetyt orgaaniset uutteet kuivattiin vedettömällä natriumsulfaatilla ja haihdutettiin tummanvihreäksi vaahdoksi (705 mg). Tämä vahto suspendoitiin veteen (100 ml) ja suspension pH säädettiin arvoon 7,1 lisäämällä tipoittain 1M natriumhydroksidiliuosta. Syntynyt seos suodatettiin ja suodos jäädytyskuivattiin vaahdoksi, jota käsiteltiin asetonilla (100 ml) ja joka haihdutettiin kuiviin, jolloin saatiin kiinteää ainetta (440 mg). Jauhamalla tämä kiinteä aine

25 kuivaksi eetterillä (100 ml), saatiin otsikon yhdiste tummanvihreänä kiinteänä aineena (341 mg); $\lambda_{\max}$ 243,8 nm, E_1^1 918, 369,2 nm, E_1^1 174; δ (d_6 -DMSO) 5,42 (5-H, d, 16 Hz, 1H), 5,32 (5-H, d, 16 Hz, 1H), 4,82 (14-H, q, 7 Hz, 1H), 1,48 (14-CH₃, d, 7 Hz, 3H).

30

Esimerkki 6

(4-nitrofenyyli)metyyli, [5,7,13,14-tetrahydro-14-metyyli-8,13-dioksobents[5,6]isoindolo[2,1-b]isokinolin-9-yyli]/fosforihappo, natriumsuola

Natriumjodidia (330 mg) lisättiin suspensioon,

35 jossa oli välituotetta 5b) (1,359 g) butan-2-onissa (100 ml) ja seosta kuumennettiin palautusjäähdytyksellä

- 1,5 tuntia. Reaktioseos haihdutettiin kuiviin ja jäännös jauhettiin kuivaksi eetterillä (3 x 100 ml), jolloin saatiin vihreää kiinteää ainetta (1,055 g). Kiinteä aine saatiin uudestaan suodattamalla, jolloin muodostui otsikon
- 5 yhdiste vihreänä kiinteänä aineena (911 mg); $\lambda_{\max}$ 243,8 nm, E_1^1 837, 265,2 nm, E_1^1 438, 368,8 nm, E_1^1 142; δ (d_6 -DMSO) 5,39 (5-H, d, 16 Hz, 1H), 5,29 (5-H, d, 16 Hz, 1H), 5,09 (OCH₂, d, 7 Hz, 2H), 4,80 (14-H, q, 7 Hz, 1H), 1,46 (14-CH₃, d, 7 Hz, 3H).
- 10 Esimerkki 7
[5,8,13,14-tetrahydro-8,13-diokso-14-metyyli-bents-[5,6]isoindolo[2,1-b]isokinolin-9-yyli]divetyfosfaatti, dinatriumsuola
- Välituotetta 5a) (1,6 g) liuotettiin kuivaan hiilitetrakloridiin (5 ml) ja syntynyt liuos jäähdytettiin
- 15 jäähauteessa 0 - 5^o:ssa. Seoksen annettiin lämmetä 20^o:seen ja lisättiin kuivaa hiilitetrakloridia (8 ml), sen jälkeen dikloorimetaania (5 ml). Syntynyt liuos jäähdytettiin 0 - 5^o:ssa typen läsnä ollessa ja sitä käsiteltiin trimetyyli-
- 20 silyylijodidilla (0,54 ml). Oltuaan viisi minuuttia 0 - 5^o:ssa, reaktioseos haihdutettiin kuiviin ja jäljelle jäänyttä öljyä käsiteltiin metanolilla (10 ml). Seosta sekoitettiin 20^o:ssa ja noin viiden minuutin kuluttua saatiin kirkasta ruskeaa liuosta. 10 minuutin kuluttua liuos
- 25 haihdutettiin öljyksi, joka sitten jauhettiin kuivaksi dietyylieetterillä (4 x 25 ml) ja näin saatiin tummaa keltaista kiinteää ainetta, joka suspendoitiin steriilissä vedessä (70 ml). pH säädettiin arvoon 8,0 lisäämällä 1M natriumhydroksidiliuosta ja näin saatiin liuos, joka suod
- 30 datettiin lasikuitusuodattimen läpi karkean kiinteän aineen, jota oli pieni määrä, poistamiseksi ja sitten kahdesti suuren (5 cm) millipore-suodattimen läpi. Suodos jäädytyskuivattiin, jolloin saatiin otsikon yhdiste tummankaltaisena kiinteänä aineena (0,738 g); $\lambda_{\max}$ 246 nm,
- 35 E_1^1 667, 388 nm, E_1^1 165.

Esimerkki 8

2-okso-2-fenylylietyyli,/[5,8,13,14-tetrahydro-14-metyyli-8,13-dioksobents[5,6]isoindolo[2,1-b]isokinolin-9-yyli]/fosforihappo, natriumsuola

- 5 Natriumjodidia (243 mg) lisättiin liuokseen, jossa oli välituotetta 9 (1,12 g) asetonissa (25 ml). Syntyntä liuosta kuumennettiin palautusjäähdytyksellä 10 minuuttia ja haihdutettiin sitten. Jäännös jauhettiin kuivaksi eetterillä (3 x 30 ml), jolloin saatiin kiinteää ainetta.
- 10 Tähän kiinteään aineeseen lisättiin vettä ja liukenemattomat epäpuhtaudet poistettiin suodattamalla. Syntynyt liuos tehtiin happamaksi säätämällä pH arvoon 1,5 lisäämällä 2M suolahappoa ja uutettiin dikloorimetaanilla (3 x 300 ml). Orgaaniset uutteen kuivatettiin vedettömällä natriumsulfaa-
- 15 tilla ja haihdutettiin kiinteäksi aineeksi. Kiinteä aine suspendoitiin vedessä (40 ml) ja lisättiin 0,1M natriumhydroksidiliuosta, kunnes pH oli 7,0. Syntynyt liuos suodatettiin ja jäädytyskuivatettiin vaahdoksi. Käsittelemällä tätä vaahtoa asetonilla (100 ml), saatiin liuos, joka suo-
- 20 datettiin ja haihdutettiin. Jäännös jauhettiin kuivaksi eetterillä (50 ml) ja näin saatiin otsikon tuote keltaisena kiinteänä aineena (500 mg); $\lambda_{\max}$ 243,6 nm, E_1^1 955, 366,4 nm, E_1^1 147; δ (d_6 -DMSO) 5,39 (5-H, d, 17 Hz, 1H), 5,30 (5-H, d, 17 Hz, 1H), 5,23 (OCH_2 , d, 8 Hz, 2H), 4,82
- 25 (14-H, q, 7 Hz, 1H), 1,48 ($14-CH_3$, d, 7 Hz, 3H).

Esimerkki 9

Tetrahydro-2-furanyylimetyyli,/[5,7,13,14-tetrahydro-14-metyyli-8,13-dioksobents[5,6]isoindolo[2,1-b]isokinolin-9-yyli]/fosforihappo, natriumsuola

- 30 Natriumjodidia (272 mg) lisättiin liuokseen, jossa oli välituotetta 4f) (952 mg) butan-2-onissa (50 ml). Syntynyttä liuosta kuumennettiin palautusjäähdytyksellä 75 minuutin ajan, lisättiin vielä natriumjodidia (272 mg) ja kuumennusta palautusjäähdytyksellä jatkettiin 24 tuntia.
- 35 Reaktioseos haihdutettiin alhaiseen tilavuuteen (n. 25 ml) ja sitä kuumennettiin palautusjäähdytyksellä 24 tuntia.

Muodostunut saostuma suodatettiin ja pestiin eetterillä (2 x 40 ml). Tämä kiinteä aine liuotettiin veteen (75 ml) ja liuoksen pH säädettiin arvoon 1,5 lisäämällä 2M suolahappoa ja uutettiin dikloorimetaanilla (5 x 750 ml). Orgaaniset uutteet kuivattiin vedettömällä natriumsulfaatilla ja haihdutettiin vaahdoksi. Tämä vahto suspendoitiin vedessä (50 ml) ja lisättiin 0,1M natriumhydroksidiliuosta, kunnes pH oli 7,0. Syntynyt liuos suodatettiin ja jäädytyskuivattiin vaahdoksi. Tätä vaahtoa käsiteltiin asetonilla (50 ml) ja syntynyt suspensio haihdutettiin. Jäännös jauhettiin kuivaksi eetterillä (50 ml), jolloin saatiin otikon yhdiste keltaisena kiinteänä aineena (588 mg); $\lambda_{\max}$ 244,0 nm, E_1^1 867, 366,2 nm, E_1^1 178; δ (d_6 -DMSO) 5,40 (5-H, d, 17 Hz, 1H), 5,30 (5-H, d, 17 Hz, 1H), 4,80 (14-H, q, 7 Hz, 1H), 3,50 - 4,00 ($\text{POCH}_2 + \text{OCH}_2\text{CHO} + \text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}$ (epäselvä), m, 5H), 1,48 (14- CH_3 , d, 7 Hz, 3H).

Esimerkki 10

(2-propenylyli), [5,8,13,14-tetrahydro-14-metyyli-8,13-dioksobents[5,6]isoindolo[2,1-b]isokinolin-9-yyli]fosforihappo, natriumsuola

Natriumjodidia (697 mg) lisättiin liuokseen, jossa oli välituotetta 4h) (1,5 g) asetonissa (30 ml) ja seosta kuumennettiin palautusjäähdytyksellä. Kolmen tunnin kuluttua reaktioseos jäähdytettiin 20^o:seen ja saostunut tuote otettiin talteen suodattamalla, pestiin asetonilla (10 ml) ja eetterillä (10 ml) ja kuivattiin keltaiseksi kiinteäksi aineeksi. Tämä kiinteä aine liuotettiin veteen (300 ml) ja liuoksen pH säädettiin arvoon 1,5 lisäämällä 2M suolahappoa. Syntynyt seos uutettiin dikloorimetaani-etanolilla (4:1, 300 ml) ja sitten dikloorimetaanilla (300 ml). Uutovaiheessa lisättiin suolaliuosta muodostuneen emulsion hajottamiseksi. Yhdistetyt orgaaniset uutteet kuivattiin vedettömällä natriumsulfaatilla ja haihdutettiin vihreäksi vaahdoksi. Tämä vahto suspendoitiin vedessä (150 ml) ja suspension pH säädettiin arvoon 7,0 lisäämällä 1M natriumhydroksidiliuosta. Syntynyt liuos suodatettiin ja

suodos jäädytyskuivattiin keltaiseksi vaahdoksi. Jauhamalla tämä vaahdo kuivaksi eetterillä (100 ml), saatiin otsikonyhdiste keltaisena kiinteänä aineena (1,214 g); $\lambda_{\max}$ 244,0 nm, E_1^1 883, 367,4 nm, E_1^1 183; δ (d_6 -DMSO), 5,85 - 6,00 (CH, m, 1H), 4,95 - 5,30 (CH₂, m, 2H), 5,39 (5-H, d, 17 Hz, 1H), 5,30 (5-H, d, 17 Hz, 1H), 4,82 (14-H, q, 7 Hz, 1H), 4,30 - 4,50 (OCH₂, m, 2H), 1,48 (14-CH₃, d, 7 Hz, 3H).

Esimerkki 11

10 Etyyli, [5,8,13,14-tetrahydro-14-metyyli-8,13-dioksobents[5,6]isoindolo[2,1-b]isokinolin-12-yyli]-fosforihappo, natriumsuola

Natriumjodidia (2,0 g) lisättiin liuokseen, jossa oli välituotetta 10a) (2,0 g) asetonissa (100 ml) ja seosta kuumennettiin palautusjäähdytyksellä viisi tuntia. Tämän jälkeen lisättiin toinen annos natriumjodidia (2,0 g) ja reaktioseosta pidettiin palautusjäähdytyslämpötilassa 16 tuntia. Reaktioseos jäähdytettiin 20^o:seen ja saostunut tuote otettiin talteen suodattamalla, pestiin asetonilla (2 x 20 ml) ja kuivattiin, jolloin saatiin vihreää kiinteää ainetta (1,75 g). Kiteyttämällä tämä kiinteä aine (1,75 g) seoksella, jossa oli vettä (20 ml) ja asetonia (800 ml), saatiin otsikon yhdiste vihreänä kiinteänä aineena (1,125 g); $\lambda_{\max}$ 243,6 nm, E_1^1 973, 367,2 nm, E_1^1 173; δ (d_6 -DMSO) 5,41 (5-H, d, 16 Hz, 1H), 5,31 (5-H, d, 16 Hz, 1H), 4,87 (14-H, q, 7 Hz, 1H), 3,88 (OCH₂CH₃, m, 2H), 1,45 (14-CH₃, d, 7 Hz, 3H), 1,10 (OCH₂CH₃, t, 6 Hz, 3H).

Esimerkki 12

30 2-metoksietyyli, [5,7,13,14-tetrahydro-14-metyyli-8,13-dioksobents[5,6]isoindolo[2,1-b]isokinolin-9-yyli]-fosforihappo, natriumsuola

Natriumjodidia (0,637 g) lisättiin liuokseen, jossa oli välituotetta 4j) (2,03 g) asetonissa (40 ml). Syntynyttä liuosta kuumennettiin palautusjäähdytyksellä kolme tuntia ja lisättiin enemmän natriumjodidia (1,274 g).

Kuumennusta palautusjäähdytyksellä jatkettiin 20 tunnin ajan. Reaktioseos haihdutettiin ja jäännös liuotettiin 2-butanoniin (40 ml). Syntynyttä liuosta kuumennettiin palautusjäähdytyksellä kaksi tuntia ja sitten se haihdutettiin. Jäännös jauhettiin kuivaksi eetterillä (3 x 25 ml), jolloin saatiin kiinteää ainetta. Lisättiin vettä (200 ml) ja syntyneen suspension pH säädettiin arvoon 1,5 2M suolahapolla ja uutettiin dikloorimetaanilla (3 x 300 ml). Uutovaiheessa lisättiin suolaliuosta muodostuneen emulsion hajottamiseksi. Orgaaniset uutteen kuivattiin vedettömällä natriumsulfaatilla ja haihdutettiin kiinteäksi aineeksi. Tämä kiinteä aine suspendoitiin vedessä (200 ml) ja lisättiin 0,1M natriumhydroksidiliuosta, kunnes pH oli 7,0. Seos suodatettiin ja suodos jäädetykskuivattiin vaahdoksi. Käsittelemälä vaahtoa asetonilla (120 ml), saatiin liuos, joka suodatettiin ja haihdutettiin. Jäännös jauhettiin kuivaksi eetterillä (40 ml), jolloin saatiin otsikon yhdiste keltaisena kiinteänä aineena (1,34 g); $\lambda_{\max}$ 244,0 nm, E_1^{11} 1034, 366,8 nm, E_1^{11} 208; δ (d_6 -DMSO) 5,40 (5-H, d, 17 Hz, 1H), 5,30 (5-H, d, 17 Hz, 1H), 4,80 (14-H, q, 7 Hz, 1H), 3,96 (POCH₂, m, 2H), 3,44 (POCH₂CH₂, q, 5 Hz, 2H), 3,22 (OCH₃, s, 3H), 1,47 (14-CH₃, d, 7 Hz, 3H).

Esimerkki 13

Propyyli, 5,8,13,14-tetrahydro-14-metyyli-8,13-dioksobents[5,6/isoindolo[2,1-b]isokinolin-9,12-diyyli]fosforihappo, natriumsuola

Natriumjodidia (2,5 g) lisättiin liuokseen, jossa oli välituotetta 12 butan-2-onissa (50 ml) ja reaktioseosta sekoitettiin palautusjäähdytyksellä neljä tuntia ja haihdutettiin kuiviin. Jäännös liuotettiin metanoliin ja kromatografoitiin kahdesti käyttäen Sephadex LH 20, joka oli metanolissa ja näin saatiin otsikon yhdiste tumman-keltaisena kiinteänä aineena (595 mg), $\lambda_{\max}$ (vesi) 244,8 nm, E_1^{11} 637, 356,4 nm, E_1^{11} 140; δ (DMSO) 5,28 + 5,38 (5H), 4,82 (14H), 3,65 - 3,85 (CH₂), 1,35 - 1,6 (14CH₃ + CH₂), 0,70 - 0,90 CH₃.

Esimerkki 14

4-nitrofenyyli, [5,7,13,14-tetrahydro-14-metyyli-8,13-dioksobents[5,6/isoindolo[2,1-b]isokinolin-9-yyli]/fosforihappo, trietyyliamiinisuola

- 5 Trietyyliamiinihydrojodidia (278 mg) lisättiin liuokseen, jossa oli välituotetta 5b) (750 mg) asetonissa (75 ml). Syntyneestä liuosta kuumennettiin palautusjäähdytyksellä neljä tuntia. Lisättiin vielä trietyyliamiinihydrojodidia (278 mg) ja kuumennusta palautusjäähdytyksellä 10 jätkettiin vielä 17 tuntia. Reaktioseos haihdutettiin ja jäljelle jäänyt öljy pestiin eetterillä. Öljy liuotettiin veteen (100 ml) ja uutettiin dikloorimetaanilla (2 x 100 ml), sitten dikloorimetaani-metanolilla (1:1, 100 ml), sitten dikloorimetaanilla (100 ml). Yhdistetyt orgaaniset 15 uutteet kuivattiin vedettömällä natriumsulfaatilla ja haihdutettiin. Jäännökseen lisättiin vettä (250 ml) ja syntynyt liuos suodatettiin ja jäädytyskuivattiin vaahdoksi. Tämä vahto liuotettiin veteen (50 ml) ja liuos suodatettiin. Suodos tehtiin happamaksi säätämällä pH arvoon 1,5 20 2M suolahapolla ja uutettiin dikloorimetaani-metanolilla (2:1, 450 ml), sitten dikloorimetaanilla (100 ml). Yhdistetyt orgaaniset uutteet pestiin vedellä ja kuivattiin vedettömällä natriumsulfaatilla. Lisättiin trietyyliamiinia (0,1 ml, 0,7 g) ja liuos haihdutettiin. Syntynyt öljy 25 liuotettiin veteen (30 ml), liuos suodatettiin ja suodos jäädytyskuivattiin, jolloin saatiin otsikon yhdiste keltaisena vaahtona (256 mg); $\lambda_{\max}^1$ 244,2 nm, E_1^1 739, 365,8 nm, E_1^1 129; δ (d_6 -DMSO) 5,39 (5-H, d, 17 Hz, 1H), 5,29 (5-H, d, 17 Hz, 1H), 5,10 (POCH₂, d, 8 Hz, 2H), 4,80 (14-H, q, 7 Hz, 1H), 2,98 - 3,13 (n⁺-CH₂CH₃, m, 6H), 1,47 (14-CH₃, d, 7 Hz, 3H), 1,18 (N⁺-CH₂CH₃, t, 7 Hz, 9H).

Esimerkki 15

Fenyylimetyyli, [5,7,13,14-tetrahydro-14-metyyli-8,13-dioksobents[5,6/isoindolo[2,1-b]isokinolin-9-yyli]/fosforihappo

- 35 Natriumjodidia (285 mg) lisättiin liuokseen, jossa oli välituotetta 5a) (1,019 g) asetonissa (25 ml) ja

seosta kuumennettiin palautusjäähdytyksellä. 1,5 tunnin kuluttua reaktioseos haihdutettiin kuiviin ja jäännös laimennettiin vedellä (100 ml), tehtiin happamaksi säätämällä pH arvoon 2 - 3 2M suolahapolla ja uutettiin dikloorimetaanilla (3 x 100 ml). Uuttovaiheessa lisättiin suolaliuosta muodostuneen emulsion hajottamiseksi. Yhdistetyt orgaaniset uutteen kuivattiin vedettömällä natriumsulfaatilla ja haihdutettiin vihreäksi öljyksi, joka jähmettyi kiinteäksi. Kiinteää ainetta sekoitettiin eetterissä (50 ml) 10 minuuttia ja sitten se otettiin talteen suodattamalla ja näin saatiin vihreää kiinteää ainetta. Kiteyttämällä kiinteä aine seoksella, jossa oli kloroformia (joka sisälsi hiukan etanolia) ja eetteriä, saatiin otsikon yhdiste vihreinä kiteinä (427 mg); $\lambda_{\max}^1$ 245,0 nm, E_1^1 979, 369,0 nm, E_1^1 193; δ (d_6 -DMSO) 5,44 (5-H, d, 16 Hz, 1H), 5,36 (5-H, d, 16 Hz, 1H), 5,23 (OCH₂, d, 8 Hz, 2H), 4,86 (14-H, q, 7 Hz, 1H), 1,51 (14-CH₃, d, 7 Hz, 3H).

Esimerkki 16

Fenyylimetyyli, [5,8,13,14-tetrahydro-14-metyyli-8,13-dioksobens[5,6]isoindolo[2,1-b]isokinolin-9-yyli]fosforihappo, natriumsuola

Liuos, jossa oli natrium-2-etyyliheksanoaattia (1,55 g) tetrahydrofuraanissa (14 ml), lisättiin kahden minuutin aikana sekoitettuun suspensioon, jossa oli esimerkin 15 tuotetta (4 g), typen läsnä ollessa. Syntyneeseen kirkkaaseen liuokseen lisättiin vettä (0,4 ml) ja liuos laimennettiin sitten propan-2-olilla (215 ml) 40 minuutin aikana. Syntynyttä suspensiota sekoitettiin 20 minuuttia ja kiinteä aine otettiin talteen suodattamalla, pestiin propan-2-olilla (3 x 30 ml), kuivattiin imulla typen läsnä ollessa ja kuivattiin tyhjöissä, jolloin saatiin otsikon yhdiste vihreänkeltaisena amorfisena kiinteänä aineena (3,19 g); $\lambda_{\max}^1$ 244 nm, E_1^1 843, ^1H NMR-spektri oli samanlainen kuin esimerkissä 2a) saadun näytteen spektri.

Esimerkki 17

Fenyyylimetyyli, [5,8,13,14-tetrahydro-14-metyyli-8,13-dioksobents[5,6]isoindolo[2,1-b]isokinolin-9-yyli]fosforihappo, natriumsuola

- 5 Kaliumjodidia (1,83 g) lisättiin suspensioon, jossa oli välituotetta 5a) (5,90 g) seoksessa, jossa oli asetonia (118 ml) ja vettä (2,93 ml). Tätä seosta sekoitettiin ja kuumennettiin palautusjäähdytyksellä typen läsnä ollessa 2,5 tuntia ja kiteinen saostuma muodostui 40 minuutin kuluttua. Suspensio jäähdytettiin 21^o:seen ja sitä sekoitettiin tunnin ajan ja kiinteä aine otettiin talteen suodattamalla, pestiin asetonilla (2 x 25 ml) ja kuivatettiin tyhjiössä, jolloin saatiin otsikon yhdiste (4,32 g); $\lambda_{\max}$ 244 nm (MeOH), E_1^1 813; δ (d_6 -DMSO) 5,36 (5-H, d, 16 Hz, 1H), 5,24 (5-H, d, 16 Hz, 1H), 4,96 (OCH₂, d, 6 Hz, 2H), 4,80 (14-H, q, 7 Hz, 1H), 1,48 (14-CH₃, d, 7 Hz, 3H).
- 10
- 15

Esimerkki 18

Fenyyylimetyyli, [5,7,13,14-tetrahydro-14-metyyli-8,13-dioksobents[5,6]isoindolo[2,1-b]isokinolin-9-yyli]fosforihappo, litiumsuola

- 20 Litiumjodiditrihydraattia (1,88 g) lisättiin suspensioon, jossa oli välituotetta 5a) (5,90 g) seoksessa, jossa oli asetonia (118 ml) ja vettä (2,3 ml). Tätä seosta sekoitettiin ja kuumennettiin palautusjäähdytyksellä typen läsnä ollessa 2,7 tuntia; kiteinen saostuma muodostui 27 minuutin kuluttua. Suspensio jäähdytettiin n. 20^o:seen ja sitä sekoitettiin kaksi tuntia ja kiinteä aine otettiin talteen suodattamalla, pestiin asetonilla (3 x 50 ml) ja kuivatettiin tyhjiössä 21^o:ssa, jolloin saatiin otsikon yhdiste (4,72 g); $\lambda_{\max}$ 244 nm (MeOH), E_1^1 847; δ (d_6 -DMSO) 5,43 (5-H, d, 16 Hz, 1H), 5,31 (5-H, d, 16 Hz, 1H), 5,04 (OCH₂, d, 6 Hz, 2H), 4,84 (14-H, q, 7 Hz, 1H), 1,49 (14-CH₃, d, 7 Hz, 3H).
- 25
- 30

Esimerkki 19

Fenyyylimetyyli, [5,7,13,14-tetrahydro-14-metyyli-8,13-dioksobents[5,6/isoindolo[2,1-b]/isokinolin-9-yyli]/fosforihappo, L-arginiinisuo-
la

- 5 Suspensiota, jossa oli esimerkin 15 tuotetta (2 g) vedessä (80 ml), sekoitettiin typen läsnä ollessa ja liuos, jossa oli L-arginiinimonohydraattia (0,70 g) vedessä (10 ml), lisättiin tipoittain 15 minuutin aikana pH:n säätämiseksi arvoon 6,1. pH nostettiin arvoon 7,0 lisäämällä
10 osa (2 ml) liuosta, jossa oli L-arginiinia (0,1 g) vedessä (5 ml) ja syntynyt kirkas liuos suodatettiin. Suodos jäädytyskuivattiin, jolloin saatiin otsikon yhdiste kel-
taiseenvihreänä kiinteänä aineena (2,61 g); $\lambda_{\max}$ 244 nm (MeOH), $E_1^{1\%}$ 648; δ (d_6 -DMSO) 5,41 (5-H, d, 16 Hz, 1H),
15 5,29 (5-H, d, 16 Hz, 1H), 5,02 (OCH₂, d, 6 Hz, 2H), 4,83 (14-H, q, 7 Hz, 1H), 3,14 (NCH₂, t, 6 Hz, 2H), 1,50 (14-CH₃, d, 7 Hz, 3H).

Esimerkki 20

Fenyyylimetyyli, [5,7,13,14-tetrahydro-14-metyyli-8,13-dioksobents[5,6/isoindolo[2,1-b]/isokinolin-9-yyli]/fosforihappo, natriumsuo-
la

- 20 a) Natriumjodidia (5,94 g) lisättiin suspensioon, jossa oli välituotetta 5a) (21,2 g) asetonissa (420 ml). Tätä seosta sekoitettiin ja kuumennettiin palautusjäähdy-
25 tyksellä typen läsnä ollessa 1,5 tuntia ja syntynyt liuos jäädytettiin n. 35^o:seen ja suodatettiin. Suodos väkevöi-
tiin tyhjössä n. 50 ml:ksi ja jäännöstä sekoitettiin samalla kun lisättiin eetteriä (350 ml). Syntynyttä suspen-
siota sekoitettiin 45 minuuttia ja vihreä kiinteä aine
30 otettiin talteen suodattamalla, pestiin di-isopropyylieet-
terillä (2 x 100 ml) ja kuivattiin tyhjössä 30^o:ssa. Osa (2,0 ml) tätä kiinteää ainetta suspendoitiin palautusjääh-
dytyslämpötilassa olevalla asetonilla (20 g) ja lisättiin vettä (2,0 ml). Syntynyt liuos ympätettiin ja sitä sekoitet-
35 tiin palautusjäähdytyslämpötilassa viisi minuuttia ja sa-
manaikaisesti alkoi muodostua kiteitä. Seos jäädytettiin

n. 20^o:seen 30 minuutin aikana ja laitettiin jääkaappiin yöksi ja kiinteä aine otettiin talteen suodattamalla, pestiin kylmällä asetonilla (2 x 5 ml) ja kuivattiin tyhjössä, jolloin saatiin otsikon yhdiste kiteinä (1,77 g); $\lambda_{\max}$ 244 nm (MeOH), E_1^1 857; $\nu_{\max}$ (Nujol) 1662 (C=O), 1250 ja 1110 cm^{-1} (fosfaatti); δ (d_6 -DMSO) 5,41 (5-H, d, 16 Hz, 1H), 5,29 (5-H, d, 16 Hz, 1H), 4,96 (OCH_2 , d, 6 Hz, 2H), 4,82 (14-H, q, 7 Hz, 1H), 1,49 (14-CH_3 , d, 7 Hz, 3H).

b) Natriumjodidia (1,65 g) lisättiin suspensioon, jossa oli välituotetta 5a) (5,90 g) seoksessa, jossa oli asetonia (118 ml) ja vettä (2,93 ml). Tätä seosta sekoitettiin ja kuumennettiin palautusjäähdytyksellä typen läsnä ollessa kaksi tuntia; haalean keltainen kiteinen saostuma muodostui 0,8 tunnin kuluttua. Suspensio jäähdytettiin 21^o:seen ja sitä sekoitettiin tunnin ajan ja kiinteä aine otettiin talteen suodattamalla, pestiin asetonilla (2 x 25 ml) ja kuivattiin tyhjössä, jolloin saatiin otsikon yhdiste kiteinä (4,96 g); $\lambda_{\max}$ 244 nm (MeOH) E_1^1 842; infrapuna- ja ^1H NMR-spektrit olivat samanlaiset kuin esimerkissä 20a) saadun näytteen.

Seuraavat ovat esimerkkejä keksinnön mukaisista farmaseuttisista koostumuksista. Termi "aktiivinen aineosa", jota tässä on käytetty, tarkoittaa keksinnön yhdistettä ja voi olla esimerkiksi esimerkkien 2a) tai 8 yhdisteitä.

Esimerkki A

Kuiva jauhe injeksiota varten

	mg/astia
Aktiivinen aineosa	vastaa 100 mg happoa
30 Trinatriumsitraatti	8,8
Sitruunahappo	0,2

Menetelmä 1

Sekoita steriilejä aineosia, kunnes seos on homogeeninen. Täytä aseptisesti lasiastioihin. Puhdista päätila typellä ja sulje astiat käyttäen kumisulkijoita ja metallisinettejä.

Menetelmä 2

Liuota aineosat veteen injektiota B.P. varten.
Steriloi liuos membraanisuodatuksella. Täytä aseptisesti
jäädytyskuivattuihin astioihin ja aseta sopivat kumiset
5 jäädytyskuivatut sulkiat paikoilleen. Jäädytyskuivaa ja
täytä kierroksen lopulla astiat typellä. Laita sulkimet
kokonaan paikoilleen ja aseta metallisinetit.

Kokoonpano

Valmista kokoonpano sopivalla apuaineella, esim.
10 käyttäen injektiota varten tarkoitettua vettä tai 5 % w/v
dekstroosiliuosta, injektiota (esim. tilavuudeltaan 10 ml)
tai infuusiota (esim. tilavuudeltaan 100 ml) varten.

Esimerkki BSuun kautta annettava tabletti

15		mg/tabletti
	Aktiivinen aineosa	vastaa 250 mg happoa
	Mikrokiteinen selluloosa	231
	Natrium-tärkkelysglykolaatti	6

Magnesiumstearaatti

20 Seulo aineosat ja sekoita, kunnes seos on homogeenista.
Purista sopivilla lävistimillä. Tabletit voidaan
päällystä ohuella polymeeripäällysteellä tunnetuilla ohut-
kalvopäällystysmenetelmillä. Kalvopäällysteeseen voidaan
sisällyttää pigmenttiä.

Esimerkki CYhdisteiden liukoisuus veteen

Eräillä kaavan (1) mukaisilla yhdisteillä ja FI-patenttijulkaisusta 74 003 tunnetulla mitokidonilla on seuraavat liukoisuudet veteen:

	<u>Esim. no</u>	<u>Liukoisuus (mg/ml)</u>
	1	> 5
	2a	> 40
	2b	> 20
10	2c	2
	2d	5
	2e	5
	2f	> 20
	2g	10
15	2h	1
	3a	> 20
	3b	> 20
	3c	> 20
	4	> 5
20	5	> 10
	8	> 40
	9	> 40
	10	> 40
	11	> 5
25	12	> 20
	13	> 250
	14	10
30	Mitokidoni	< 0,01

Esimerkki DKasvainten vastainen vaikutus

Kaavan (1) mukaisilla yhdisteillä on syövänvastainen vaikutus, erityisesti tuumoreita, kuten karsinoomeja, tukikudossyöpiä ja maksakasvaimia vastaan.

Tämän osoittamiseksi kaavan (1) mukaista yhdistettä annettiin vatsaontelonsisäisesti päivittäin yleensä 21 päivän ajan hiirille, joilla oli ihonalainen tuumori, joka oli saanut alkunsa S180-solujen siirrännäisestä.

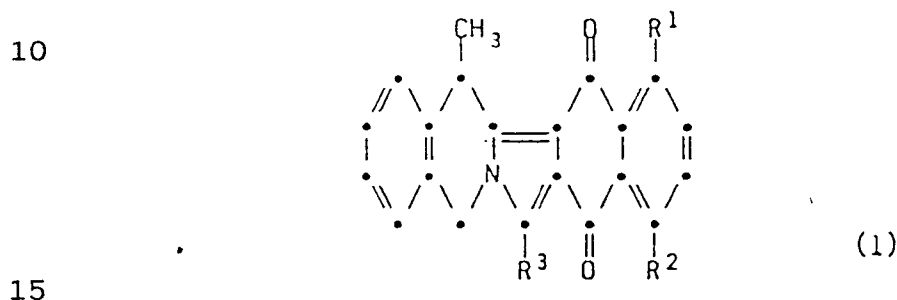
5 Vertailuyhdisteenä käytettiin FI-patenttijulkaisusta 74 003 tunnettua mitokidonia.

Saatiin seuraavat tulokset:

	Koe yhdiste <u>esimerkki no</u>	Yhdiste on aktiivinen ainakin 50 % kokeista <u>annoksella (mg/kg)</u>
10	1	< 3,1
	2a	< 3,1
	2b	< 3,1
15	2f	< 3,1
	2g	< 3,1
	2h	< 3,1
	3a	< 3,1
	3b	3,1
20	3c	< 3,1
	4	3,1
	5	< 3,1
	8	< 3,1
	9	< 3,1
25	10	< 3,1
	11	3,1
	12	< 3,1
	13	< 3,1
	14	< 3,1
30	Vertailu- <u>yhdiste</u> Mitokidoni	3,1

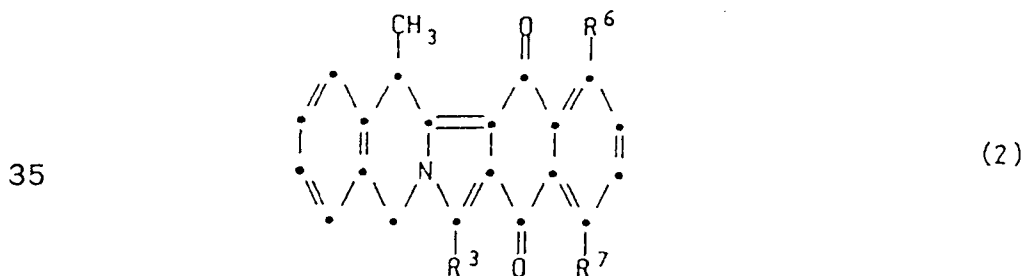
Patenttivaatimukset

1. Analogiamenetelmä terapeuttisesti käyttökel-
poisten [5,8,13,14-tetrahydro-14-metyyli-8,13-diokso-
bents[5,6]isoindolo[2,1-b]isokinolin-9-yyli-, -12-yyli-
ja 9,12-diyyli]fosforihappojen ja niiden esterien valmis-
tamiseksi, joilla on yleinen kaava (1)



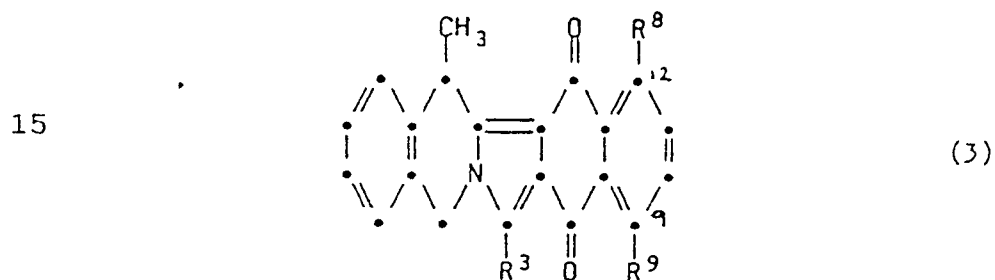
- {jossa R^1 ja R^2 , jotka voivat olla samanlaisia tai eri-
laisia, merkitsevät kumpikin vetyatomia tai ryhmää
-OP(O)(OH)(OR⁴) [jossa R^4 merkitsee vetyatomia tai suora-
ketjuista tai haarautunutta C₁₋₆-alkyyli ryhmää (joka mah-
dollisesti on substituoitu C₁₋₄-alkoksi-, tetrahydrofura-
nyyli- tai C₃₋₇-sykloalkyyli ryhmällä) tai C₃₋₆-alkenyyli-,
C₃₋₇-sykloalkyyli-, fenyyli-, fenyyli-C₁₋₃-alkyyli-, nitro-
fenyyli-C₁₋₃-alkyyli- tai bentsoyyli-C₁₋₃-alkyyli ryhmää],
edellyttäen, että ainakin toinen R¹:stä ja R²:sta merkit-
see ryhmää -OP(O)(OH)(OR⁴); ja R³ merkitsee vety- tai ha-
logeeniatomia} ja niiden fysiologisesti hyväksyttävien
emäsadditiosuolojen valmistamiseksi, t u n n e t t u
siitä, että

- 30 (A) yhdiste, jolla on kaava (2)



[jossa R^3 merkitsee samaa kuin edellä ja toinen R^6 :sta ja R^7 :stä merkitsee ryhmää $-OP(O)(X^1)(X^2)$ (jossa X^1 merkitsee ryhmää $-OR^4$, jossa R^4 merkitsee samaa kuin edellä, tai X^1 merkitsee halogeeniatomia ja X^2 merkitsee hydroksiryhmää tai X^1 -osaa) ja toinen R^6 :sta ja R^7 :stä merkitsee vetyatomia, hydroksiryhmää tai ryhmää $-OP(O)(X^1)(X^2)$], hydrolysoidaan tai saatetaan eetterin lohkaaisuun jodidin avulla siten, että ainakin yksi X^1 -osa muuttuu hydroksiksi ja saadaan kaavan (1) mukainen yhdiste tai sen suola; tai

(B) yhdiste, jolla on kaava (3)



20

[jossa R^3 merkitsee samaa kuin edellä ja toinen R^8 :sta ja R^9 :stä merkitsee hydroksiryhmää ja toinen vetyatomia tai hydroksiryhmää], saatetaan reagoimaan halogeenifosfaatin kanssa, jolla on kaava



(jossa X^1 ja X^2 merkitsevät samaa kuin edellä), siten, että 9- ja/tai 12-asemassa oleva hydroksiryhmä muuttuu ryhmäksi, jolla on kaava $-OP(O)(X^1)(X^2)$, ja sen jälkeen ainakin yksi X^1 -osa muutetaan hydroksiryhmäksi hydrolysoimalla tai lohkaisemalla eetteri jodidin avulla kaavan (1) mukaisen yhdisteen tai sen suolan saamiseksi; ja halutessa kaavan (1) mukainen vapaa happo muutetaan emäsadditiosuolaksi tai kaavan (1) mukaisen yhdisteen emäsadditiosuola muutetaan vapaaksi hapoksi.

35

2. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä fenyyli-
limetyyli-{5,8,13,14-tetrahydro-14-metyyli-8,13-diokso-
bents[5,6]isoindolo[2,1-b]isokinolin-9-yyli}fosforihapon
tai sen emäsadditiosuolan valmistamiseksi.

5 3. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä 2-okso-2-fenyylietyyli-{5,8,13,14-tetrahydro-14-metyyli-8,13-dioksobents[5,6]isoindolo[2,1-b]isokinolin-9-yyli}fosforihapon tai sen emäsadditiosuolan valmistamiseksi.

10 4. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä fenyyli-
limetyyli-{5,8,13,14-tetrahydro-14-metyyli-8,13-diokso-
bents[5,6]isoindolo[2,1-b]isokinolin-9-yyli}fosforihapon
natriumsuolan valmistamiseksi.

15 5. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä 2-okso-2-fenyylietyyli-{5,8,13,14-tetrahydro-14-metyyli-8,13-dioksobents[5,6]isoindolo[2,1-b]isokinolin-9-yyli}fosforihapon natriumsuolan valmistamiseksi.

Viitejulkaisuja - Anförda publikationer

Julkisia suomalaisia patenttihakemuksia: - Offentliga finska patentansökningar

862277

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

FI 79003 Cor D 471/04

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.

EP 161 102 /k AGIK 31/475

WO

Muita julkaisuja: - Andra publikationer:

14.01.92

Olli Martikainen

Allekirjoitus