

(19)



SUOMI - FINLAND

(FI)

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

(10) **FI 970328 A7**

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

(21) Patentihakemus - Patentansökan - Patent application **970328**

(51) Kansainvälinen patenttiluokitus - Internationell patentklassifikation -
International patent classification
**C07D209/80
C07D209/42
C07D209/08
C07D401/06
C07D403/06
C07D471/04
C07D495/04**

(22) Tekemispäivä - Ingivningsdag - Filing date **27.07.1995**

(23) Saapumispäivä - Ankomstdag - Reception date **27.01.1997**

(41) Tullut julkiseksi - Blivit offentlig - Available to the public **27.03.1997**

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

(86) Kansainvälinen hakemus - **27.07.1995 PCT/JP1995/001494**
Internationell ansökan - International
application

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

27.07.1994 GB 9415175 25.11.1994 GB 9423948

(71) Hakija - Sökande - Applicant

1 •Sankyo Company Limited, 5-1, Nihonbashi Honcho, 3-chome, Chuo-ku, Tokyo 103, JAPAN, (JP)

(72) Keksijä - Uppfinnare - Inventor

1 •Birdsall, Nigel, Lane, Mill Hill, London NW7 1AD, ISO-BRITANNIA, (GB)
2 •Lazareno, Sebastian, Lane, Mill Hill, London NW7 1AD, ISO-BRITANNIA, (GB)
3 •Naruto, Syunji, Tokyo 140, JAPAN, (JP)
4 •Koyama, Kazuo, Tokyo 140, JAPAN, (JP)
5 •Sugimoto, Masahiko, Tokyo 140, JAPAN, (JP)
6 •Marumoto, Shinji, Tokyo 140, JAPAN, (JP)

(74) Asiamies - Ombud - Agent

Forssén & Salomaa Oy, Lautatarhankatu 8 B, 00580 Helsinki

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

Heterosykliset yhdisteet, jotka ovat käyttökelpoisia allosteerisinä ef fektoreina muskariinireseptoreissa

Heterocykliska föreningar, användbara som allosteriska effektorer vid muskarinreseptorer

Heterosykliset yhdisteet, jotka ovat käyttökelpoisia allosteerisinä
efektoreina muskariinireseptoreilla

Heterocykliska föreningar, användbara som allosteriska effektorer

5 vid muskarinreseptorer

Keksinnön ala

10

Esillä oleva keksintö liittyy yhdisteisiin, jotka ovat käyttökelpoisia allosteerisinä
efektoreina muskariinireseptoreilla, näiden yhdisteiden käyttöön ja synteeseihin.

Tekniikan ala

15

Asetyylikoliinin tunnetaan liittyvän muistiin, tiedetään myös, että Alzheimerin
taudista kärsivien aivoissa asetyylikoliinin tasot ovat vähentyneet.

20

Useat ryhmät ovat yrittäneet lievittää kolinergista puutetta in vivo pyrkiessään
tarjoamaan hoitokeinoa Alzheimerin tautiin. Tämä on tehty esimerkiksi käyttämällä
kolinesteraasi-inhibiittoreita (asetyylikoliinin hajoamisnopeuden vähentämiseksi) tai
käyttämällä vaihtoehtoisia agonisteja, jotka toimivat täydennyksenä asetyylikoliinille.

25

Kumpikaan toimintamalli ei ole osoittautunut onnistuneeksi, koska kunkin vaikutus
on yleistetty siten, että asetyylikoliinin hajoaminen on estetty koko kehossa ja kaikilla
reseptoreilla, tai sitä on täydennetty (tai molemmat) ilman, että spesifisesti tähdätään
reseptoreihin, jotka liittyvät Alzheimerin tautiin. Asetyylikoliinin vaikutuksen
tehostaminen joillakin reseptoreilla voi aiheuttaa esimerkiksi depressiota, joten näitä
toimintalinjoja ei jatketa eteenpäin.

30

Täsmällisemmin sanottuna asetyylikoliini toimii reseptoreilla, jotka voidaan jakaa
kahteen luokkaan: muskariinin ja nikotiini. Muskariinireseptoreiden uskotaan
liittyvän Alzheimerin tautiin.

Muskariinireseptorit kuuluvat G-proteiinia koplaavien reseptoreiden perheeseen, ja ne on luokiteltu kolmeen alatyyppiin farmakologisten ominaisuuksiensa perusteella ja viiteen alatyyppiin molekyyliarakenteensa perusteella. Muskariinireseptorien alatyyppeiden nimistö on ollut sekava ja muskariinireseptoreiden neljännessä kansainvälisessä symposiumissa suositeltiin, että alatyyppejä, jotka perustuvat antagonistija sitoviin ominaisuuksiin kutsutaan M_1 , M_2 , M_3 , M_4 symboleilla ja niitä, jotka perustuvat molekyyliarakenteeseen kutsutaan m_1 — m_5 symboleilla (katso alla). Tätä nimistöä on käytetty tästä lähtien.

10

Muskariinireseptoreiden nimistö

Farmakologinen
karakterisointi

15

Alatyyppi	M_1	M_2	M_3	M_4
selektiivinen antagonisti	pspiini (+)-tspne	AF-DX 116, himbasiini, m/tramiini, gallamiini*	p-fluoriheksa- hydrosiladi- fenidoli, heksa- hydrosiladife- nidoli	tropikamidi

20

Molekulaarinen
karakterisointi

25

Sekvenssit	m_1	m_2	m_3	m_4	m_5
Aminohappojen numerot	460	466	589/590	478/479	531/532

30

pspine = pirentsepiini; tspne = telentsepiini;
m/tramiini = metoktramiini; * = ei kilpaileva.

35

Viimeaikoina on ollut mahdollista käyttää soluja, jotka ilmentävät m_1 — m_5 -reseptoreja. Nämä solut ovat puhtaita kunkin reseptorialatyypin valmisteita ja ne ovat hyvin käyttökelpoisia kunkin alatyypin karakterisointiin ja alatyypille herkkien tekijöiden seulontaan.

Muskariinireseptoreilla on tehty tutkimuksia sydämessä (M2) käyttäen antagonistia N-metyyliskopolamiinia (NMS) ja nämä tutkimukset ovat osoittaneet, että tämän antagonistin sitoutumiseen voidaan vaikuttaa muilla tekijöillä, mutta että nämä tekijät eivät välttämättä toimi NMS-sidoskohdassa. Sellainen vaikutus eri sidoskohdassa on tunnettu allosteerisena vaikutuksena tai allosteriana. Tucek *et al.* [J. Neurochem. (1993), 61, Suppl., 819] ovat osoittaneet, että neuromuskulaarinen estävä lääkeaine alkuronium allosteerisesti lisää M2-muskariinireseptoreiden affiniteettia NMS:lle sydämessä.

10 Riker ja Wescoe ovat 1951 raportoineet, että gallamiinilla oli negatiivinen vaikutus sydänreseptoreihin [Ann. N. Y. Acad. Sci., 54, 373—94 (1951)]. Sen jälkeen osoitettiin, että gallamiini ei ollut asetyylikoliinin kilpaileva antagonisti.

Waelbroeck *et al.* [J. Recep., 8, 787—808 (1988)] raportoivat, että kurare vaikuttaa allosteerisesti muskariinireseptoreja vastaan aivoissa, mutta näitä tuloksia ei voida toistaa.

Tubokurariinin ja batrakotoksiinin on myös raportoitu omaavan negatiivisia allosteerisiä vaikutuksia antagonistisitoutumiseen.

20 Birdsall *et al.* [Pierre Fabre Monograph Series, 1, New Concepts in Alzheimer's Disease, 103—121] pohtivat, että "muskariinireseptorialatyypit osoittavat selektiivisyyttä sitoutumisprofiilissaan allosteerisiin tekijöihin, ja täten saattaa olla mahdollista selektiivisesti 'virittää' muskariinivasteita". Tässä suhteessa tekijät viittasivat CNS:stä löydettyjen reseptoreiden ja muista kehon osista löydettyjen reseptoreiden välisiin eroihin.

25 Tosiasiassa olemme nyt havainneet, että tietyt yhdisteet kykenevät vaikuttamaan m1-reseptoriin. Lisäksi tietyt yhdisteet kykenevät selektiivisesti toimimaan positiivisina allosteerisina efektoreina asetyylikoliinille m1-reseptoreilla, mutta ei muilla reseptoreilla.

Keksinnön tavoitteet

Keksinnön ensimmäisenä päämääränä on yhdisteet, joilla on allosteerinen vaikutus missä tahansa yllä mainitussa muskariinireseptorissa.

5

Keksinnön toisena päämääränä on yhdisteet, joilla on vaikutus muskariinireseptoreihin sellaisella tavalla, että se auttaa minkä tahansa yllämainitun tilan ennaltaehkäisyssä ja/tai hoidossa, tai minkä tahansa muskariinireseptoreihin liittyvän tilan hoidossa.

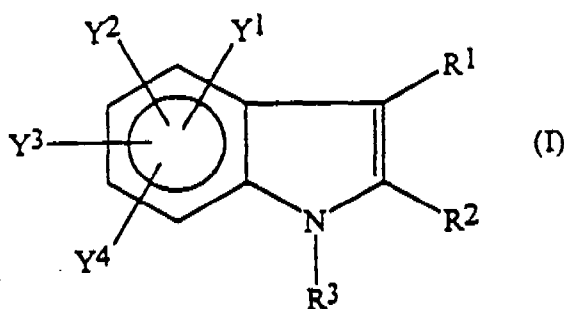
10

Täten esillä oleva keksintö tarjoaa ensisijaisesti menetelmän m1-reseptorien vasteen säätelyyn in vivo nisäkkäisiin kuuluvassa kohteessa, käsittäen vaiheen, jossa kyseiselle kohteelle annostellaan tehokas määrä selektiivista allosteerista efektoria kyseisen reseptorin säätelyä varten. Edullisessa suoritusmuodossa allosteerisella efektorilla on kyseisessä reseptorissa positiivinen myötävaikutus asettylikoliinin kanssa.

15

Kaavan (I) mukaiset yhdisteet muodostavat yhden luokan esillä olevan keksinnön mukaisista yhdisteistä:

20



25

jossa:

30

Y1, Y2, Y3 ja Y4 ovat samanlaisia tai erilaisia ja jokainen on vetyatomi, halogeeniatomi, nitroryhmä, syanoryhmä, hydroksyyli-ryhmä, tioliryhmä, aminoryhmä, alkyyliryhmä, jossa on 1–6 hiiliatomia, alkyyliryhmä, jossa on 1–6 hiiliatomia ja

joka on substituoitu ketoryhmällä tai ainakin yhdellä substituentilla κ , jotka määritellään myöhemmin, haloalkyyli-ryhmä, jossa on 1—6 hiiliatomia, alkyyli-ryhmä, jossa on 1—6 hiiliatomia, karboksyyli-ryhmä, suojattu karboksyyli-ryhmä, sulfonamidi-ryhmä, suojattu sulfonamidi-ryhmä tai kaavan $-(O)_p-B^1-T^1$ mukainen ryhmä,

5

jossa T^1 on karboksyyli-ryhmä, tiokarboksiryhmä, ditiokarboksiryhmä, suojattu karboksyyli-ryhmä, suojattu tiokarboksiryhmä, suojattu ditiokarboksiryhmä, sulfonamidi-ryhmä, suojattu sulfonamidi-ryhmä tai tetratsolyyli-ryhmä, B^1 on alkyleeni-ryhmä, jossa on 1—4 hiiliatomia ja joka substituoimaton tai on substituoitu ainkin yhdellä substitueista α , jotka määritellään myöhemmin ja p on 0 tai 1;

10

yksi ryhmistä R^1 ja R^2 on vetyatomi, alkyyli-ryhmä, jossa on 1—6 hiiliatomia, aryyli-ryhmä, substituoitu aryyli-ryhmä, aralkyyli-ryhmä, substituoitu aralkyyli-ryhmä, oksatsolyyli-ryhmä, substituoitu oksatsolyyli-ryhmä, karboksyyli-ryhmä, suojattu karboksyyli-ryhmä, sulfonamidi-ryhmä, suojattu sulfonamidi-ryhmä tai kaavan $-(A)_2-B^2-T^2$ mukainen ryhmä, jossa A on happiatomi tai rikkiatomi, T^2 on karboksyyli-ryhmä, suojattu karboksyyli-ryhmä, sulfonamidi-ryhmä, suojattu sulfonamidi-ryhmä tai tetratsolyyli-ryhmä, B^2 on alkyleeni-ryhmä, jossa on 1—6 hiiliatomia ja joka ei ole substituoitu tai jossa on yksi tai useampi substituentti, jotka on valittu aminoryhmistä, suojatuista aminoryhmistä, hydroksyyli-ryhmistä, suojatuista hydroksyyli-ryhmistä, oksatsolyyli-ryhmistä ja suojatuista oksatsolyyli-ryhmistä ja p on kuten määriteltiin edellä;

15

20

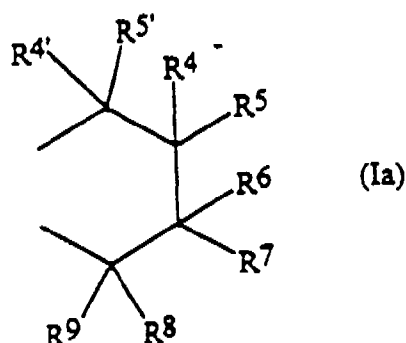
25

ja toinen ryhmistä R^1 ja R^2 on vetyatomi, alkyyli-ryhmä, jossa on 1—6 hiiliatomia, aryyli-ryhmä, substituoitu aryyli-ryhmä, aralkyyli-ryhmä tai substituoitu aralkyyli-ryhmä;

tai

30

R^1 ja R^2 yhdessä ovat kaavan (Ia) mukainen ryhmä:



10 [jossa R^4 ja $R^{4'}$ ovat samanlaisia tai erilaisia kumpikin on vetyatomi tai alkyyliryhmä, jossa on 1—6 hiiliatomia;

15 R^5 ja $R^{5'}$ ovat samanlaisia tai erilaisia ja kumpikin on vetyatomi tai kaavan $(O)_p-(CH_2)_n-T^3$ mukainen ryhmä, jossa T^3 on karboksyyli-
 karboksyyli-
 ryhmä, suojattu sulfonamidiryhmä, suojattu sulfonamidiryhmä tai tetratsolyyli-
 ryhmä ja $n = 0, 1$ tai 2 ja p on kuten määriteltiin edellä;

R^6 on vetyatomi tai hydroksyyli-
 ryhmä;

20 R^7 on vetyatomi, karboksyyli-
 ryhmä, suojattu karboksyyli-
 ryhmä, suojattu sulfonamidiryhmä tai kaavan $(O)_p-B^3-T^4$ mukainen ryhmä,
 jossa T^4 on karboksyyli-
 ryhmä, suojattu karboksyyli-
 ryhmä, suojattu sulfonamidiryhmä tai tetratsolyyli-
 ryhmä ja B^3 on alkyleeniryhmä,
 jossa on 1—4 hiiliatomia ja joka on substituimaton tai on substituoitu ainakin
 yhdellä substitueista α ja p on kuten määriteltiin edellä;

R^8 on vetyatomi;

tai

30 kun R^9 on alkyyliryhmä, jossa on 1—6 hiiliatomia, R^7 ja R^8 yhdessä ovat
 laktoniryhmä;

R^9 on vetyatomi tai alkyylitioryhmä, jossa on 1—6 hiiliatomia;

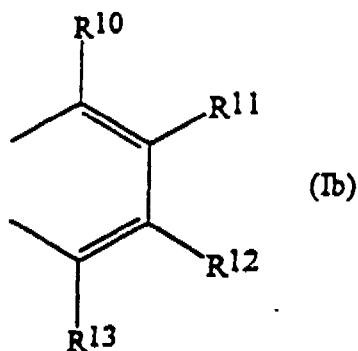
tai

5 R^8 ja R^9 yhdessä ovat oksoryhmä];

tai

R^1 ja R^2 yhdessä ovat kaavan (Ib) mukainen ryhmä:

10



15

[jossa R^{10} , R^{11} , R^{12} ja R^{13} ovat samanlaisia tai erilaisia ja jokainen on
20 vetyatomi, alkyyliryhmä, jossa on 1—6 hiiliatomia, hydroksialkyyliryhmä,
jossa on 1—6 hiiliatomia, alkyylitioryhmä, jossa on 1—6 hiiliatomia, hydrok-
syyliiryhmä, karboksyyliiryhmä, suojattu karboksyyliiryhmä, sulfonamidiryh-
mä, suojattu sulfonamidiryhmä tai kaavan $-(O)_p-B^4-T^5$ mukainen ryhmä

25

jossa T^5 on karboksyyliiryhmä, suojattu karboksyyliiryhmä, sulfonami-
diryhmä, suojattu sulfonamidiryhmä tai tetratsolyyliryhmä, B^4 on
alkyleeniryhmä, jossa on 1—4 hiiliatomia ja joka on substituoimaton
tai on substituoitu ainakin yhdellä substitueista α ja p on kuten
määriteltiin edellä];

30

tai

R^1 ja R^2 yhdessä ovat kaavan (Ic) mukainen ryhmä:



(Ic)

10

[jossa R^{14} on vetyatomi, alkyyliryhmä, jossa on 1—6 hiiliatomia, hydroksialkyyliryhmä, jossa on 1—6 hiiliatomia, hydroksyyliiryhmä, karboksyyliiryhmä, suojattu karboksyyliiryhmä, sulfonamidiryhmä, suojattu sulfonamidiryhmä tai kaavan $-(O)_p-B^4-T^5$ mukainen ryhmä, jossa T^5 , B^4 ja p ovat kuten määriteltiin edellä; R^{15} ja R^{16} ovat samanlaisia tai erilaisia ja kumpikin on vetyatomi, alkyyliryhmä, jossa on 1—6 hiiliatomia tai aryyliiryhmä; Z on metyleeniryhmä, kaavan $>NH$ mukainen ryhmä tai kaavan $>N-$ mukainen ryhmä ja W on metyleeniryhmä, rikkiatomi tai kaavan $>S \rightarrow (O)_q$ mukainen ryhmä, jossa q on 0, 1 tai 2, edullisesti 1 tai 2, sillä edellytyksellä että ainakin yksi ryhmistä W ja Z on metyleeniryhmä];

15

20

R^3 on vetyatomi tai amina suojaava ryhmä;

ja

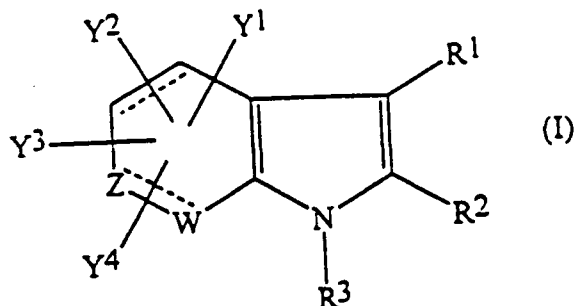
25

mainitut substituentit α ovat hydroksyyliiryhmiä, aryyliiryhmiä, aralkyyliiryhmiä ja substituoituja aralkyyliiryhmiä;

ja niiden farmaseuttisesti hyväksyttävät suojat ja esterit.

30

Edullisessa suoritusmuodossa saadaan kaavan (I) mukainen yhdiste:



10

jossa:

Z on metyleeniryhmä, metiiniryhmä, kaavan $>NH$ mukainen ryhmä tai kaavan $=N$ -
 mukainen ryhmä ja W on metyleeniryhmä, metiiniryhmä, rikkiatomi tai kaavan
 15 $>S\rightarrow(O)_v$ mukainen ryhmä, jossa v on 1 tai 2, sillä edellytyksellä että Z ei ole
 kaavan $>NH$ mukainen ryhmä, kun W on kaavan $>S\rightarrow(O)_v$ mukainen ryhmä;

jokainen $\dots$ on yksinkertainen sidos tai kaksoissidos, sillä edellytyksellä että kun W
 on rikkiatomi tai kaavan $>S(O)_v$ mukainen ryhmä, silloin $\dots$ sidos ryhmien W ja
 20 Z välillä on yksinkertainen sidos;

ainakin yksi ryhmistä Y^1 , Y^2 , Y^3 tai Y^4 on karboksyyli-ryhmä, suojattu karboksyyli-
 ryhmä, sulfonamidiryhmä, suojattu sulfonamidiryhmä tai kaavan $-(A)_p-B^1-T^1$
 mukainen ryhmä,

25

jossa A on happiatomi tai rikkiatomi, T^1 on karboksyyli-ryhmä, tiokarboksi-
 ryhmä, ditiokarboksiryhmä, suojattu karboksyyli-ryhmä, suojattu tiokarboksi-
 ryhmä, suojattu ditiokarboksiryhmä, sulfonamidiryhmä, suojattu sulfonamidi-
 ryhmä tai tetratsolyyliryhmä, B^1 on suora sidos, alkyleeniryhmä, jossa on
 30 1—4 hiiliatomia tai alkyleeniryhmä, jossa on 1—4 hiiliatomia ja joka on
 substituoitu ainakin yhdellä substituentilla, joka on valittu substitueista α ,
 jotka määritellään myöhemmin ja p on 0 tai 1;

mikä vain ryhmien Y^1 , Y^2 , Y^3 ja Y^4 jäsenistä, jota ei ole määritelty edellä, voi olla samanlainen tai erilainen ja jokainen on vetyatomi, halogeeniatomi, nitroryhmä, hydroksyyli-ryhmä, tioliryhmä, aminoryhmä, alkyyliryhmä, jossa on 1—6 hiiliatomia, alkyyliryhmä, jossa on 1—6 hiiliatomia ja joka on substituoitu ketoryhmällä tai
 5 ainakin yhdellä substituentilla γ , jotka määritellään myöhemmin, alkoksiryhmä, jossa on 1—6 hiiliatomia, alkyylitioryhmä, jossa on 1—6 hiiliatomia, alkyylisulfonyyliryhmä, jossa on 1—6 hiiliatomia, alkyylisulfonyyliryhmä, jossa on 1—6 hiiliatomia, aryyli-ryhmä, aralkyylioksiryhmä, aralkyyli-tyoryhmä,

10

ja

Y^1 yhdessä Y^2 :n kanssa voi olla laktoniryhmä tai ketoryhmä;

yksi ryhmistä R^1 ja R^2 on vetyatomi, alkyyliryhmä, jossa on 1—6 hiiliatomia, alkanoyyliryhmä, jossa on 1—6 hiiliatomia, aryyli-ryhmä, aryylikarbonyyliryhmä,
 15 jossa on 7—15 hiiliatomia, aralkyyli-ryhmä, karboksyyli-ryhmä, suojattu karboksyyli-ryhmä, sulfonamidiryhmä, suojattu sulfonamidiryhmä tai kaavan $(O)_q-B^2-T^2$ mukainen ryhmä,

20

jossa T^2 on karboksyyli-ryhmä, suojattu karboksyyli-ryhmä, sulfonamidiryhmä, suojattu sulfonamidiryhmä tai tetratsolyyliryhmä, B^2 on alkyleeniryhmä, jossa on 1—6 hiiliatomia tai alkyleeniryhmä, jossa on 1—6 hiiliatomia ja jossa on yksi tai useampi substituentti, jotka on valittu aminoryhmistä, suojatuista aminoryhmistä ja suojatuista hydroksyyli-ryhmistä ja q on 0 tai 1;

25

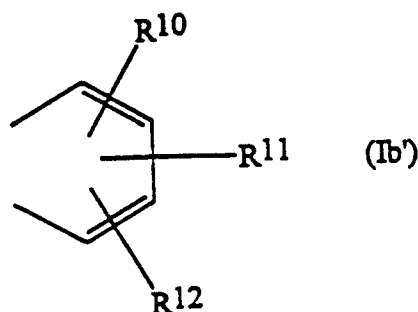
toinen ryhmistä R^1 ja R^2 on vetyatomi, alkyyliryhmä, jossa on 1—6 hiiliatomia, aryyli-ryhmä tai aralkyyli-ryhmä,

tai

30

R^1 ja R^2 yhdessä ovat kaavan (Ib') mukainen ryhmä:

5



10

15

[jossa R¹⁰, R¹¹ ja R¹² ovat samanlaisia tai erilaisia ja kumpikin on vetyatomi, hydroksiryhmä, halogeeniatomi, haloalkyyli-ryhmä, alkyyli-ryhmä, jossa on 1—6 hiiliatomia, alkyyli-ryhmä, jossa on 1—6 hiiliatomia ja jossa on ainakin yksi substituentti γ , jotka määritellään myöhemmin, alkoksiryhmä, jossa on 1—6 hiiliatomia, alkyyli-tyri-ryhmä, jossa on 1—6 hiiliatomia, alkyyli-sulfinyyli-ryhmä, jossa on 1—6 hiiliatomia tai alkyyli-sulfonyyli-ryhmä, jossa on 1—6 hiiliatomia];

R³ on vetyatomi tai amina suojaava ryhmä;

20

mainitut aryyli-ryhmät ovat karbocyklisiä aromaattisia ryhmiä, joissa on 6—14 hiiliatomia, jotka voivat olla substituomattomia tai substituoituja ainakin yhdellä substituentilla, joka on valittu substitueista β , jotka määritellään myöhemmin;

25

mainittujen aralkyyli-ryhmien alkyyliosat, joissa on 1—3 hiiliatomia, aryyliosat on, kuten määriteltiin edellä;

substituentit α

30

hydroksyyli-ryhmät, alkyyli-ryhmät, joissa on 1—6 hiiliatomia, alkoksiryhmät, joissa on 1—6 hiiliatomia, alkyyli-tyri-ryhmät, joissa on 1—6 hiiliatomia, aryyli-ryhmät kuten määriteltiin edellä ja aralkyyli-ryhmät kuten määriteltiin edellä;

substituentit β

- halogeeniatomit, nitroryhmät, hydroksyyli-ryhmät, aminoryhmät, suojatut aminoryhmät, alkyyliryhmät, joissa on 1—6 hiiliatomia, alkoksikarbonyyli-ryhmät, joissa on
- 5 2—7 hiiliatomia, karboksyyli-ryhmät, karboksiamidi-ryhmät ja aralkoksiryhmät, joissa aralkyyliosaa on kuten määriteltiin edellä;

substituentti γ

- 10 hydroksyyli-ryhmät, halogeeniatomit ja aryyli-ryhmät kuten määriteltiin edellä;

ja niiden farmaseuttisesti hyväksyttävät suolat ja esterit.

- Muut esillä olevan keksinnön päämäärät, kohteet ja näkökohdat ja suoritusmuodot
- 15 selvenevät selityksen edetessä.

Keksinnön yksityiskohtainen kuvaus

- Pidämme edullisena, että W on metiini-ryhmä, metyleeni-ryhmä tai rikkiatomi,
- 20 edullisesti metiini-ryhmä.

Keksinnön mukaisissa yhdisteissä pidämme edullisena, että ...:n mukaiset sidokset ovat edullisesti kaksoissidoksia.

- 25 Edullisesti ainakin yksi ryhmistä Y^1 , Y^2 , Y^3 ja Y^4 on karboksyyli-ryhmä, sulfonamidi-ryhmä tai edullisesti kaavan $-(A)_p-B^1-T^1$ mukainen ryhmä.

A on edullisesti happiatomi, milloin se esiintyy.

- 30 T^1 on edullisesti karboksyyli-ryhmä, tiokarboksiryhmä, ditiokarboksiryhmä tai tetratsolyyli-ryhmä, edullisesti karboksyyli-ryhmä tai tetratsolyyli-ryhmä.

B^1 on edullisesti alkyleeniryhmä, jossa on 1—4 hiiliatomia tai alkyleeniryhmä, jossa on 1—4 hiiliatomia ja joka on substituoitu ainakin yhdellä aralkyyli ryhmällä, vaikkakin pidämme edullisena alkyleeniryhmää, jossa on 1 tai 2 hiiliatomia.

5 Pidämme edullisena, että p on 0.

Kun mikä vain ryhmien Y^1 , Y^2 , Y^3 ja Y^4 jäsenistä, ei ole edellä määritellyn mukainen silloin pidämme edullisena, että ne ovat samanlaisia tai erilaisia jokaisen ollessa vetyatomi, hydroksyyli ryhmä, tioli ryhmä, alkyyliryhmä, jossa on 1—6
10 hiiliatomia, alkoksiryhmä, jossa on 1—6 hiiliatomia, alkyylitioryhmä, jossa on 1—6 hiiliatomia, alkyylisulfinyyli ryhmä, jossa on 1—6 hiiliatomia, alkyylisulfonyyli ryhmä, jossa on 1—6 hiiliatomia, aralkyylioksiryhmä, aralkyyli tioryhmä,

Y^1 yhdessä Y^2 :n kanssa on valinnaisesti ketoryhmä. Erityisen edullisesti muut
15 ryhmistä Y^1 , Y^2 , Y^3 ja Y^4 ovat samanlaisia tai erilaisia jokaisen ollessa vetyatomi, alkyyliryhmä, jossa on 1—6 hiiliatomia, alkoksiryhmä, jossa on 1—6 hiiliatomia tai alkyylitioryhmä, jossa on 1—6 hiiliatomia.

Yksi ryhmistä R^1 ja R^2 on edullisesti vetyatomi, alkyyliryhmä, jossa on 1—6
20 hiiliatomia tai aryyli ryhmä, erityisen edullisesti vetyatomi tai alkyyliryhmä, jossa on 1—4 hiiliatomia.

Toinen ryhmistä R^1 ja R^2 on edullisesti vetyatomi, alkyyliryhmä, jossa on 1—6
25 hiiliatomia tai aryyli ryhmä, erityisen edullisesti vetyatomi tai alkyyliryhmä, jossa on 1—4 hiiliatomia.

Erityisen edullisena pidämme, että R^1 ja R^2 yhdessä ovat kaavan (Ia) mukainen
ryhmä. Pidämme myös edullisena, että R^{10} , R^{11} ja R^{12} ovat samanlaisia tai erilaisia
ja jokainen on vetyatomi, halogeeniatomi, alkyyliryhmä, jossa on 1—6 hiiliatomia,
30 alkoksiryhmä, jossa on 1—6 hiiliatomia tai alkyylitioryhmä, jossa on 1—6 hiiliato-
mia.

R^3 on edullisesti aralkyyyliryhmä, erityisesti bentsyyli- tai fenetyyliryhmä tai bentsyyli- tai fenetyyliryhmä, joka on substituoitu ainakin yhdellä substituentilla, joka on valittu ryhmästä, johon kuuluu halogeeniatomit ja nitroryhmät. Erityisen edullisena pidämme, että R^3 on substituoimaton bentsyyyliryhmä.

5

Esillä olevan keksinnön mukaisissa yhdisteissä pidämme edullisena, että mikä vain aryyyliryhmä valitaan karbocyklisistä aromaattisista ryhmistä, joissa on 6—10 hiiliatomia ja karbocyklisistä aromaattisista ryhmistä, joissa on 6—10 hiiliatomia ja joissa on ainakin yksi substituentti, joka on valittu edellä olevista substitueista β .

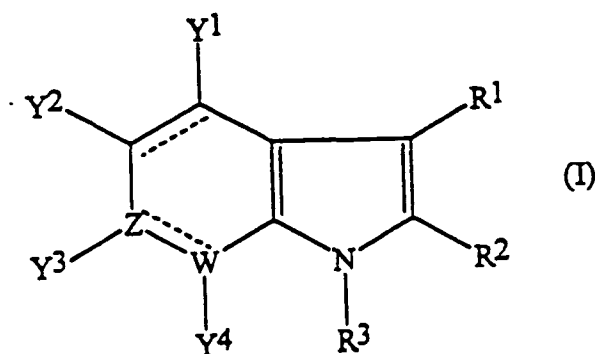
10

Esillä olevan keksinnön mukaisissa yhdisteissä pidämme edullisena, että mikä vain aralkyyyliryhmä on substituoimaton tai substituoitu ainakin yhdellä substituentilla, joka on valittu ryhmästä, johon kuuluu halogeeniatomit ja nitroryhmät.

15 Seuraavissa yhdisteissä todetaan, kuten yllä olevissa yhdisteissä, että mitkä vain edulliset rajoitukset substituenttiryhmissä ovat yleisesti sovellettavissa mihin tahansa esillä olevan keksinnön mukaiseen yhdisteeseen.

Edullisilla yhdisteillä on kaava (I):

20



25

jossa W on -S-, -C— tai kaavan $>S\rightarrow(O)_v$ mukainen ryhmä, jossa v on 1 tai 2;

30

Z on -C—, >N- tai =N-;

pisteviivat yksittäin merkitsevät, että sidos, jonka vieressä ne sijaitsevat, on joko yksinkertainen tai kaksoissidos;

5 Y^1 on vetyatomi, tioliryhmä, hydroksiryhmä, syanoryhmä, asetyyliryhmä, alkyyliryhmä, jossa on 1—6 hiiliatomia, perhaloalkyyli-ryhmä, jossa on 1 tai 2 hiiliatomia, alkyylitioryhmä, jossa on 1—6 hiiliatomia, alkyyliryhmä, jossa on 1 tai 2 substituenttia, jotka on valittu alla olevista substitueinteista g, aralkyyli-ryhmä tai aralkyyli-ryhmä, joka on substituoitu yhdellä tai useammalla substituentilla, jotka on valittu alla olevista substitueinteista f;

10

Y^2 ja Y^3 ovat samanlaisia tai erilaisia ja kumpikin on vetyatomi, alkyyliryhmä, jossa on 1—6 hiiliatomia, karboksyyli-ryhmä, alkyylidikarbonyyli-ryhmä, jossa on 1—6 hiiliatomia, hydroksyyli-ryhmä, alkoksiryhmä, jossa on 1—6 hiiliatomia, alkoksiryhmä, joka on substituoitu yhdellä tai useammalla substituentilla, jotka on valittu alla olevista substitueinteista g, syanoryhmä, karbamoyyli-ryhmä, kaavan $-\text{CONR}^{30}\text{R}^{31}$ mukainen ryhmä, jossa R^{30} ja R^{31} ovat kuten määritellään myöhemmin, alkyylitioryhmä, jossa on 1—6 hiiliatomia, alkyylitioryhmä, joka on substituoitu yhdellä tai useammalla substituentilla, jotka on valittu alla olevista substitueinteista f tai alkyyliryhmä, joka on substituoitu yhdellä tai useammalla alla olevista substitueinteista h;

20

Y^4 on vetyatomi, alkyyliryhmä, jossa on 1—6 hiiliatomia, alkoksiryhmä, jossa on 1—6 hiiliatomia, ariylioksi-ryhmä, alkyylitioryhmä, jossa on 1—6 hiiliatomia, hydroksyyli-ryhmä, tioliryhmä, metyyli-ryhmä, metyyli-ryhmä tai ariylitioryhmä;

25

R^3 on alkyylidikarbonyyli-ryhmä, jossa on 1—6 hiiliatomia, vetyatomi, metyyli-ryhmä, alkyyliryhmä, jossa on 1—6 hiiliatomia, bentsoyli-ryhmä, bentsoyli-ryhmä, joka on substituoitu yhdellä tai useammalla substituentilla, jotka on valittu alla olevista substitueinteista f, ariyli-ryhmä, ariyli-ryhmä, joka on substituoitu yhdellä tai useammalla substituentilla, jotka on valittu alla olevista substitueinteista f, alkyyliryhmä, jossa on 1—6 hiiliatomia ja substituoitu yhdellä tai useammalla substituentilla, jotka on valittu alla olevista substitueinteista h, aralkyyli-ryhmä, jossa

30

alkyyliosassa on 1—6 hiiliatomia tai aralkyyyliryhmä, jossa on 1—6 hiiliatomia ja aryyliosassa on substituoitu yhdellä tai useammalla substituentilla, jotka on valittu alla olevista substitueista f;

- 5 R^2 ja R^1 ovat samanlaisia tai erilaisia ja kumpikin on vetyatomi tai alkyyyliryhmä, jossa on 1—6 hiiliatomia,

tai

- 10 R^1 ja R^2 yhdessä muodostavat fenyyyliryhmän, joka on liittynyt sidoksessa, joka yhdistää R^1 :n ja R^2 :n, mainittu fenyyyliryhmä on valinnaisesti substituoitu yhdellä tai useammalla alla olevalla substituentilla f, yksi rengashiiliatomeista on valinnaisesti korvattu typpiatomilla;

- 15 mainitut aryyyliryhmät ja mainittujen aralkyyyliryhmien aryyliosat ovat karboksyklisiä aromaattisia ryhmiä, joissa on 6—14 hiiliatomia, jotka voivat olla substituoimattomia tai substituoituja ainakin yhdellä substituentilla, joka on valittu alla olevista substitueista f;

20 **substituentit f**

aryylioksiryhmät, nitroryhmät, halogeeniatomit, karbamoyyliryhmät, hydroksiryhmät, alkoksiryhmät, joissa on 1—6 hiiliatomia, tetratsoyyliryhmät, karboksyyyliryhmät ja aryyyliryhmät;

25

substituentit g

30

aryyliryhmät, karboksyyyliryhmät, syanoryhmät, hydroksiryhmät, halogeeniatomit, tioliryhmät, aminoryhmät ja mono- tai dialkyyliaminoryhmät, joissa jokaisessa mainitussa alkyyyliryhmässä on 1—6 hiiliatomia, kaavan $\text{CONR}^{30}\text{R}^{31}$ mukaiset ryhmät, joissa R^{30} ja R^{31} kumpikin on alkyyyliryhmä, jossa on 1—6 hiiliatomia tai yhdessä typen kanssa, johon se on liittynyt, muodostaa syklisen tai heterosyklisen

ryhmän tai kaavan $\text{CSNR}^{30}\text{R}^{31}$ mukaisen ryhmän, jossa R^{30} ja R^{31} ovat kuten määriteltiin edellä;

substituentit h

5

tetratsolyyliryhmät, karboksyyliiryhmät, fenyyliiryhmät, fenyyli, joka on substituoitu yhdellä tai useammalla substituentilla, joka on valittu edellä olevista substitueista f, karbamoyyliiryhmät, sulfonamidiryhmät, suojatut sulfonamidiryhmät, karbonyylisulfonamidiryhmät, hydroksyyliiryhmät, alkoksiryhmät, joissa on 1—6 hiiliatomia, tioliryhmät, alkyylitioryhmät, joissa on 1—6 hiiliatomia, aryyliiryhmät, heterosykliset ryhmät, karbonyyliiryhmät, tiokarbonyyliiryhmät, kaavan $\text{CONR}^{30}\text{R}^{31}$ mukaiset ryhmät, joissa R^{30} ja R^{31} kumpikin on alkyyliiryhmä, jossa on 1—6 hiiliatomia tai yhdessä tyypin kanssa, johon se on liittynyt, muodostaa syklisen tai heterosyklisen ryhmän tai kaavan $\text{CSNR}^{30}\text{R}^{31}$ mukaisen ryhmän, jossa R^{30} ja R^{31} ovat kuten määriteltiin edellä;

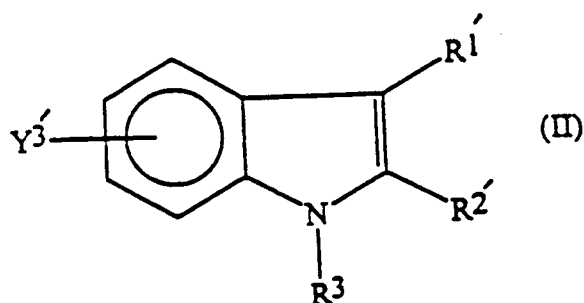
sillä edellytyksellä etteivät kaikki ryhmistä Y^1 , Y^2 , Y^3 , Y^4 ja R^3 ole vetyatomeja ja kun pisteviivat ovat yksinkertaisia sidoksia, silloin mikä vain ryhmistä Y^1 , Y^2 , Y^3 ja Y^4 voi myös olla ketoryhmä ja/tai mikä vain ryhmistä Y^1 , Y^2 , Y^3 ja Y^4 voi myös olla kaksi sellaista ryhmää Y^1 , Y^2 , Y^3 ja Y^4 ,

ja niiden farmaseuttisesti hyväksyttävät suolat ja esterit.

Edellä olevissa kaavoissa voidaan todeta, että substitueilla Y^1 , Y^2 , Y^3 ja Y^4 on osoitettu tietyt asemat, jotka ovat edullisia asemia.

Toinen luokka esillä olevan keksinnön mukaisia yhdisteitä ovat kaavan (II) mukaiset yhdisteet.

30



jossa:

- 10 Y^{3'} on vetyatomi, halogeeniatomi, nitroryhmä, hydroksyyli-ryhmä, aminoryhmä, alkyyliryhmä, jossa on 1—6 hiiliatomi, aryyli-ryhmä, substituoitu aryyli-ryhmä, aralkyyli-ryhmä, substituoitu aralkyyli-ryhmä tai kun sekä R^{1'} että R^{2'} ovat vetyatomeja, kaavan -B-T- mukainen ryhmä, jossa T on karboksyyli-ryhmä, sulfonamidi-ryhmä, suojattu sulfonamidi-ryhmä tai tetratsolyyli-ryhmä ja B on alkyleeni-ryhmä, jossa on
- 15 1—4 hiiliatomi ja on valinnaisesti substituoitu fenyyli- tai bentsyyli-ryhmällä, mainittu fenyyli- tai bentsyyli-ryhmä on valinnaisesti substituoitu yhdellä tai useammalla substituentilla, jotka on valittu halogeeniatomeista, nitroryhmistä, hydroksyyli-ryhmistä, aminoryhmistä tai metyyli-ryhmistä;

- 20 R^{1'} on vetyatomi tai kaavan -B'-T'- mukainen ryhmä, jossa T' on karboksyyli-ryhmä, sulfonamidi-ryhmä, suojattu sulfonamidi-ryhmä tai tetratsolyyli-ryhmä ja B' on alkyleeni-ryhmä, jossa on 1—4 hiiliatomi ja on valinnaisesti substituoitu aminoryhmällä;

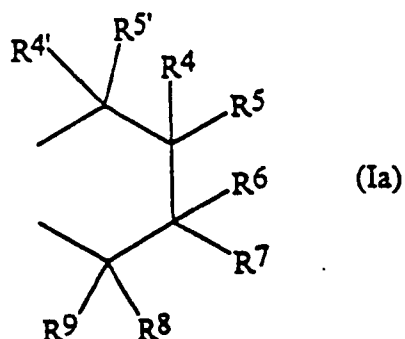
- 25 R^{2'} on vetyatomi;

tai

R^{1'} ja R^{2'} yhdessä ovat kaavan (Ia) mukainen ryhmä:

30

5



10 [jossa R^4 ja $R^{4'}$ ovat samanlaisia tai erilaisia ja kumpikin on vetyatomi tai alkyyliryhmä, jossa on 1—6 hiiliatomia;

15 R^5 ja $R^{5'}$ ovat samanlaisia tai erilaisia ja kumpikin on vetyatomi tai kaavan $-(CH_2)_n-T''$ mukainen ryhmä, jossa T'' on karboksyyli-ryhmä, sulfonamidiryhmä, suojattu sulfonamidiryhmä tai tetratsolyyliryhmä ja $n = 0, 1$ tai 2 ;

R^6 on vetyatomi tai hydroksyyli-ryhmä;

20 R^7 on vetyatomi tai kaavan $-(CH_2)_m-T'''$ mukainen ryhmä, jossa T''' on karboksyyli-ryhmä, sulfonamidiryhmä, suojattu sulfonamidiryhmä tai tetratsolyyliryhmä ja $m = 0, 1$ tai 2 ;

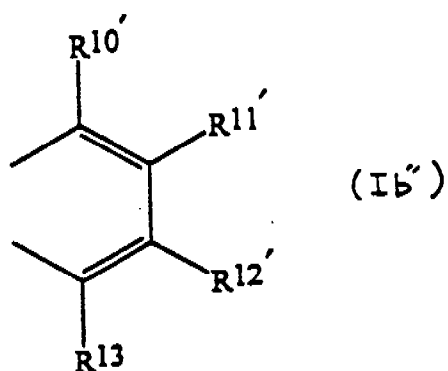
R^8 on vetyatomi tai yhdessä R^6 :n kanssa on laktoniryhmä;

25 R^9 on vetyatomi, ketoryhmä tai metyyli-tyri-ryhmä];

tai

30 $R^{1'}$ ja $R^{2'}$ yhdessä ovat kaavan (Ib'') mukainen ryhmä:

5



10

[jossa $R^{10'}$ on vetyatomi tai alkyyliryhmä, jossa on 1—6 hiiliatomia;

$R^{11'}$ on vetyatomi tai kaavan $-(CH_2)_n-T'''$ mukainen ryhmä, jossa T''' on karboksyyli-ryhmä, sulfonamidiryhmä, suojattu sulfonamidiryhmä tai tetratsolyyliryhmä ja n on kuten määriteltiin edellä;

15

$R^{12'}$ on vetyatomi, hydroksyyli-ryhmä, karboksyyli-ryhmä, sulfonamidiryhmä, suojattu sulfonamidiryhmä tai kaavan $-(O)_p-B''-T'''$ mukainen ryhmä, jossa T''' on karboksyyli-ryhmä, sulfonamidiryhmä, suojattu sulfonamidiryhmä tai tetratsolyyliryhmä, $p = 0$ tai 1 ja B'' on alkyleeniryhmä, jossa on 1—4 hiiliatomia ja on valinnaisesti substituoitu hydroksyyli-ryhmällä, fenyyliryhmä tai bentsyyli-ryhmä, mainittu fenyyl- tai bentsyyli-ryhmä on valinnaisesti substituoitu yhdellä tai useammalla substituentilla, jotka on valittu halogeeni-atomeista, nitro-ryhmistä, hydroksyyli-ryhmistä, aminoryhmistä ja metyyli-ryhmistä;

20

25

R^{13} on vetyatomi, alkyyliryhmä, jossa on 1—6 hiiliatomia tai metyyli-tyri-ryhmä];

ja

30

R^3 on vetyatomi tai alkyyliryhmä, jossa on 1—6 hiiliatomia, jotka on substituoitu ketoryhmällä ja/tai fenyyliryhmällä, mainittu fenyyliryhmä on valinnaisesti substitu-

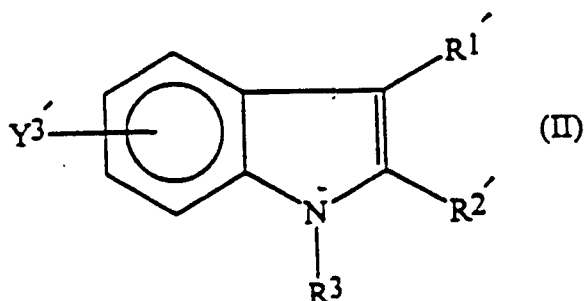
oitu yhdellä tai useammalla substituentilla, jotka on valittu halogeeniatomeista, nitryyryhmistä, hydroksyylyryhmistä, aminoryhmistä ja metyylyryhmistä;

ja niiden farmaseuttisesti hyväksyttävät suolat ja esterit.

5

Toinen esillä olevan keksinnön mukaisten yhdisteiden luokka ovat ne kaavan (II) mukaiset yhdisteet:

10



15

jossa:

20

toinen ryhmistä $R^{1'}$ ja $R^{2'}$ on vetyatomi, alkyyliryhmä, jossa on 1—6 hiiliatomia, aryylyryhmä, substituoitu aryylyryhmä, aralkyylyryhmä, substituoitu aralkyylyryhmä, oksatsolyyliryhmä, substituoitu oksatsolyyliryhmä, joka on substituoitu ainakin yhdellä substituentilla β , jotka määritellään myöhemmin, kaavan $-(A)_p-B^5-COOH$ mukainen ryhmä, jossa A on happiatomi tai rikkiatomi, p on 0 tai 1, B^5 on alkyleeniryhmä, jossa on 1—6 hiiliatomia ja joka on substituoimaton tai on substituoitu ainakin yhdellä substituentilla, joka on valittu aminoryhmistä, suojatuista aminoryhmistä, hydroksyylyryhmistä, suojatuista hydroksyylyryhmistä, oksatsolyyliryhmistä ja substituoituista oksatsolyyliryhmistä;

25

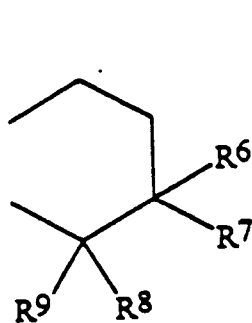
30

ja toinen ryhmistä $R^{1'}$ ja $R^{2'}$ on vetyatomi, alkyyliryhmä, jossa on 1—6 hiiliatomia, aryylyryhmä, substituoitu aryylyryhmä, aralkyylyryhmä tai substituoitu aralkyylyryhmä;

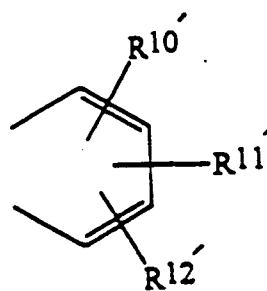
$R^{1'}$ ja $R^{2'}$ yhdessä ovat kaavan (Id), (Ie) tai (Ic) mukainen ryhmä:

5

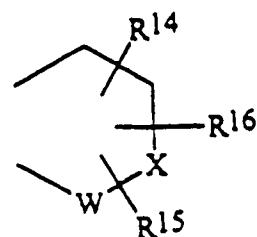
10



(Id)



(Ie)



(Ic)

15 R^{14} ja $R^{10'}$ ovat samanlaisia tai erilaisia ja kumpikin on hydroksiryhmä, haloalkyyli-ryhmä, jossa on 1—6 hiiliatomia, hydroksialkyyli-ryhmä, jossa on 1—6 hiiliatomia, karboksyyli-ryhmä, suojattu karboksyyli-ryhmä, sulfonamidi-ryhmä, suojattu sulfonamidi-ryhmä tai kaavan $-(O)_p-B^6-T^6$ mukainen ryhmä,

20

jossa B^6 on alkyleeniryhmä, jossa on 1—4 hiiliatomia ja joka on substituoimaton tai on substituoitu ainakin yhdellä substituentilla γ , joka määritellään myöhemmin, T^6 on karboksyyli-ryhmä, suojattu karboksyyli-ryhmä, sulfonamidi-ryhmä, suojattu sulfonamidi-ryhmä tai tetratsolyyli-ryhmä ja p on kuten määriteltiin edellä;

25

R^{15} ja $R^{12'}$ ovat samanlaisia tai erilaisia ja kumpikin on vetyatomi, alkyyli-ryhmä, jossa on 1—6 hiiliatomia, haloalkyyli-ryhmä, jossa on 1—6 hiiliatomia tai aryyli-ryhmä;

30

Z on metyleeniryhmä, kaavan $>NH$ mukainen ryhmä tai kaavan $>N-$ mukainen ryhmä;

W on metyleeniryhmä, rikkiatomi tai kaavan $>S\rightarrow(O)_q$ mukainen ryhmä, jossa q on kuten määriteltiin edellä;

sillä edellytyksellä että ainakin toinen ryhmistä W ja Z on metyleeniryhmä;

5

$R^{11'}$ on vetyatomi, haloalkyyli-ryhmä, jossa on 1—6 hiiliatomia tai alkyylitioryhmä, jossa on 1—6 hiiliatomia;

R^6 on hydroksiryhmä;

10

R^7 on karboksyyli-ryhmä, suojattu karboksyyli-ryhmä, sulfonamidiryhmä, suojattu sulfonamidiryhmä tai kaavan $-B^7-T^7$ mukainen ryhmä,

15

jossa B^7 on alkyleeniryhmä, jossa on 1—4 hiiliatomia ja joka on substituoi-maton tai on substituoitu ainakin yhdellä substituentilla γ , jotka määritellään myöhemmin ja T^7 on karboksyyli-ryhmä, suojattu karboksyyli-ryhmä, sul-fonamidiryhmä, suojattu sulfonamidiryhmä tai tetratsolyyli-ryhmä;

20

R^9 on vetyatomi tai alkyylitioryhmä, jossa on 1—6 hiiliatomia;

tai

R^7 ja R^8 yhdessä ovat laktoniryhmä, kun R^9 on alkyylitioryhmä, jossa on 1—6 hiiliatomia;

25

tai

R^9 ja R^8 yhdessä ovat oksoryhmä;

30

R^3 on vetyatomi tai amina suojaava ryhmä;

$Y^{3'}$ on vetyatomi, halogeeniatomi, karboksyyli-ryhmä, suojattu karboksyyli-ryhmä, sulfonamidi-ryhmä, suojattu sulfonamidi-ryhmä tai kaavan $-B^8-T^8$ mukainen ryhmä,

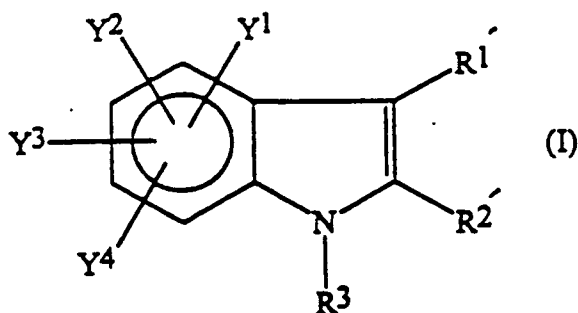
5 jossa B^8 on alkyleeni-ryhmä, jossa on 1—4 hiiliatomia ja joka on substituoi-
maton tai on substituoitu ainakin yhdellä substituentilla γ , jotka määritellään
myöhemmin ja T^8 on karboksyyli-ryhmä, suojattu karboksyyli-ryhmä, sul-
fonamidi-ryhmä, suojattu sulfonamidi-ryhmä tai tetratsolyyli-ryhmä;

10 mainitut substituentit β on valittu alkyyli-ryhmistä, joissa on 1—6 hiiliatomia, aralkyy-
li-ryhmistä, substituoiduista aralkyyli-ryhmistä, karboksyyli-ryhmistä, nitro-ryhmistä,
halogeeniatomeista ja syanoryhmistä;

15 mainitut substituentit γ on valittu hydroksi-ryhmistä, aralkyyli-ryhmistä ja substituoi-
duista aralkyyli-ryhmistä;

ja niiden farmaseuttisesti hyväksyttävät suolat ja esterit.

Toinen esillä olevan keksinnön mukainen luokka yhdisteitä ovat ne kaavan (I)
mukaiset yhdisteet:



joissa:

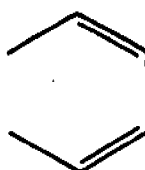
30 $R^{1'}$ on vetyatomi;

$R^{2'}$ on vetyatomi;

tai

$R^{1'}$ ja $R^{2'}$ yhdessä ovat kaavan (If) mukainen ryhmä:

5



(If)

10

R^3 on vetyatomi, aralkyyliryhmä, aralkyyliryhmä, joka on substituoitu ainakin yhdellä substituentilla ϵ , jotka määritellään myöhemmin tai aromaattinen asyylyryhmä;

15

Y^1 on vetyatomi, tioliryhmä, alkyyliryhmä, jossa on 1–6 hiiliatomia, haloalkyyliryhmä, jossa on 1–6 hiiliatomia, sulfonamidiryhmä, suojattu sulfonamidiryhmä tai kaavan -E-COOH mukainen ryhmä;

20

Y^2 on vetyatomi, alkyyliryhmä, jossa on 1–6 hiiliatomia, alkyylitioryhmä, jossa on 1–6 hiiliatomia, haloalkyyliryhmä, jossa on 1–6 hiiliatomia, sulfonamidiryhmä, suojattu sulfonamidiryhmä tai kaavan -E-COOH tai -E-Tet mukainen ryhmä, jossa Tet on tetratsolyyliryhmä;

25

Y^3 on haloalkyyliryhmä, jossa on 1–6 hiiliatomia, sulfonamidiryhmä, suojattu sulfonamidiryhmä, kaavan -E-COOH tai -E-Tet mukainen ryhmä, jossa Tet on kuten määriteltiin edellä;

30

Y^4 on vetyatomi, alkyyliryhmä, jossa on 1–6 hiiliatomia, haloalkyyliryhmä, jossa on 1–6 hiiliatomia tai halogeeniatomi; ja

E on alkyleeniryhmä, jossa on 1—4 hiiliatomia ja joka on substituoimaton tai on substituoitu ainakin yhdellä substituentilla γ , jotka määritellään myöhemmin tai oksialkyleeniryhmä, jossa on 1—3 hiiliatomia ja joka on substituoimaton tai on substituoitu ainakin yhdellä substituentilla γ , jotka määritellään myöhemmin;

5

sillä edellytyksellä että

(1) jos $R^{1'}$ ja $R^{2'}$ molemmat ovat vetyatomeja, ainakin yksi ryhmistä Y^1 , Y^2 ja Y^3 on kaavan -E-COOH mukainen ryhmä ja R^3 ei ole vetyatomi;

10

(2) jos $R^{1'}$ ja $R^{2'}$ molemmat ovat kaavan (If) mukainen ryhmä, Y^3 on karboksiryhmä ja R^3 on vetyatomi, ryhmät Y^1 , Y^2 ja Y^4 eivät kaikki ole vetyatomeja;

15

(3) jos $R^{1'}$ ja $R^{2'}$ molemmat ovat kaavan (If) mukainen ryhmä, Y^3 on karboksiryhmä, Y^2 on vetyatomi ja yksi ryhmistä Y^1 ja Y^4 on karboksiryhmä, R^3 ei ole vetyatomi;

20

(4) jos $R^{1'}$ ja $R^{2'}$ molemmat ovat kaavan (If) mukainen ryhmä, Y^3 on karboksiryhmä ja ainakin yksi ryhmistä Y^1 , Y^2 ja Y^4 on alkyyliryhmä, R^3 ei ole vetyatomi;

(5) jos $R^{1'}$ ja $R^{2'}$ molemmat ovat kaavan (If) mukainen ryhmä, Y^3 on karboksiryhmä ja Y^4 on halogeeniatomi, ryhmät Y^1 ja Y^2 eivät molemmat ole vetyatomeja;

25

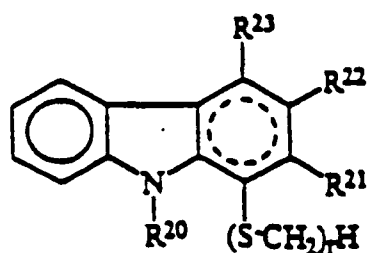
mainitut substituentit γ on valittu alkyyliryhmistä, joissa on 1—6 hiiliatomia, aralkyyliryhmistä ja aralkyyliryhmistä, jotka on substituoitu ainakin yhdellä substituentilla ϵ , jotka määritellään myöhemmin;

mainitut substituentit ϵ on valittu halogeeniatomeista ja nitroryhmistä.

30

Kaikkein edullisin esillä olevan keksinnön mukaisten yhdisteiden luokka ovat ne kaavan (III) mukaiset yhdisteet:

5



(III)

joissa:

- 10 pisteviivalla kuvattu ympyrä osoittaa, että rengas, jossa se on läsnä, on täysin tyydyttämätön:

R^{20} on bentsyyliiryhmä, joka on valinnaisesti substituoitu yhdellä tai useammalla substituentilla, jotka on valittu halogeeniatomeista, aminoryhmistä, nitryhmistä ja

15 hydroksiryhmistä;

R^{21} on kaavan -Q-Alk-COOH mukainen ryhmä, jossa

20 Q on happiatomi tai suora sidos ja Alk on alempi alkyleeniryhmä, Alk on valinnaisesti substituoitu bentsyyliiryhmällä, joka edelleen on valinnaisesti substituoitu yhdellä tai useammalla substituentilla, jotka on valittu halogeeniatomeista, aminoryhmistä, nitryhmistä ja hydroksiryhmistä;

R^{22} on vetyatomi;

25

R^{23} on vetyatomi tai alempi alkyyliryhmä; ja

$r = 0$ tai 1 ;

30

tai

pisteviivalla kuvattu ympyrä tarkoittaa, että ytimen kolmoisrengasrakenne on 1,2,3,4-tetrahydrokarbatsoli;

5 R^{20} , R^{21} ja R^{23} kaikki ovat vetyatomeja ja R^{22} on alempi alkyyliryhmä, joka on substituoitu karboksyyli-ryhmällä;

ja $r = 1$.

10 Kaavan (III) mukaisissa yhdisteissä, kun pisteviivalla merkitty ympyrä tarkoittaa, että ytimen kolmoisrengasrakenne on 1,2,3,4-tetrahydrokarbatsoli, silloin pidämme myös edullisina niitä yhdisteitä, joissa $r = 0$ esillä olevan keksinnön mukaisiin terapeuttisiin indikaatioihin käytettäväksi.

15 Kaavan (III) mukaisissa yhdisteissä, kun R^{20} on substituoitu bentsyyli-ryhmä tai Alk on substituoitu substituoidulla bentsyyli-ryhmällä, silloin edullisia substituentteja mainituissa bentsyyli-ryhmissä ovat halogeeniatomit, erityisen edullisesti kloori-, fluori- ja bromiatomit tai nitro-ryhmät, substituenttien edullisen lukumäärän ollessa 0 tai 1.

20 Kaavan (III) mukaisissa yhdisteissä Alk on edullisesti metyleeni-, etyleeni- tai propyleeniryhmä, erityisen edullisesti etyleeniryhmä ja Z on edullisesti yksinkertainen hiili-hiili sidos.

25 Kaavan (III) mukaisissa yhdisteissä R^{23} on edullisesti vetyatomi tai metyyli-ryhmä, edullisesti vetyatomi.

Esillä olevan keksinnön mukaisesti saadaan edellä esitettyjä yhdisteluokkia käytettäväksi dementiaan hoitoon.

30 Esillä olevan keksinnön mukaisesti saadaan myös edellä esitettyjä yhdisteluokkia käytettäväksi Alzheimerin taudin ja houretilan hoitoon sekä rahoitettaviksi aineiksi keskushermostolle.

Esillä olevan keksinnön mukaisesti edelleen saadaan edellä esitettyjä yhdisteluokkia käytettäväksi Alzheimerin taudin hoitoon käytettävien lääkkeiden valmistukseen.

5 Keksintö käsittää myös edellä mainittujen yhdisteiden joukossa olevat uudet yhdisteet.

Esillä olevan keksinnön mukaisissa yhdisteissä, joissa Y^1 , Y^2 , Y^3 , Y^4 , Y , R^3 , R^{12} , B , B'' , substituentti ϵ tai substituentti β ovat halogeeniatomi, tämä voi olla fluori-, kloori-, bromi- tai jodiatomi ja on edullisesti fluori- tai klooriatomi.

10

Jos Y^1 , Y^2 , Y^3 , Y^4 , Y , R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^4' , R^{10} , R^{11} , R^{12} , R^{13} , R^{14} , R^5 , substituentti β tai substituentti γ on alkyyliryhmä, jossa on 1–6 hiiliatomia, tämä voi olla suora tai haarautunut ketju, jossa on 1–6, edullisesti 1–4, hiiliatomia ja esimerkkejä ovat metyyli-, etyyli-, propyyli-, isopropyyli-, butyyli-, isobutyyli-, sek-
 15 butyyli-, t-butyyli-, pentyyli-, isopentyyli-, neopentyyli-, 2-metyylibutyyli-, 1-etyylipropyyli-, 4-metyylipentyyli-, 3-metyylipentyyli-, 2-metyylipentyyli-, 1-metyylipentyyli-, 3,3-dimetyylibutyyli-, 2,2-dimetyylibutyyli-, 1,1-dimetyylibutyyli-, 1,2-dimetyylibutyyli-, 1,3-dimetyylibutyyli-, 2,3-dimetyylibutyyli-, 2-etyylibutyyli-, heksyyli- ja isoheksyyli-ryhmät. Näistä pidämme edullisina niitä alkyyliryhmiä, joissa on 1–4 hiiliatomia, edullisesti metyyli-, etyyli-, propyyli-, isopropyyli-, butyyli- ja isobutyyli-ryhmät ja kaikkein edullisimpana metyyli-ryhmää.

20

Jos Y^1 , Y^2 , Y^3 , Y^4 , Y , R^9 , R^{10} , R^{11} , R^{12} tai R^{13} on alkyylitiorhyhmä, jossa on 1–6 hiiliatomia, tämä voi olla suora tai haarautunut ketju, jossa on 1–6, edullisesti 1–4, hiiliatomia ja esimerkkejä ovat metyyylitio-, etyyylitio-, propyyylitio-, isopropyyylitio-, butyyylitio-, isobutyyylitio-, sek-butyylitio-, t-butyylitio-, pentyyylitio-, isopentyyylitio-, neopentyyylitio-, 2-metyylibutyylitio-, 1-etyylipropyyylitio-, 4-metyylipentyyylitio-, 3-metyylipentyyylitio-, 2-metyylipentyyylitio-, 1-metyylipentyyylitio-, 3,3-dimetyylibutyylitio-, 2,2-dimetyylibutyylitio-, 1,1-dimetyylibutyylitio-, 1,2-dimetyylibutyylitio-, 1,3-dimetyylibutyylitio-, 2,3-dimetyylibutyylitio-, 2-etyylibutyylitio-, heksyyylitio- ja isoheksyyylitiorhyhmät. Näistä pidämme edullisina niitä alkyylitiorhyhmiä, joissa on 1–4 hiiliatomia, edullisesti metyyylitio-, etyyylitio-,

25

30

propyyllitio-, isopropyyllitio-, butyyllitio- ja isobutyyllitiorhyhmät ja kaikkein edullisimpana metyyllitiorhyhmää.

5 Jos $Y^1, Y^2, Y^3, Y^4, T, T^1, T^2, T^3, T^4, T^5, T^6, T^7, T^8, R^1, R^7, R^{10}, R^{11}, R^{12}, R^{13}, R^{14}$ on suojattu karboksiryhmä, käytetyn karboksia suojaavan ryhmän laatua ei erityisemmin rajoiteta ja mitä vain alalla tunnettua karboksia suojaavaa ryhmää voidaan yhtä hyvin käyttää tässä reaktiossa. Ei-rajoittavia esimerkkejä sellaisista ryhmistä ovat:

10 alkyyliryhmät, joissa on 1—25 hiiliatomia, edullisemmin 1—6 hiiliatomia, kuten esimerkiksi metyyli-, etyyli-, propyyli-, isopropyyli-, butyyli-, isobutyyli-, sek-butyyli-, t-butyyli-, pentyyli-, isopentyyli-, neopentyyli-, 2-metyyllibutyyli-, 1-etyyllipropyyli-, 4-metyyllipentyyli-, 3-metyyllipentyyli-, 2-metyyllipentyyli-, 1-metyyllipentyyli-, 3,3-dimetyyllibutyyli-, 2,2-dimetyyllibutyyli-, 1,1-dimetyyllibutyyli-, 1,2-dimetyyllibutyyli-, 1,3-dimetyyllibutyyli-, 2,3-dimetyyllibutyyli-, 2-etyyllibutyyli-, heksyyli-, isoheksyyli-, heptyyli-, oktyyli-, nonyyli-, dekyyli-, dodekyyli-, tridekyyli-, pentadekyyli-, oktadekyyli-, nonadekyyli-, ikosyyli-, henikosyyli-, dokosyyli-, trikosyyli-, tetrakosyyli- ja pentakosyyliiryhmät, mutta kaikkein edullisimmin metyyli-, etyyli- ja t-butyyliiryhmät;

20 sykloalkyyliiryhmät, joissa on 3—7 hiiliatomia, esimerkiksi syklopropyyli-, syklobutyyli-, syklopentyyli-, sykloheksyyli- ja sykloheptyyliiryhmät;

25 aralkyyliiryhmät, joissa alkyyliosassa on 1—3 hiiliatomia ja aryyliosassa on karbosyklinen aromaattinen ryhmä, jossa on 6—14 hiiliatomia, jotka voivat olla substituoituja tai substituioimattomia ja jos ne ovat substituoituja, niissä on ainakin yksi substitueista β , jotka määriteltiin ja joista annettiin esimerkkejä edellä, vaikkakin substituioimattomia ryhmiä pidetään edullisempina; 30 esimerkkejä sellaisista aralkyyliiryhmistä ovat bentsyyli-, fenetyyli-, 1-fenyylietyyli-, 3-fenyylipropyyli-, 2-fenyylipropyyli-, 1-naftyyli-metyyli-, 2-naftyyli-metyyli-, 2-(1-naftyyli)etyyli-, 2-(2-naftyyli)etyyli-, bentshydriyyl-

(ts. difenyylimetyyli-), trifenyylimetyyli-, bis(o-nitrofenyyli)metyyli-, 9-antryylimetyyli-, 2,4,6-trimetyylibentsyyli-, 4-bromibentsyyli-, 2-nitrobentsyyli-, 4-nitrobentsyyli-, 3-nitrobentsyyli-, 4-metoksibentsyyli ja piperonyyliryhmät;

5

alkenyyliiryhmät, joissa on 2—6 hiiliatomia, kuten esimerkiksi vinyyli-, allyyli-, 2-metyyliallyyli-, 1-propenyyli-, isopropenyyli-, 1-butenyyli-, 2-butenyyli-, 3-butenyyli-, 1-pentenyyli-, 2-pentenyyli-, 3-pentenyyli-, 4-pentenyyli-, 1-heksenyyli-, 2-heksenyyli-, 3-heksenyyli-, 4-heksenyyli- ja 5-heksenyyliiryhmät, joista vinyyli-, allyyli-, 2-metyyliallyyli-, 1-propenyyli-, isopropenyyli- ja butenyyliiryhmät ovat edullisia, allyyli- ja 2-metyyliallyliiryhmät ovat kaikkein edullisimmat;

10

haloalkyyliiryhmät, joissa on 1—6, edullisesti 1—4, hiiliatomia, joissa alkyyliosaa on kuten määriteltiin ja annettiin esimerkkejä edellä olevien alkyyliiryhmien yhteydessä ja halogeeniatomi on kloori, fluori, bromi tai jodi, kuten esimerkiksi 2,2,2-trikloorietyyli-, 2-haloetyyli- (esim. 2-kloorietyyli, 2-fluorietyyli, 2-bromietyyli tai 2-jodietyyli), 2,2-dibromietyyli- ja 2,2,2-tribromietyyliiryhmät;

15

20

substituoidut silyylialkyyliiryhmät, joissa alkyyliosaa on kuten määriteltiin ja annettiin esimerkkejä edellä ja silyyliiryhmässä on 3:en asti substituenttia, jotka on valittu alkyyliiryhmistä, joissa on 1—6 hiiliatomia ja fenyyliiryhmistä, jotka ovat substituomattomia tai joissa on ainakin yksi substituentti, joka on valittu substitueista β , jotka määriteltiin ja joista annettiin esimerkkejä edellä, esimerkiksi 2-trimetyylisilylietyyliiryhmä;

25

fenyyliiryhmät, joissa fenyyliiryhmä on substituomaton tai substituoitu, edullisesti ainakin yhdellä alkyyliiryhmällä, jossa on 1—4 hiiliatomia tai asyyliaminoyryhmä, esimerkiksi fenyyli-, tolyyli- ja bentsamidofenyyliiryhmät;

30

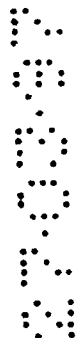
fenasyyliryhmät, jotka voivat olla substituoimattomia tai joissa on ainakin yksi substituentaista β , jotka määriteltiin ja joista annettiin esimerkkejä edellä, esimerkiksi itse fenasyyliryhmä tai p-bromifenasyyliryhmä;

5 sykliset ja asykliset terpenyyli-ryhmät, esimerkiksi geranyyli-, neryyli-, linalyyli-, fityyli-, mentyyli- (erityisesti m- ja p-mentyyli), tujyyli-, karyyli-, pinalyyli-, bornyyli-, norkaryyli-, norpinalyyli-, norbornyyli-, mentenyyli-, kamfenyyli- ja norbornenyyli-ryhmät;

10 alkoksimetyyli-ryhmät, joissa alkoksiosassa on 1—6, edullisesti 1—4, hiiliatomia ja voi itse olla substituoitu yhdellä substituoimattomalla alkoksiryhmällä, kuten esimerkiksi metoksimetyyli-, etoksimetyyli-, propoksimetyyli-, isopropoksimetyyli-, butoksimetyyli- ja metoksietoksimetyyli-ryhmällä;

15 alifaattiset asyylioksi-alkyyli-ryhmät, joissa asyyli-ryhmä on edullisesti alkanoyyli-ryhmä ja on edullisemmin alkanoyyli-ryhmät, jossa on 2—6 hiiliatomia ja alkyyliosassa on 1—6, ja edullisesti 1—4, hiiliatomia, kuten esimerkiksi asetoksimetyyli-, propionyylioksimetyyli-, butyryylioksimetyyli-, isobutyryylioksimetyyli-, pivaloyylioksimetyyli-, 1-pivaloyylioksietyyli-, 1-asetoksietyyli-, 1-isobutyryylioksietyyli-, 1-pivaloyylioksi-propyyli-, 2-metyyli-1-pivaloyylioksi-propyyli-, 2-pivaloyylioksi-propyyli-, 1-isobutyryylioksietyyli-, 1-isobutyryylioksi-propyyli-, 1-asetoksi-propyyli-, 1-asetoksi-2-metyyli-propyyli-, 1-propionyylioksietyyli-, 1-propionyylioksi-propyyli-, 2-asetoksi-propyyli- ja 1-butyryylioksietyyli-ryhmät;

25 sykloalkyyli-substituoidut alifaattiset asyylioksi-alkyyli-ryhmät, joissa asyyli-ryhmä on edullisesti alkanoyyli-ryhmä ja edullisemmin alkanoyyli-ryhmä, jossa on 2—6 hiiliatomia, sykloalkyyli-substituentissa on 3—7 hiiliatomia ja alkyyliosassa on 1—6, edullisesti 1—4, hiiliatomia, kuten esimerkiksi (sykloheksyyliasetoksi)metyyli-, 1-(sykloheksyyliasetoksi)etyyli-, 1-(sykloheksyyliasetoksi)propyyli-, 2-metyyli-1-(sykloheksyyliasetoksi)propyyli-, (syklo-



pentyyliasetoksi)metyyli-, 1-(syklopentyyliasetoksi)etyyli-, 1-(syklopentyyliasetoksi)propyyli- ja 2-metyyli-1-(syklopentyyliasetoksi)propyyliryhmät;

- 5 alkoksikarbonyylioksialkyyliryhmät, erityisesti 1-(alkoksikarbonyylioksi)etyyliryhmät, joissa alkoksiosassa on 1—10, edullisesti 1—6 ja edullisemmin 1—4, hiiliatomia ja alkyyliosassa on 1—6, edullisesti 1—4, hiiliatomia, kuten esimerkiksi 1-metoksikarbonyylioksietyyli-, 1-etoksikarbonyylioksietyyli-, 1-propoksikarbonyylioksietyyli-, 1-isopropoksikarbonyylioksietyyli-, 1-butoksikarbonyylioksietyyli-, 1-isobutoksikarbonyylioksietyyli-, 1-sek-
- 10 butoksikarbonyylioksietyyli-, 1-t-butoksikarbonyylioksietyyli-, 1-(1-etyyli-propoksikarbonyylioksi)etyyli- ja 1-(1,1-dipropylibutoksikarbonyylioksi)etyyliryhmät ja muut alkoksikarbonyylialkyyliryhmät, joissa sekä alkoksi- että alkyyliryhmissä on 1—6, edullisesti 1—4, hiiliatomia, kuten esimerkiksi 2-
- 15 metyyli-1-(isopropoksikarbonyylioks)propyyli-, 2-(isopropoksikarbonyylioksi)propyyli-, isopropoksikarbonyylioksimetyyli-, t-butoksikarbonyylioksime-
- tyyli-, metoksikarbonyylioksimetyyli- ja etoksikarbonyylioksimetyyliryhmät;

- sykloalkyylikarbonyylioksialkyyli- ja sykloalkyylioksikarbonyylioksialkyyliryhmät, joissa sykloalkyyli-ryhmä, jossa on 3—10, edullisesti 3—7, hiiliatomia, on mono- tai polysyklinen ja on valinnaisesti substituoitu ainakin yhdellä (ja edullisesti vain yhdellä) alkyyliryhmällä, jossa on 1—4 hiiliatomia (esim. jotka on valittu niistä alkyyliryhmistä, joista annettiin esimerkkejä edellä) ja alkyyliosassa on 1—6, edullisemmin 1—4, hiiliatomia (esim. jotka on valittu niistä alkyyliryhmistä, joista annettiin esimerkkejä edellä) ja edullisimmin
- 20 metyyli, etyyli tai propyyli, esimerkiksi 1-metyylisykloheksyylikarbonyylioksimetyyli-, 1-metyylisykloheksyylioksikarbonyylioksimetyyli-, syklopentyylioksikarbonyylioksimetyyli-, syklopentyyliksikarbonyylioksimetyyli-, 1-sykloheksyylioksikarbonyylioksietyyli-, 2-sykloheksyyliksikarbonyylioksietyyli-, 1-syklopentyyliksikarbonyylioksietyyli-, 1-syklopentyyliksikarbonyylioksietyyli-, 1-sykloheptyyliksikarbonyylioksietyyli-, 1-sykloheptyyliksikarbonyylioksietyyli-, 1-metyylisyklopentyyliksikarbonyylioksimetyyli-, 1-metyylisyklopentyyliksikarbonyylioksimetyyli-, 2-metyyli-1-(1-metyylisykloheksyylikar-
- 25
- 30

bonyylioksi)propyyli-, 1-(1-metyylisykloheksyylikarbonyylioksi)propyyli-,
 2-(1-metyylisykloheksyylikarbonyylioksi)propyyli-, 1-(sykloheksyylikar-
 bonyylioksi)propyyli-, 2-(sykloheksyylikarbonyylioksi)propyyli-, 2-metyyli-
 1-(1-metyylisyklopentylikarbonyylioksi)propyyli-, 1-(1-metyylisyklopentyy-
 5 likarbonyylioksi)propyyli-, 2-(1-metyylisyklopentylikarbonyylioksi)propyy-
 li-, 1-(syklopentylikarbonyylioksi)propyyli-, 2-(syklopentylikarbonyyliok-
 si)propyyli-, 1-(1-metyylisyklopentylikarbonyylioksi)etyyli-, 1-(1-metyyli-
 syklopentylikarbonyylioksi)propyyli-, adamantyylioksikarbonyylioksimetyy-
 li-, adamantyylikarbonyylioksimetyyli-, 1-adamantyylioksikarbonyyliok-
 10 sietyyli- ja 1-adamantyylikarbonyylioksietyyliryhmät;

sykloalkyylialkoksikarbonyylioksialkyyliiryhmät, joissa alkoksiryhmässä on
 yksi sykloalkyyli substituentti, sykloalkyyli substituentti, jossa on 3—10,
 edullisesti 3—7, hiiliatomia ja on mono- tai polysyklinen, esimerkiksi syklo-
 15 propyyli metoksikarbonyylioksimetyyli-, syklobutyylimetoksikarbonyylioksi-
 metyyli-, syklopentyylimetoksikarbonyylioksimetyyli-, sykloheksyyli metok-
 sikarbonyylioksimetyyli-, 1-(syklopropyyli metoksikarbonyylioksi)etyyli-, 1-
 (syklopropyyli metoksikarbonyylioksi)etyyli-, 1-(syklobutyylimetoksikar-
 bonyylioksi)etyyli-, 1-(syklopentyylimetoksikarbonyylioksi)etyyli- ja 1-
 20 (sykloheksyyli metoksikarbonyylioksi)etyyliryhmät;

terpenyylikarbonyylioksialkyyli- ja terpenyylioksikarbonyylioksialkyyliiryh-
 mät, joissa terpenyyli ryhmä on kuten annettiin esimerkkejä edellä ja on
 edullisesti syklinen terpenyyli ryhmä, esimerkiksi 1-(mentyylioksikarbonyy-
 25 lioksi)etyyli-, 1-(mentyylikarbonyylioksi)etyyli-, mentyylioksikarbonyyliok-
 simetyyli-, mentyylikarbonyylioksimetyyli-, 1-(3-pinanyylioksikarbonyyliok-
 si)etyyli-, 1-(3-pinalyylikarbonyylioksi)etyyli-, 3-pinanyylioksikarbonyyliok-
 simetyyli- ja 3-pinanyyli karbonyylioksimetyyliryhmät;

5-alkyyli tai 5-fenyyli [joka voi olla substitoitu ainakin yhdellä substituentilla
 β kuten määriteltiin ja annettiin esimerkkejä edellä] (2-okso-1,3-dioksolen-4-
 30 yyli)alkyyliiryhmät, joissa jokaisessa alkyyli ryhmässä (joka voi olla sama tai

erilainen) on 1—6, edullisesti 1—4, hiiliatomia, esimerkiksi (5-metyyli-2-okso-1,3-dioksolen-4-yyli)metyyli-, (5-fenyyli-2-okso-1,3-dioksolen-4-yyli)metyyli-, (5-isopropyli-2-okso-1,3-dioksolen-4-yyli)metyyli-, (5-tbutyyli-2-okso-1,3-dioksolen-4-yyli)metyyli- ja 1-(5-metyyli-2-okso-1,3-dioksolen-4-yyli)metyyliryhmät; ja

muut ryhmät, kuten esimerkiksi ftalidyili-, indanyyli- ja 2-okso-4,5,6,7-tetrahydro-1,3-bentsodioksolen-4-yyli-ryhmät.

10 Jos T, T¹, T², T³, T⁴, T⁵, T⁶, T⁷, T⁸, T', T'', T''', T'''' tai Tet on tetratsolyyli-ryhmä, tämä on edullisesti tetratsol-5-yyli-ryhmä.

Jos R¹, B² tai B⁵ on oksatsolyyli-ryhmä, tämä on edullisesti oksatsol-5-yyli-ryhmä, joka voi olla substituoitu tai substituoimaton. Kun kyseessä on substituentit hiiliatomeissa, nämä voidaan valita alkyyliryhmistä, joissa on 1—6 hiiliatomia (kuten esimerkiksi ne, joista annettiin esimerkkejä edellä) ja aralkyyli- ja asyyli-ryhmät (kuten esimerkiksi ne, joista annetaan esimerkkejä myöhemmin) samoin kuin nitro-ryhmät, halogeeniatomit ja syanoryhmät.

20 Jos B¹, B², B³, B⁴, B⁵, B⁶, B⁷, B⁸, B, B', B'' tai E on alkyleeniryhmä, tämä voi olla suora tai haarautunut alkyleeniketju, jossa on 1—3 tai 1—4 hiiliatomia. Esimerkkejä sellaisista ryhmistä ovat metyleeni-, etyleeni-, etylidiini-, trimetyleeni-, propyleeni-, propylideeni-, isopropylideeni-, tetrametyleeni-, butylideeni-, 1-metyylietyleeni-, 2-metyylietyleeni-, 1-metyylitrimetyleeni-, 2-metyylitrimetyleeni-, 3-metyylitrimetyleeni-, pentametyleeni- ja heksametyleeniryhmät, joista metyleeni- ja etyleeniryhmät ovat edullisia.

30 Jos E on oksialkyleeniryhmä, tämä voi olla suora tai haarautunut oksialkyleeniketju, jossa on 1—3 tai 1—4 hiiliatomia. Esimerkkejä sellaisista ryhmistä ovat oksimetyleeni-, oksietyleeni-, oksitrimetyleeni-, oksipropyleeni-, oksitetrametyleeni-, 1-metyylioksietyyleeni-, 2-metyylioksietyyleeni-, 1-metyylioksitrimetyleeni-, 2-metyy-

lioksitrimetyleen- ja 3-metyylioksitrimetyleeniryhmä, joissa oksimetyleen- ja oksietyleeniryhmät ovat edullisia.

- Jos alkyleeniryhmä, jota edustavaa ryhmät B^2 tai B^5 , on substituoitu suojatulla aminoryhmällä tai jos R^3 tai R^{13} on aminoa suojaava ryhmä, käytetty suojaryhmä ei ole kriittinen esillä olevalle keksinnölle ja mitä vain tämän tyyppisessä yhdisteessä käytettyä suojaryhmää voidaan yhtä hyvin käyttää tässä. Esimerkkejä sopivista suojaryhmistä ovat: asyyliiryhmät, kuten esimerkiksi alemmat alifaattiset karboksyyliasyyli-, edullisesti alkanoyyli- ja varsinkin alkanoyyliiryhmät, joissa on 1—6 hiiliatomia; tai aromaattiset karboksyyliasyyliiryhmät, edullisesti aryylikarbonyyliiryhmät, joissa aryyliosuus on kuten määritellään ja annetaan esimerkkejä myöhemmin ryhmän R^1 , R^2 , R^{12} , R^{15} , Y tai substituentin α yhteydessä, esimerkiksi: alifaattiset alemmat asyyliiryhmät, kuten esimerkiksi formyyl-, asetyyli-, propionyyli-, butyryyli-, isobutyryyli-, valeryyli-, isovaleryyli- ja pivaloyyliiryhmät; ja aromaattiset asyyliiryhmät, kuten esimerkiksi bentsoyyli-, 4-asetoksibentsoyyli-, 4-metoksibentsoyyli-, 3-metoksibentsoyyli-, 2-metoksibentsoyyli-, 4-metyylibentsoyyli-, 3-fluoribentsoyyli-, 4-fluoribentsoyyli-, 3-klooribentsoyyli-, 4-klooribentsoyyli-, 3,4-diklooribentsoyyli-, 3,4-difluoribentsoyyli-, 3,4-dimetoksibentsoyyli-, 4-nitrobentsoyyli-, 4-aminobentsoyyli-, 4-asetoksiamidobentsoyyli- ja 1-naftoyyliiryhmät. Näistä pidämme edullisina asetyyli-, bentsoyyli- ja isobutyryyliiryhmiä.

Aromaattiset asyyliiryhmät, joita ryhmä R^3 edustaa esillä olevan keksinnön yhdessä suoritusmuodossa, voi myös olla kuten määriteltiin ja annettiin esimerkkejä edellä.

- Jos R^1 , R^2 , R^{12} , R^{15} , Y tai substituentti α on aryyliiryhmä, tässä on 6—14 hiiliatomia, edullisemmin 6—10 ja edullisimmin 6 tai 10, hiiliatomia, yhdessä tai useammassa, edullisesti yhdessä, kahdessa tai kolmessa ja edullisemmin yhdessä karboksyklisessä renkaassa ja esimerkkejä substituoimattomista ryhmistä ovat fenyyli-, 1-naftyyli-, 2-naftyyli-, indenyyli-, asenaftenyyli-, antryyli- ja fenantryyliiryhmät, edullisesti fenyyli- tai naftyyli- (1- tai 2-naftyyli) ryhmä ja edullisemmin fenyyliiryhmä. Sellaiset ryhmät voivat olla substituoimattomia tai niissä voi renkaassa olla ainakin yksi substituentti, edullisesti 1—3 substituenttia, jotka on valittu ryhmästä,

- johon kuuluu substituentit ψ , jotka määritellään ja joista annetaan esimerkkejä myöhemmin. Esimerkkejä sellaisista substituoiduista ryhmistä ovat fenyyli-, 2-metyylifenyyli-, 3-metyylifenyyli-, 4-metyylifenyyli-, 2-metoksifenyyli-, 3-metoksifenyyli-, 4-metoksifenyyli-, 2-nitrofenyyli-, 3-nitrofenyyli-, 4-nitrofenyyli-, 2-fluorifenyyli-, 3-fluorifenyyli-, 4-fluorifenyyli, 2-kloorifenyyli-, 3-kloorifenyyli- ja 4-kloorifenyyli-ryhmät. Kuitenkin substituomattomat ryhmät, erityisesti fenyyli-ryhmä, ovat edullisia.

Esimerkkejä substituentteista ψ ovat:

10

alkyyli-ryhmät, joissa on 1—4 hiiliatomia, kuten esimerkiksi metyyli-, etyyli-, propyyli-, isopropyyli-, butyyli-, isobutyyli-, sek-butyyli- ja t-butyyli-ryhmät, joista metyyli-, etyyli-, propyyli- ja isopropyyli-ryhmät ovat edullisia;

15

alkoksiryhmät, joissa on 1—4 hiiliatomia, kuten esimerkiksi metoksi-, etoksi-, propoksi-, isopropoksi-, butoksi-, isobutoksi-, sek-butoksi- ja t-butoksiryhmät, joista metoksi- ja etoksiryhmät ovat edullisia; ja

20

halogeeniatomit, kuten esimerkiksi fluori-, kloori-, bromi- ja jodiatomit, joista fluori-, kloori- ja bromiatomit ovat edullisia; ja

nitro-ryhmät.

25

Jos R^1 , R^2 , R^3 , Y ja substituentti α , substituentti β tai substituentti γ on aralkyyli-ryhmä, tämä voi olla alkyyli-ryhmä, jossa on 1—4 hiiliatomia, joka on substituoitu ainakin yhdellä ja edullisesti 1—3, edullisemmin 1 tai 2 ja edullisimmin yhdellä aryyli-ryhmällä, joka voi olla mikä vain niistä aryyli-ryhmistä, jotka määriteltiin ja joista annettiin esimerkkejä edellä. Esimerkkejä näin substituoiduista alkyyli-ryhmistä ovat metyyli-, etyyli-, propyyli-, isopropyyli-, butyyli-, isobutyyli- ja sek-butyyli-ryhmät. Esimerkkejä edullisista aralkyyli-ryhmistä ovat bentsyyli-, 1-fenyylietyyli-, 2-fenyylietyyli- (= fenetyyli), 1-fenyylipropyyli-, 2-fenyylipropyyli-, 3-

30

- fenyylipropyyli-, 4-fenyylibutyli-, 2-metyyli-2-fenyylietyyli-, 1-metyyli-2-fenyylietyyli-, 1-naftyyylimetyyli-, 2-naftyyylimetyyli-, indenyyylimetyyli-, asenaf-tenyyylimetyyli-, antryylimetyyli-, fenantryylimetyyli-, bentshydriyli- ja trityyli- (= trifenyyylimetyyli) ryhmät, edullisesti bentsyyli- tai naftyyylimetyyli- (1- tai 2-naftyyylimetyyli) ryhmä, ja edullisemmin bentsyyli- tai naftyyli-ryhmä. Sellaiset ryhmät voivat olla substituomattomia tai niissä voi olla renkaassa ainakin yksi substituentti, edullisesti 1—3 substituenttia, jotka on valittu ryhmästä, johon kuuluu substituentit ψ kuten määriteltiin ja annettiin esimerkkejä edellä. Esimerkkejä sellaisista substituoiduista ryhmistä ovat bentsyyli-, 2-metyylibentsyyli-, 3-metyylibentsyyli-, 4-metyylibentsyyli-, 2-metoksibentsyyli-, 3-metoksibentsyyli-, 4-metoksibentsyyli-, 2-nitrobentsyyli-, 3-nitrobentsyyli-, 4-nitrobentsyyli-, 2-fluoribentsyyli-, 3-fluoribentsyyli-, 4-fluoribentsyyli-, 2-klooribentsyyli-, 3-klooribentsyyli- ja 4-klooribentsyyli-ryhmät. Kuitenkin substituomattomat ryhmät, erityisesti bentsyyli-ryhmä, ovat edullisia.
- 15 Jos R^7 tai R^8 ja R^8 tai R^6 ovat laktoniryhmä, tämä on ryhmä, jossa on $-O-C(O)-$ ja valinnaisesti yksi tai useampi metyleeniryhmä, ts. $-(CH_2)_s-O-C(O)-(CH_2)_t-$, jossa s ja t ovat samanlaisia tai erilaisia ja kumpikin on 0 tai kokonaisluku 1—3, edullisesti 1 tai 2, sillä edellytyksellä että $(s + t)$ ei ole suurempi kuin 5.
- 20 Jos R^{10} , R^{11} , R^{12} , R^{13} tai R^{14} on hydroksialkyyli-ryhmä, jossa on 1—6 hiiliatomia, tämä voi olla suora tai haarautunut ketju, jossa on 1—6, edullisesti 1—4, hiiliatomia ja esimerkkejä ovat hydroksimetyyli-, 1- tai 2-hydroksietyyli-, 1-, 2- tai 3-hydroksipropyli-, 1- tai 2-hydroksi-2-metyylietyyli-, 1-, 2-, 3- tai 4-hydroksibutyli-, 1-, 2-, 3-, 4- tai 5-hydroksipentyyli- tai 1-, 2-, 3-, 4-, 5- tai 6-hydroksiheksyyli-ryhmät.
- 25 Näistä pidämme edullisina niitä hydroksialkyyli-ryhmiä, joissa on 1—4 hiiliatomia, edullisesti hydroksimetyyli-, 2-hydroksietyyli-, 3-hydroksipropyli- ja 4-hydroksibutyli-ryhmiä ja edullisimpana hydroksimetyyli-ryhmää.
- 30 Jos Y^1 , Y^2 , Y^3 , Y^4 , R^{10} , R^{11} , R^{12} , R^{14} tai R^{15} on haloalkyyli-ryhmä, tämä voi olla suora tai haarautunut ketju, jossa on 1—6, edullisesti 1—4, hiiliatomia, jossa alkyyliosassa on kuten määriteltiin ja annettiin esimerkkejä edellä olevien alkyyli-ryhmien yhteydessä ja halogeeniatomi on kloori, fluori, bromi tai jodi, kuten esimerkiksi

trifluorimetyyli-, trikloorimetyyli-, tribromimetyyli-, trijodimetyyli-, difluorimetyyli-, dikloorimetyyli-, dibromimetyyli-, dijodimetyyli-, fluorimetyyli-, kloorimetyyli-, bromimetyyli-, jodimetyyli-, 2,2,2-trikloorietyyli-, 2,2,2-trifluorietyyli-, pentafluorietyyli-, 2-haloetyyli- (esim. 2-kloorietyyli, 2-fluorietyyli, 2-bromietyyli tai 2-jodietyyli), 2,2-dibromietyyli-, 2,2,2-tribromietyyli-, 3-fluoripropyli-, 4-fluoributyli-, 5-fluoripentyyli-, 6-fluoriheksyyli-, 3-klooripropyli-, 4-klooributyli-, 5-klooripentyyli-, 6-klooriheksyyli-ryhmät.

Jos B^2 tai B^5 on substituoitu suojatulla hydroksyyli-ryhmällä, silloin käytetyn hydroksia suojaavan ryhmän laatua ei erityisemmin rajoiteta ja mitä vain alalla tunnettua hydroksia suojaavaa ryhmää voidaan käyttää. Sopiviin ryhmiin kuuluvat suojaryhmät, jotka voidaan lohkaista kemiallisella menetelmällä (sellaisten kuten vedyn lohkaisun, hydrolyysin, elektrolyysin tai fotolyysin avulla) vapaan hydroksiryhmän aikaansaamiseksi, ja suojaryhmät, jotka voidaan lohkaista in vivo biologisilla menetelmillä, kuten hydrolyysillä.

Sopivia esimerkkejä hydroksia suojaavista ryhmistä, jotka voidaan lohkaista kemiallisilla menetelmillä, ovat: alifaattiset asyyli-ryhmät, edullisesti alkanoyyli-ryhmät, joissa on 1–25 hiiliatomia, edullisemmin 1–20 hiiliatomia, vieläkin edullisemmin 1–6 hiiliatomia ja edullisimmin 1–4 hiiliatomia (kuten esimerkiksi formyyl-, asetyyli-, propionyyli-, butyryyli-, isobutyryyli-, pivaloyyli-, valeryyli-, isovaleryyli-, heksanoyyli-, heptanoyyli-, oktanoyyli-, lauroyli-, myristoyyli-, tridekanoyyli-, palmitoyyli- ja stearoyyli-ryhmät, joista asetyyli-ryhmä on edullisin;

halogenoidut alkanoyyli-ryhmät, joissa on 2–6 hiiliatomia, erityisesti halogenoidut asetyyli-ryhmät (kuten esimerkiksi klooriasetyyli-, diklooriasetyyli-, triklooriasetyyli- ja trifluoriasetyyli-ryhmät);

alemmat alkoksialkanoyyli-ryhmät, joissa alkoksiosa, jossa on 1–6, edullisesti 1–3, hiiliatomia ja alkanoyyliosa, jossa on 2–6 hiiliatomia ja on edullisesti asetyyli-ryhmä (kuten esimerkiksi metoksiasetyyli-ryhmä);

edellä olevien ryhmien tyydyttämättömät analogit, erityisesti alkenoyyli- tai alkynoyyliryhmät, joissa on 3—6 hiiliatomia [kuten esimerkiksi akryloyyli-, metakryloyyli-, propiolyyli-, krotonoyyli-, isokrotonoyyli- ja (E)-2-metyyli-2-butenoyyliryhmät];

5

aromaattiset asyyliiryhmät, edullisesti aryylikarbonyyliryhmät, joissa aryyliosaa, jossa on 6—14, edullisemmin 6—10 ja edullisimmin 6, rengashiiliatomia ja on karboksylinen ryhmä, joka on substituoidun tai jossa on 1—5, edullisesti 1—3 substituenttia, jotka on valittu ryhmästä, johon kuuluu substituentit ψ kuten määriteltiin ja annettiin

10

esimerkkejä edellä, mainitut aromaattiset asyyliiryhmät ovat esimerkiksi,

substituoidut ryhmät (kuten esimerkiksi bentsoyyli-, α -naftoyyli- ja β -naftoyyliryhmät); halogenoidut aryylikarbonyyliryhmät (kuten esimerkiksi 2-bromibentsoyyli- ja 4-klooribentsoyyyliryhmät); alemmat alkyylisubstituoidut aryylikarbonyyliryhmät, joissa yhdessä tai kussakin alkyylisubstituentissa on 1—6, edullisesti 1—4, hiiliatomia (kuten esimerkiksi 2,4,6-trimetyylibentsoyyli- ja 4-toluoyyliryhmät); alemmat alkoxisubstituoidut aryylikarbonyyliryhmät, joissa yhdessä tai kussakin alkoxisubstituentissa on edullisesti 1—6, edullisemmin 1—4, hiiliatomia (kuten esimerkiksi 4-anisoyyliryhmä); karboksisubstituoidut aryylikarbonyyliryhmät (kuten esimerkiksi 2-karboksibentsoyyli-, 3-karboksibentsoyyli- ja 4-karboksibentsoyyyliryhmät); nitro-substituoidut aryylikarbonyyliryhmät (kuten esimerkiksi 4-nitrobentsoyyli- ja 2-nitrobentsoyyyliryhmät); alemmat alkoksikarbonyyli-substituoidut aryylikarbonyyliryhmät, joissa yhdessä tai kussakin alkoksikarbonyylisubstituentissa on edullisesti 2—6 hiiliatomia [kuten esimerkiksi 2-(metoksikarbonyyli)bentsoyyli-ryhmä]; ja aryyli-substituoidut aryylikarbonyyliryhmät, joissa aryyli-

15

20

25

30

heterosykliset ryhmät, joissa on 5 tai 6 rengasatomia, joista 1 tai 2 ovat heteroatomeja, jotka on valittu ryhmästä, johon kuuluu happi-, rikki- ja typpiatomit, edullisesti happi- tai rikkiatomit, jotka ryhmät voivat olla substituoidun tai joissa voi olla

ainakin yksi substituentti, joka on valittu ryhmästä, johon kuuluu substituentit ψ ja happiatomit, edullisesti halogeeniatomit ja alkoksiryhmät ja joissa sopivia esimerkkejä mainituista heterosyklisistä ryhmistä ovat:

- 5 tetrahydropyranyyliryhmät, jotka voivat olla substituoituja tai substituomattomia, kuten esimerkiksi tetrahydropyran-2-yyli-, 3-bromitetrahydropyran-2-yyli- ja 4-metoksitetrahydropyran-4-yyli-ryhmät, tetrahydrotiopyranyyliryhmät, jotka voivat olla substituoituja tai substituomattomia, kuten esimerkiksi tetrahydrotiopyran-2-yyli- ja 4-metoksitetrahydropyran-4-yyli-ryhmät;
- 10 tetrahydrofuran-2-yyli-ryhmät ja tetrahydro-2H-pyran-2-yyli-ryhmät, jotka voivat olla substituoituja tai substituomattomia, kuten esimerkiksi tetrahydrofuran-2-yyli-ryhmä ja tetrahydro-2H-pyran-2-yyli-ryhmä;
- 15 tri-substituoidut silyyliryhmät, joissa kaikki kolme tai kaksi tai yksi substituentista ovat alkyyliryhmiä, joissa on 1—5, edullisesti 1—4, hiiliatomia ja ei yhtään, yksi tai kaksi substituenttia ovat aryyli-ryhmiä kuten määriteltiin edellä, mutta edullisesti fenyyli- tai substituoitu fenyyli-ryhmiä, edullisesti: tri(alempi-alkyyli)silyyliryhmiä, kuten esimerkiksi trimetyylisilyyli-, trietyylisilyyli-, isopropyylidimetyylisilyyli-,
- 20 t-butyylidimetyylisilyyli-, metyyli-di-isopropyylisilyyli-, metyyli-di-t-butyylisilyyli- ja tri-isopropyylisilyyli-ryhmiä; ja tri(alempi-alkyyli)silyyli-ryhmiä, joissa yksi tai kaksi alkyyliryhmistä on korvattu aryyli-ryhmillä, kuten esimerkiksi difenyylimetyylisilyyli-, difenyylibutyylisilyyli-, difenyyli-t-butyylisilyyli-, difenyyli-isopropyylisilyyli- ja fenyyli-di-isopropyylisilyyli-ryhmillä;
- 25 alkoksialkyyliryhmät, joissa alkoksi- ja alkyliosissa kummassakin on 1—6, edullisesti 1—4, hiiliatomia, erityisesti alkoksietyyli-ryhmät ja sellaiset ryhmät, joissa on ainakin yksi, edullisesti 1—5, edullisemmin 1—3 ja edullisimmin 1, substituentti, edullisesti: alemmat alkoksietyyli-ryhmät ja muut alkoksialkyyliryhmät (kuten esimerkiksi metoksietyyli-, etoksietyyli-, propoksietyyli-, isopropoksietyyli-, butoksietyyli- ja t-butoksietyyli-ryhmät); alemmat alkoksi-substituoidut
- 30 alemmat alkoksietyyli-ryhmät (kuten esimerkiksi 2-metoksietoksietyyli-ryhmä);

halogenoidut alemmat alkoksimetyyliryhmät [kuten esimerkiksi 2,2,2-trikloorietoksi-metyyli- ja bis (2-kloorietoksi)metyyliryhmät] ja alemmat alkoksi-substituoidut etyyliryhmät (kuten esimerkiksi 1-etoksietyyli-, 1-metyyli-1-metoksietyyli- ja 1-isopropoksietyyliryhmät);

5

muut substituoidut etyyliryhmät, edullisesti halogenoidut etyyliryhmät (kuten esimerkiksi 2,2,2-trikloorietyyliryhmä); ja aryyliselenyyli-substituoidut etyyliryhmät, joissa aryyliosaa on kuten määriteltiin edellä, kuten esimerkiksi 2-(fenyyliselenyyli)etyyliryhmä;

10

aralkyyliryhmät, edullisesti alkyyliryhmät, joissa on 1—4, edullisemmin 1—3 ja edullisimmin 1 tai 2, hiiliatomia, jotka ovat substituoituja 1—3 aryyliryhmällä kuten määriteltiin ja annettiin esimerkkejä edellä, jotka voivat olla substituioimattomia (kuten esimerkiksi bentsyyli-, fenetyyli-, 1-fenyylietyyli-, 3-fenyylipropyyli-, α -naftyylimetyyli-, β -naftyylimetyyli-, difenyylimetyyli-, trifenyylimetyyli-, α -naftyylidifenyylimetyyli- ja 9-antryylimetyyliryhmät) tai substituoituja aryyliosassa alemmalla alkyyliryhmällä, alemmalla alkoksiryhmällä, nitroryhmällä, halogeeniatomilla, syanoryhmällä tai alkyleenidioksiryhmällä, jossa on 1—3 hiiliatomia, edullisesti metyleenidioksiryhmällä, esimerkkejä ovat:

20

4-metyylibentsyyli-, 2,4,6-trimetyylibentsyyli-, 3,4,5-trimetyylibentsyyli-, 4-metoksibentsyyli-, 4-metoksifenyylidifenyylimetyyli-, 2-nitrobentsyyli-, 4-nitrobentsyyli-, 4-klooribentsyyli-, 4-bromibentsyyli-, 4-syanobentsyyli-, 4-syanobentsyylidifenyylimetyyli-, bis(2-nitrofenyyli)metyyli- ja piperonyyliryhmät;

25

alkoksikarbonyyliryhmät, erityisesti sellaiset ryhmät, joissa on 2—7, edullisemmin 2—5, hiiliatomia ja jotka voivat olla substituioimattomia (kuten esimerkiksi metoksikarbonyyli-, etoksikarbonyyli-, t-butoksikarbonyyli- ja isobutoksikarbonyyliryhmät) tai substituoituja halogeeniatomilla tai tri-substituoidulla silyyliryhmällä, esimerkiksi tri(alempi-alkyyilisilyyli)ryhmällä (kuten esimerkiksi 2,2,2-trikloorietoksikarbonyyli- ja 2-trimetyylisilyylietoksikarbonyyliryhmillä);

30

alkenyylisikarbonyyliryhmät, joissa alkenyylisassa on 2—6, edullisesti 2—4, hiiliatomia (kuten esimerkiksi vinyylisikarbonyyli- ja allyylisikarbonyyliryhmät);

sulforyhmät; ja

5

aralkyylisikarbonyyliryhmät, joissa aralkyylisassa on kuten määriteltiin ja annettiin esimerkkejä edellä ja joissa aryylirengas, jos se on substituoitu, on substituoitu ainakin yhdellä substituentilla, joka on valittu ryhmästä, johon kuulusubstituentit ψ , jotka määriteltiin ja joista annettiin esimerkkejä edellä, yksi tai kaksi alempaa

10

alkoksi- tai nitrosubstituenttia, kuten yksi seuraavista: bentsyylisikarbonyyli-, 4-metoksibentsyylisikarbonyyli-, 3,4-dimetoksibentsyylisikarbonyyli-, 2-nitrobentsyylisikarbonyyli- ja 4-nitrobentsyylisikarbonyyliryhmät.

Esimerkkejä hydroksia suojaavista ryhmistä, jotka voidaan lohkaista *in vivo* biologisia menetelmiä kuten entsyymaattista hydrolyysiä käyttäen, ovat seuraavat: asyylioksialkyyliryhmät, joissa alkyylisassa on 1—6 hiiliatomia, kuten esimerkiksi asetoksimetyyli-, dimetyyliaminoasetoksimetyyli-, propionyylioksimetyyli-, butyryylioksimetyyli-, pivaloyylioksimetyyli- ja 1-asetoksietyyliryhmät;

15

20

1-(alkoksisikarbonyylioksi)alkyyliiryhmät, joissa jokaisessa alkoksi- ja alkyyli-ryhmässä on 1—6 hiiliatomia, kuten esimerkiksi metoksisikarbonyylioksimetyyli-, etoksisikarbonyylioksimetyyli-, propoksisikarbonyylioksimetyyli-, isopropoksisikarbonyylioksimetyyli-, butoksisikarbonyylioksimetyyli-, isobutoksisikarbonyylioksimetyyli-, sykloheksyylioksisikarbonyylioksimetyyli-, sykloheksyylioksisikarbonyylioksisykloheksyyli-

25

metyyli-, 1-metoksisikarbonyylioksietyyli-, 1-etoksisikarbonyylioksisietyyli-, 1-propoksisikarbonyylioksietyyli-, 1-isopropoksisikarbonyylioksietyyli-, 1-butoksisikarbonyylioksietyyli-, 1-isobutoksisikarbonyylioksietyyli-, 1-t-butoksisikarbonyylioksietyyli-, 1-sykloheksyylioksisikarbonyylioksietyyli- ja 1-etoksisikarbonyylioksiisopropyyliryhmät;

30

karbonyylioksialkyyliryhmät, mukaanlukien oksidioksilenyylimetyyliryhmät, kuten esimerkiksi 4-metyylioksidioksolenyylimetyyli-, 4-fenyyli-4-oksidioksolenyylimetyyli- ja oksidioksolenyylimetyyliryhmät;

- 5 dioksolenyylialkyyliryhmät, alifaattiset asyyliryhmät ja aromaattiset asyyliryhmät;

mikä vain jäännös, joka muodostaa dikarboksylihapon puoliesterin suolan, kuten esimerkiksi meripihkahappo;

- 10 mikä vain jäännös, joka muodostaa fosfaatin suolan;

mikä vain aminohapon esterin jäännös; ja

karbonyylioksilakyylioksikarbonyyliryhmät, kuten esimerkiksi pivaloyylioksimetoksi-

- 15 karbonyyliryhmä.

Edellä olevista pidämme edullisina alifaattisia asyyliryhmiä, tri-substituoituja silyyliryhmiä ja edullisimpina tri-substituoituja silyyliryhmiä.

- 20 Jos $Y^1, Y^2, Y^3, Y^4, T^1, T^2, T^3, T^4, T^5, T^6, T^7, T^8, R^1, R^2, R^7, R^{10}, R^{11}, R^{12}, R^{13}, R^{14}, T, T', T'', T''', T''''$ tai T''''' on suojattu sulfonamidiryhmä, käytetyn sulfonamidisuojarahmian laatua ei erityisemmin rajoiteta ja mitä vain alalla tunnettua sulfonamidisuojarahmää voidaan yhtä hyvin käyttää tässä.

- 25 Sopivia ei-rajoittavia suojaryhmiä sulfonamideille ovat: asyyliryhmät, jotka voivat olla substituomattomia tai substituoituja ainakin yhdellä (ja edullisesti vain yhdellä) aryyliryhmällä, jossa on 6—14 hiiliatomia (edullisimmin fenyyli), kuten esimerkiksi alemmat alifaattiset asyyli- tai aromaattiset asyyliryhmät, esimerkiksi;

- 30 alifaattiset alemmat asyyliryhmät, kuten esimerkiksi formyyl-, asetyyli-, fenyyliasetyyli-, difenyyliasetyyli-, propionyyli-, 3-fenyylipropionyyli-, butyryyli-, isobutyryyli-, valeryyli-, isovaleryyli- ja pivaloyyliryhmät; ja aromaattiset asyyliryhmät;

ryhmät, kuten esimerkiksi bentsoyyli-, 4-asetoksibentsoyyli-, 4-metoksibentsoyyli-, 3-metoksibentsoyyli-, 2-metoksibentsoyyli-, 4-metyylibentsoyyli-, 3-fluoribentsoyyli-, 4-fluoribentsoyyli-, 3-klooribentsoyyli-, 4-klooribentsoyyli-, 3,4-diklooribentsoyyli-, 3,4-difluoribentsoyyli-, 3,4-dimetyylibentsoyyli-, 4-nitrobentsoyyli-,
 5 4-aminobentsoyyli-, 4-asetamidobentsoyyli-, 4-fenyylibentsoyyli-, ja 1-naftoyyliryhmät. Näistä pidämme edullisina asetyyli-, fenyyliasetyyli-, bentsoyyli- ja isobutyryyliryhmiä, kaikkein edullisimpana fenyyliasetyyliryhmää.

Jos esillä olevan keksinnön mukainen yhdiste sisältää karboksyyliryhmän, se voi muodostaa estereitä. Esimerkkejä ryhmistä, joiden kanssa sellaiset yhdisteet voivat muodostaa estereitä, ovat edellä luetellut karboksia suojaavat ryhmät. Useimmissa tapauksissa pidämme edullisena yhdisteen annostelua vapaana happona; kuitenkin jos yhdiste annostellaan esterinä, pidämme edullisena, että esteriryhmä kuuluisi niiden joukkoon, jotka voidaan helposti irrottaa in vivo ja edullisimmin alifaattisia asyyliok-

10 sialkyyliiryhmiä, alkoksikarbonyylioksialkyyliiryhmiä, sykloalkyylikarbonyylioksialkyyliiryhmiä, ftalidyyliryhmiä ja (5-substituoituja 2-okso-1,3-dioksolen-4-yyli)metyyli-

15 liryhmiä.

Ne esillä olevan keksinnön mukaiset yhdisteet, jotka sisältävät karboksyyliryhmän, voivat muodostaa suoloja. Esimerkkejä sellaisista suoloista ovat: suolat alkalimetallin kanssa, kuten esimerkiksi natrium, kalium tai litium; suolat maa-alkaalimetallin kanssa, kuten esimerkiksi batrium tai kalsium; suolat toisen metallin kanssa, kuten esimerkiksi magnesium tai aluminium; ammoniumsuolat; orgaaniset emäksiset suolat, kuten esimerkiksi suola trietyyliamiinin, di-isopropyliamiinin, sykloheksyyliamiinin tai disykloheksyyliamiinin kanssa; ja suolat emäksisen aminohapon kanssa, kuten esimerkiksi lysiini tai arginiini. Myös, jos esillä olevan keksinnön mukainen yhdiste sisältää emäksisen ryhmän molekyyliassään, se voi muodostaa happoadditiosuoloja. Esimerkkejä sellaisista happoadditiosuoloista ovat: suolat mineraalihappojen, erityisesti hydrohalidihappojen (kuten esimerkiksi fluorivetyhapon, bromivetyhapon, jodivetyhapon tai kloorivetyhapon), suolahapon, hiilihapon, rikkihapon tai fosforihapon, kanssa; suolat alempien alkyyli-sulfonylihappojen, kuten esimerkiksi meta-

20

25

30

taanisulfonihapon, trifluorimetaanisulfonihapon tai etaanisulfonihapon, kanssa; suolat

aryylisulfonihapon, kuten esimerkiksi bentseenisulfonihapon tai p-tolueenisulfonihapon, kanssa; suolat orgaanisen karboksyylihapon, kuten esimerkiksi etikkahapon, fumaarihapon, viinihapon, oksaalihapon, maleiinihapon, omenahapon, meripihkahapon, bentsoenhapon, mantelihapon, askorbiinihapon, maitohapon, glukonihapon tai sitruunahapon, kanssa; ja suolat aminohappojen, kuten esimerkiksi glutamiinihapon tai asparagiinihapon, kanssa.

Esillä olevan keksinnön mukaisten yhdisteiden edullinen luokka ovat kaavan (I) mukaiset yhdisteet, joissa:

10

Y^1, Y^2 ja Y^4 ovat vetyatomi;

Y^3 on vetyatomi, halogeeniatomi, nitroryhmä, hydroksyyli ryhmä, aminoryhmä, alkyyliryhmä, jossa on 1—6 hiiliatomia, alkyylitioryhmä, jossa on 1—6 hiiliatomia, karboksyyli ryhmä, suojattu karboksyyli ryhmä tai kaavan $-(O)_p-B^1-T^1$ mukainen ryhmä,

jossa T^1 on karboksyyli ryhmä, suojattu karboksyyli ryhmä tai tetratsolyyli ryhmä, B^1 on alkyleeniryhmä, jossa on 1—3 hiiliatomia ja joka on substituoimaton tai on substituoitu ainakin yhdellä substituentilla α , joka määritellään myöhemmin ja p on 0 tai 1;

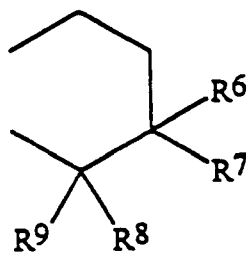
$R^{1'}$ on vetyatomi, karboksyyli ryhmä, suojattu karboksyyli ryhmä, alkyyliryhmä, jossa on 1—6 hiiliatomia, aryyli ryhmä, substituoitu aryyli ryhmä, aralkyyli ryhmä, substituoitu aralkyyli ryhmä tai kaavan $-B^2-COOH$ mukainen ryhmä, jossa T^2 on karboksyyli ryhmä, suojattu karboksyyli ryhmä tai tetratsolyyli ryhmä, B^2 on alkyleeniryhmä, jossa on 1—4 hiiliatomia ja joka on substituoimaton tai on substituoitu aminoryhmällä tai suojatulla aminoryhmällä;

$R^{2'}$ on vetyatomi, alkyyliryhmä, jossa on 1—6 hiiliatomia, aryyli ryhmä, substituoitu aryyli ryhmä, aralkyyli ryhmä tai substituoitu aralkyyli ryhmä;

tai

$R^{1'}$ ja $R^{2'}$ yhdessä ovat kaava (Id) mukainen ryhmä:

5



10

(Id)

[jossa R^6 on vetyatomi tai hydroksyyli-ryhmä;

R^7 on vetyatomi, karboksyyli-ryhmä, suojattu karboksyyli-ryhmä tai kaavan - B^3 - T^4 mukainen ryhmä, jossa T^4 on karboksyyli-ryhmä, suojattu karboksyyli-ryhmä tai tetratsolyyli-ryhmä ja B^3 on alkyleeni-ryhmä, jossa on 1—4 hiiliatomia ja joka on substituoimaton tai on substituoitu ainakin yhdellä substituentilla γ ;

20 R^9 on vetyatomi tai alkyylitioryhmä, jossa on 1—6 hiiliatomia;

kun R^9 on alkyylitioryhmä, R^7 ja R^8 yhdessä ovat laktoni-ryhmä;

tai

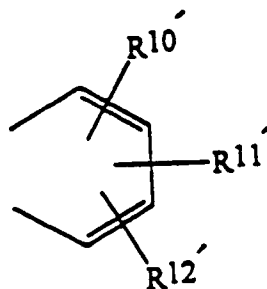
25 R^8 ja R^9 yhdessä ovat oksoryhmä];

tai

$R^{1'}$ ja $R^{2'}$ yhdessä ovat kaavan (Ie) mukainen ryhmä:

30

5



(Ie)

10 [jossa $R^{10'}$ on hydroksialkyyli-ryhmä, jossa on 1—6 hiiliatomia, hydroksyyli-ryhmä, karboksyyli-ryhmä, suojattu karboksyyli-ryhmä tai kaavan $-(O)_p-B^4-T^5$ mukainen ryhmä

15

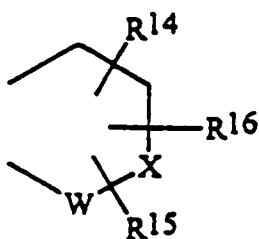
jossa T^5 on karboksyyli-ryhmä, suojattu karboksyyli-ryhmä tai tetratso-lyyli-ryhmä, B^4 on alkyleeni-ryhmä, jossa 1—4 hiiliatomia ja joka on substituoimaton tai on substituoitu ainakin yhdellä substituentilla γ ja p on kuten määriteltiin edellä];

tai

20

$R^{1'}$ ja $R^{2'}$ yhdessä ovat kaavan (Ic) mukainen ryhmä:

25



(Ic)

30

5 [jossa R^{14} on hydroksialkyyli-ryhmä, jossa on 1—6 hiiliatomia, hydroksyyli-ryhmä, karboksyyli-ryhmä, suojattu karboksyyli-ryhmä tai kaavan $-(O)_p B^4-T^5$ mukainen ryhmä, jossa T^5 , B^4 ja p ovat kuten määriteltiin edellä; R^{15} ja R^{16} ovat samanlaisia tai erilaisia ja kumpikin on vetyatomi, alkyyli-ryhmä, jossa on 1—6 hiiliatomia tai aryyli-ryhmä; ja Z on metyleeni-ryhmä, kaavan $>NH$ mukainen ryhmä tai kaavan $>N-$ mukainen ryhmä];

R^3 on vetyatomi tai amina suojaava ryhmä;

10 ja

mainitut substituentit α ovat hydroksyyli-ryhmiä, aryyli-ryhmiä ja aralkyyli-ryhmiä;

ja niiden farmaseuttisesti hyväksyttävät suolat ja esterit.

15

Vielä edullisempi esillä olevan keksinnön mukainen edullinen luokka ovat kaavan (I) mukaiset yhdisteet, joissa:

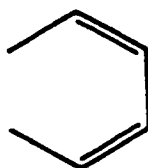
$R^{1'}$ on vetyatomi;

20

$R^{2'}$ on vetyatomi;

tai

25 $R^{1'}$ ja $R^{2'}$ yhdessä ovat kaavan (If) mukainen ryhmä:



(If)

30

R^3 on vetyatomi, aralkyyliiryhmä, aralkyyliiryhmä, joka on substituoitu ainakin yhdellä substituentilla ε , jotka määritellään myöhemmin tai aromaattinen asyyliiryhmä;

- 5 Y^1 on vetyatomi, alkyyliryhmä, jossa on 1—3 hiiliatomia tai kaavan $-E'-COOH$ mukainen ryhmä;

Y^2 on vetyatomi, alkyyliryhmä, jossa on 1—3 hiiliatomia, alkyylitioryhmä, jossa on 1—3 hiiliatomia tai kaavan $-E'-COOH$ mukainen ryhmä tai $-E'-Tet$, jossa Tet on tetratsolyyliryhmä;

Y^3 on kaavan $-E'-COOH$ mukainen ryhmä tai $-E'-Tet$ mukainen ryhmä, jossa Tet on kuten määriteltiin edellä;

- 15 Y^4 on vetyatomi, alkyyliryhmä, jossa on 1—3 hiiliatomia tai halogeeniatomi; ja

E' on suora sidos, alkyleeniryhmä, jossa on 1—3 hiiliatomia ja joka on substituoimaton tai on substituoitu ainakin yhdellä substituentilla γ , jotka määritellään myöhemmin tai oksialkyleeniryhmä, jossa on 1—3 hiiliatomia ja joka on substituoimaton tai on substituoitu ainakin yhdellä substituentilla γ , jotka määritellään myöhemmin;

ja niiden farmaseuttisesti hyväksyttävät suolat ja esterit.

Erityisen edullisia esillä olevan keksinnön mukaisten yhdisteiden luokkia ovat edellä mainitut yhdisteet, joissa mikä tahansa tai mitkä tahansa seuraavien kahden tai useamman rajoituksen yhdistelmät myös pätevät:

- (1) R^1 ja R^2 yhdessä ovat kaavan (If) mukainen ryhmä kuten esitettiin edellä.
- 30 (2) R^3 on aralkyyliiryhmä, aralkyyliiryhmä, jossa on yksi tai useampi substituentti β tai aromaattinen asyyliiryhmä.

(3) R^3 on aralkyyliiryhmä tai aralkyyliiryhmä, jossa on yksi tai useampi substituentti β .

5 (4) R^3 on bentsyyliiryhmä tai bentsyyliiryhmä, jossa on yksi tai useampi substituentti β .

(5) Y^1 on vetyatomi, kaavan $-E'-COOH$ mukainen ryhmä tai kaavan $-E'-Tet$ mukainen ryhmä, jossa E' ja Tet ovat kuten määriteltiin edellä.

10 (6) Y^1 on vetyatomi.

(7) Y^2 on vetyatomi, alkyylitiiryhmä, jossa on 1—6, edullisesti 1—3, hiiliatomia, kaavan $-E'-COOH$ mukainen ryhmä tai kaavan $-E'-Tet$ mukainen ryhmä, jossa E' ja Tet ovat kuten määriteltiin edellä.

15

(8) Y^2 on alkyylitiiryhmä, jossa on 1—6, edullisesti 1—3, hiiliatomia.

(9) Y^4 on alkyyliryhmä, jossa on 1—6, edullisesti 1—3, hiiliatomia tai halogeeniatomi.

20

(10) Y^4 on alkyyliryhmä, jossa on 1—6, edullisesti 1—3, hiiliatomia.

(11) E' on suora sidos, alkyleeniryhmä, jossa on 1—3 hiiliatomia, substituoitu alkyleeniryhmä, jossa on 1—3 hiiliatomia ja joka on substituoitu ainakin yhdellä substituentilla α kuten määriteltiin edellä, oksialkyleeniryhmä, jossa on 1—3 hiiliatomia tai substituoitu oksialkyleeniryhmä, jossa on 1—3 hiiliatomia ja joka on substituoitu ainakin yhdellä substituentilla α kuten määriteltiin edellä.

25

(12) E' on suora sidos, alkyleeniryhmä, jossa on 1—3 hiiliatomia, substituoitu alkyleeniryhmä, jossa on 1—3 hiiliatomia ja joka on substituoitu ainakin yhdellä substituentilla α kuten määriteltiin edellä tai oksialkyleeniryhmä, jossa on 1—3 hiiliatomia.

30

(13) E' on suora sidos, alkyleeniryhmä, jossa on 1—3 hiiliatomia, substituoitu alkyleeniryhmä, jossa on 1—3 hiiliatomia ja joka on substituoitu ainakin yhdellä substituentilla α' , jotka määritellään myöhemmin, oksialkyleeniryhmä, jossa on 1—3 hiiliatomia tai substituoitu oksialkyleeniryhmä, jossa on 1—3 hiiliatomia ja joka on substituoitu ainakin yhdellä substituentilla α' , jotka määritellään myöhemmin.

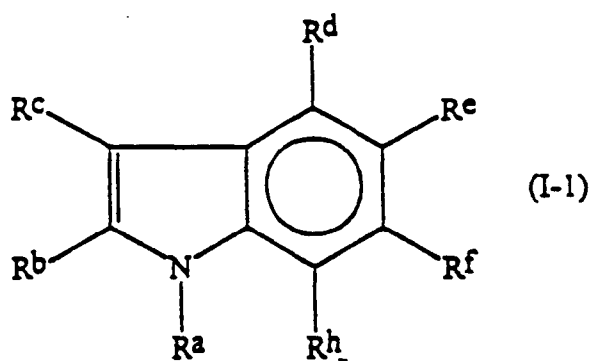
(14) E' on suora sidos, alkyleeniryhmä, jossa on 1—3 hiiliatomia, substituoitu alkyleeniryhmä, jossa on 1—3 hiiliatomia ja joka on substituoitu ainakin yhdellä substituentilla α' , jotka määritellään myöhemmin tai oksialkyleeniryhmä, jossa on 1—3 hiiliatomia.

Substituentit α' , joihin viitataan edellä olevissa kohdissa (13) ja (14), ovat aralkyyli-ryhmiä ja substituoituja aralkyyli-ryhmiä, jotka on substituoitu ainakin yhdellä substituentilla β kuten määriteltiin edellä.

15

Esimerkkejä esillä olevan keksinnön mukaisista erityisistä yhdisteistä ovat kaavan (I-1) avulla esitetyt indolijohdannaiset:

20



25

jossa kaikki substituenttiryhmät ovat kuten määritellään myöhemmin, ne, joita ei mainita, ovat vety:

30

- 1-1. $R^a = CH_3$; $R^f = CH_2COOH$;
 1-2. $R^a = Et$; $R^e = COOH$;
 1-3. $R^a = Et$; $R^f = CH_2COOH$;
 1-4. $R^a = Et$; $R^e = CH_2CH_2COOH$;
 1-5. $R^a = iBu$; $R^e = CH_2COOH$;
 1-6. $R^a = Bz$; $R^d = CH_2COOH$;
 1-7. $R^a = Bz$; $R^d = CH_2COOH$; $R^h = CH_3$;
 1-8. $R^a = Bz$; $R^d = CH_2COOH$; $R^h = SCH_3$;
 1-9. $R^a = Bz$; $R^e = CH_2COOH$;
 1-10. $R^a = Bz$; $R^f = CH_2COOH$;
 1-11. $R^a = Bz$; $R^f = CH_2COOH$; $R^h = CH_3$;
 1-12. $R^a = Bz$; $R^f = CH_2COOH$; $R^h = SCH_3$;
 1-13. $R^a = Bz$; $R^h = CH_2COOH$;
 1-14. $R^a = 2-ClBz$; $R^e = CH_2COOH$; $R^h = Et$;
 1-15. $R^a = 4-ClBz$; $R^f = CH_2COOH$;
 1-16. $R^a = Bz$; $R^f = CH_2COOH$; $R^h = Ph$;
 1-17. $R^a = 3-FBz$; $R^f = CH_2COOH$;
 1-18. $R^a = 4-FBz$; $R^f = CH_2COOH$; $R^h = SCH_3$;
 1-19. $R^a = 3-MeOBz$; $R^e = CH_2COOH$;
 1-20. $R^a = 4-MeOBz$; $R^e = CH_2COOH$; $R^h = SCH_3$;
 1-21. $R^a = 3,4-diMeOBz$; $R^f = CH_2COOH$;
 1-22. $R^a = Bz$; $R^f = CH(CH_3)COOH$;
 1-23. $R^a = Bz$; $R^d = CH(Bz)COOH$; $R^h = SCH_3$;
 1-24. $R^a = Bz$; $R^e = CH(Bz)COOH$;
 1-25. $R^a = Bz$; $R^d = Cl$; $R^f = CH(Bz)COOH$;
 1-26. $R^a = Bz$; $R^d = Cl$; $R^h = CH(Bz)COOH$;
 1-27. $R^a = Bz$; $R^e = CH(3-ClBz)COOH$; $R^h = SCH_3$;
 1-28. $R^a = Bz$; $R^d = CH_3$; $R^f = CH(4-FBz)COOH$;
 1-29. $R^a = Bz$; $R^d = Ph$; $R^e = CH(3-MeOBz)COOH$;
 1-30. $R^a = Bz$; $R^e = Cl$; $R^f = CH(3,4-diMeOBz)COOH$;
 1-31. $R^a = 3-ClBz$; $R^e = CH(3-ClBz)COOH$;
 1-32. $R^a = 3-ClBz$; $R^e = CH(3-FBz)COOH$; $R^h = SCH_3$;
 1-33. $R^a = 3-ClBz$; $R^e = CH(3,4-diMeOBz)COOH$;
 1-34. $R^a = 4-ClBz$; $R^f = CH(4-ClBz)COOH$; $R^h = SCH_3$;
 1-35. $R^a = 3-FBz$; $R^e = CH(3-ClBz)COOH$;
 1-36. $R^a = 3-FBz$; $R^f = CH(4-MeOBz)COOH$; $R^h = CH_3$;
 1-37. $R^a = 4-FBz$; $R^f = CH(4-FBz)COOH$; $R^h = SCH_3$;

- 1-38. $R^a = 4\text{-FBz}$; $R^f = \text{CH}(4\text{-MeOBz})\text{COOH}$;
 1-39. $R^a = 4\text{-MeOBz}$; $R^d = \text{CH}_3$; $R^e = \text{CH}(3\text{-ClBz})\text{COOH}$;
 1-40. $R^a = 4\text{-MeOBz}$; $R^d = \text{F}$; $R^e = \text{CH}(3\text{-FBz})\text{COOH}$;
 1-41. $R^a = 4\text{-MeOBz}$; $R^e = \text{CH}(3\text{-MeOBz})\text{COOH}$;
 1-42. $R^a = 3\text{-ClBz}$; $R^d = \text{CH}_3$; $R^f = \text{CH}(\text{Bz})\text{COOH}$;
 1-43. $R^a = 4\text{-ClBz}$; $R^f = \text{CH}(\text{Bz})\text{COOH}$;
 1-44. $R^a = 2\text{-FBz}$; $R^d = \text{CH}_3$; $R^e = \text{CH}(\text{Bz})\text{COOH}$;
 1-45. $R^a = 2\text{-FBz}$; $R^e = \text{CH}(\text{Bz})\text{COOH}$;
 1-46. $R^a = 3\text{-FBz}$; $R^f = \text{CH}(\text{Bz})\text{COOH}$;
 1-47. $R^a = 3\text{-FBz}$; $R^d = \text{CH}_3$; $R^f = \text{CH}(\text{Bz})\text{COOH}$;
 1-48. $R^a = 4\text{-FBz}$; $R^e = \text{CH}(\text{Bz})\text{COOH}$;
 1-49. $R^a = 4\text{-MeOBz}$; $R^f = \text{CH}(\text{Bz})\text{COOH}$;
 1-50. $R^a = 4\text{-MeOBz}$; $R^f = \text{CH}(\text{Bz})\text{COOH}$; $R^h = \text{SCH}_3$;
 1-51. $R^a = 3,4\text{-diMeOBz}$; $R^e = \text{CH}(\text{Bz})\text{COOH}$;
 1-52. $R^a = 3,4\text{-diMeOBz}$; $R^d = \text{CH}_3$; $R^e = \text{CH}(\text{Bz})\text{COOH}$;
 1-53. $R^a = 3,4\text{-diMeOBz}$; $R^f = \text{CH}(\text{Bz})\text{COOH}$;
 1-54. $R^a = 3,4\text{-diMeOBz}$; $R^d = \text{CH}_3$; $R^f = \text{CH}(\text{Bz})\text{COOH}$;
 $R^h = \text{SCH}_3$;
 1-55. $R^a = 4\text{-NH}_2\text{Bz}$; $R^f = \text{CH}(\text{Bz})\text{COOH}$; $R^h = \text{SCH}_3$;
 1-56. $R^a = \text{Bz}$; $R^f = \text{CH}(2\text{-PhEt})\text{COOH}$; $R^h = \text{SCH}_3$;
 1-57. $R^a = \text{Bz}$; $R^f = \text{CH}_2\text{CH}_2\text{COOH}$;
 1-58. $R^a = 2\text{-ClBz}$; $R^e = \text{CH}_2\text{CH}_2\text{COOH}$; $R^h = \text{SCH}_3$;
 1-59. $R^a = 3\text{-ClBz}$; $R^f = \text{CH}_2\text{CH}_2\text{COOH}$;
 1-60. $R^a = 4\text{-ClBz}$; $R^f = \text{CH}_2\text{CH}_2\text{COOH}$; $R^e = \text{CH}_3$;
 1-61. $R^a = 2\text{-FBz}$; $R^f = \text{CH}_2\text{CH}_2\text{COOH}$;
 1-62. $R^a = 4\text{-FBz}$; $R^e = \text{CH}_2\text{CH}_2\text{COOH}$; $R^h = \text{SCH}_3$;
 1-63. $R^a = 2\text{-MeOBz}$; $R^e = \text{CH}_2\text{CH}_2\text{COOH}$;
 1-64. $R^a = 4\text{-MeOBz}$; $R^d = \text{CH}_3$; $R^f = \text{CH}_2\text{CH}_2\text{COOH}$; $R^h = \text{SCH}_3$;
 1-65. $R^a = 3,4\text{-diMeOBz}$; $R^e = \text{CH}_2\text{CH}_2\text{COOH}$; $R^h = \text{Pr}$;
 1-66. $R^a = 4\text{-NH}_2\text{Bz}$; $R^e = \text{CH}_2\text{CH}_2\text{COOH}$;
 1-67. $R^a = \text{Bz}$; $R^e = \text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{COOH}$;
 1-68. $R^a = \text{Bz}$; $R^b = \text{CH}_3$; $R^e = \text{CH}_2\text{COOH}$; $R^h = \text{SCH}_3$;
 1-69. $R^a = \text{Bz}$; $R^b = \text{CH}_3$; $R^d = \text{CH}_3$; $R^e = \text{CH}(3\text{-MeOBz})\text{COOH}$;
 1-70. $R^a = \text{Bz}$; $R^b = \text{CH}_3$; $R^f = \text{CH}(2\text{-PhEt})\text{COOH}$;
 1-71. $R^a = \text{Bz}$; $R^b = \text{Ph}$; $R^e = \text{CH}_2\text{COOH}$; $R^h = \text{SCH}_3$;
 1-72. $R^a = \text{Bz}$; $R^b = \text{Ph}$; $R^d = \text{CH}_3$; $R^e = \text{CH}(3\text{-MeOBz})\text{COOH}$;
 1-73. $R^a = \text{Bz}$; $R^b = \text{Ph}$; $R^f = \text{CH}(2\text{-PhEt})\text{COOH}$;

- 1-74. $R^a = \text{Bz}$; $R^c = \text{Ph}$; $R^e = \text{CH}_2\text{COOH}$; $R^h = \text{SCH}_3$;
- 1-75. $R^a = \text{Bz}$; $R^c = \text{Ph}$; $R^d = \text{CH}_3$; $R^e = \text{CH}(3\text{-MeOBz})\text{COOH}$;
- 1-76. $R^a = \text{Bz}$; $R^c = \text{Ph}$; $R^f = \text{CH}(2\text{-PhEt})\text{COOH}$;
- 1-77. $R^a = 4\text{-FBz}$; $R^c = \text{Bz}$; $R^f = \text{CH}_2\text{COOH}$; $R^h = \text{SCH}_3$;
- 1-78. $R^a = 3\text{-MeOBz}$; $R^c = \text{Bz}$; $R^d = \text{CH}_3$; $R^e = \text{CH}_2\text{COOH}$;
- 1-79. $R^a = 4\text{-ClBz}$; $R^c = \text{Bz}$; $R^e = \text{CH}(3\text{-MeOBz})\text{COOH}$;
 $R^h = \text{CH}_3$;
- 1-80. $R^a = 4\text{-FBz}$; $R^b = \text{CH}_3$; $R^c = \text{Ph}$; $R^f = \text{CH}_2\text{COOH}$;
- 1-81. $R^a = \text{Bz}$; $R^b = \text{CH}_3$; $R^c = \text{Ph}$; $R^e = \text{CH}(\text{Bz})\text{COOH}$;
 $R^h = \text{SCH}_3$;
- 1-82. $R^a = 3\text{-ClBz}$; $R^b = \text{CH}_3$; $R^c = \text{Ph}$; $R^e = \text{CH}(3\text{-FBz})\text{COOH}$;
- 1-83. $R^a = \text{Bz}$; $R^b = \text{CH}_3$; $R^c = \text{Ph}$; $R^e = \text{CH}(2\text{-PhEt})\text{COOH}$;
 $R^h = \text{CH}_3$;
- 1-84. $R^a = \text{Bz}$; $R^b = \text{CH}_3$; $R^c = \text{Ph}$; $R^f = \text{CH}_2\text{CH}_2\text{COOH}$;
- 1-85. $R^a = \text{Bz}$; $R^b = \text{CH}_3$; $R^c = \text{Bz}$; $R^e = \text{CH}_2\text{COOH}$;
 $R^h = \text{SCH}_3$;
- 1-86. $R^a = \text{Bz}$; $R^b = \text{CH}_3$; $R^c = \text{Bz}$; $R^e = \text{CH}(3\text{-MeOBz})\text{COOH}$;
- 1-87. $R^a = 3\text{-FBz}$; $R^b = \text{CH}_3$; $R^c = \text{Bz}$;
 $R^e = \text{CH}(3\text{-ClBz})\text{COOH}$;
- 1-88. $R^a = 4\text{-NH}_2\text{Bz}$; $R^b = \text{CH}_3$; $R^c = \text{Bz}$; $R^d = \text{CH}_3$;
 $R^f = \text{CH}(\text{Bz})\text{COOH}$;
- 1-89. $R^a = 4\text{-FBz}$; $R^b = \text{CH}_3$; $R^c = 2\text{-PhEt}$; $R^d = \text{CH}_3$;
 $R^f = \text{CH}_2\text{COOH}$;
- 1-90. $R^a = \text{Bz}$; $R^b = \text{CH}_3$; $R^c = 2\text{-PhEt}$;
 $R^e = \text{CH}(3\text{-MeOBz})\text{COOH}$; $R^h = \text{SCH}_3$;
- 1-91. $R^a = 4\text{-FBz}$; $R^b = \text{CH}_3$; $R^c = 2\text{-PhEt}$;
 $R^e = \text{CH}(3\text{-MeOBz})\text{COOH}$;
- 1-92. $R^a = 4\text{-ClBz}$; $R^b = \text{CH}_3$; $R^c = 2\text{-PhEt}$;
 $R^f = \text{CH}(\text{Bz})\text{COOH}$;
- 1-93. $R^a = 4\text{-ClBz}$; $R^b = \text{Ph}$; $R^c = 2\text{-PhEt}$; $R^f = \text{CH}_2\text{COOH}$;
- 1-94. $R^a = 3\text{-ClBz}$; $R^b = \text{Ph}$; $R^c = 2\text{-PhEt}$;
 $R^e = \text{CH}(3\text{-FBz})\text{COOH}$;
- 1-95. $R^a = 3,4\text{-diMeOBz}$; $R^b = \text{Ph}$; $R^c = 2\text{-PhEt}$;
 $R^f = \text{CH}(\text{Bz})\text{COOH}$; $R^h = \text{CH}_3$;
- 1-96. $R^a = 4\text{-ClBz}$; $R^b = \text{Ph}$; $R^c = \text{Pr}$; $R^f = \text{CH}_2\text{COOH}$;
 $R^h = \text{CH}_3$;
- 1-97. $R^a = \text{Bz}$; $R^b = \text{Ph}$; $R^c = \text{Pr}$; $R^e = \text{CH}(\text{Bz})\text{COOH}$;
 $R^h = \text{SCH}_3$;

- 1-98. $R^a = 3\text{-ClBz}$; $R^b = \text{Ph}$; $R^c = \text{Pr}$; $R^e = \text{CH}(3\text{-FBz})\text{COOH}$;
 1-99. $R^a = 4\text{-ClBz}$; $R^b = \text{Et}$; $R^c = \text{Pr}$; $R^d = \text{SCH}_3$;
 $R^f = \text{CH}_2\text{COOH}$;
 1-100. $R^a = \text{Bz}$; $R^b = \text{Et}$; $R^c = \text{Pr}$; $R^e = \text{CH}(\text{Bz})\text{COOH}$;
 $R^h = \text{Ph}$
 1-101. $R^a = 3\text{-ClBz}$; $R^b = \text{Et}$; $R^c = \text{Pr}$;
 $R^e = \text{CH}(3\text{-FBz})\text{COOH}$; $R^h = \text{SCH}_3$;
 1-102. $R^a = 4\text{-FBz}$; $R^b = \text{Bz}$; $R^c = 2\text{-PhEt}$; $R^f = \text{CH}_2\text{COOH}$;
 $R^h = \text{Et}$;
 1-103. $R^a = \text{Bz}$; $R^b = \text{Bz}$; $R^c = 2\text{-PhEt}$;
 $R^e = \text{CH}(3\text{-MeOBz})\text{COOH}$;
 1-104. $R^a = 3\text{-FBz}$; $R^b = \text{Bz}$; $R^c = 2\text{-PhEt}$;
 $R^e = \text{CH}(3\text{-ClBz})\text{COOH}$;
 1-105. $R^a = \text{Bz}$; $R^b = 4\text{-FBz}$; $R^c = 2\text{-PhEt}$; $R^e = \text{CH}_2\text{COOH}$;
 1-106. $R^a = \text{Bz}$; $R^b = \text{Bz}$; $R^c = 2\text{-PhEt}$;
 $R^e = \text{CH}(3\text{-MeOBz})\text{COOH}$; $R^h = \text{CH}_3$;
 1-107. $R^a = 3\text{-FBz}$; $R^b = \text{Bz}$; $R^c = 3\text{-FPhEt}$;
 $R^e = \text{CH}(3\text{-ClBz})\text{COOH}$;
 1-108. $R^a = \text{Bz}$; $R^b = 4\text{-FBz}$; $R^c = \text{Bz}$; $R^e = \text{CH}_2\text{COOH}$;
 $R^h = \text{SCH}_3$;
 1-109. $R^a = \text{Bz}$; $R^b = \text{Bz}$; $R^c = \text{Bz}$; $R^e = \text{CH}(3\text{-MeOBz})\text{COOH}$;
 1-110. $R^a = 3\text{-ClBz}$; $R^b = 3\text{-MeOBz}$; $R^c = \text{Bz}$;
 $R^e = \text{CH}(3\text{-FBz})\text{COOH}$;
 1-111. $R^a = 4\text{-FBz}$; $R^f = \text{CH}_2\text{COOH}$; $R^h = \text{SCH}_3$;
 1-112. $R^a = \text{Bz}$; $R^d = \text{CH}_3$; $R^f = \text{CH}(4\text{-FBz})\text{COOH}$;
 1-113. $R^a = 3\text{-ClBz}$; $R^e = \text{CH}(3\text{-FBz})\text{COOH}$;
 1-114. $R^a = 4\text{-MeOBz}$; $R^e = \text{CH}(3\text{-ClBz})\text{COOH}$;
 1-115. $R^a = \text{Bz}$; $R^f = \text{CH}(2\text{-PhEt})\text{COOH}$; $R^h = \text{CH}_3$;
 1-116. $R^a = 4\text{-ClBz}$; $R^f = \text{CH}_2\text{CH}_2\text{COOH}$; $R^h = \text{F}$;
 1-117. $R^a = 4\text{-FBz}$; $R^f = \text{CH}_2\text{COOCH}_2\text{OCOC}(\text{CH}_3)_3$; $R^h = \text{SCH}_3$;
 1-118. $R^a = \text{Bz}$; $R^f = \text{CH}(4\text{-FBz})\text{COOCH}_2\text{OCOC}(\text{CH}_3)_3$;
 1-119. $R^a = 3\text{-ClBz}$; $R^d = \text{CH}_3$;
 $R^e = \text{CH}(3\text{-FBz})\text{COOCH}_2\text{OCOC}(\text{CH}_3)_3$;
 1-120. $R^a = 4\text{-MeOBz}$; $R^e = \text{CH}(3\text{-ClBz})\text{COOCH}_2\text{OCOC}(\text{CH}_3)_3$;
 1-121. $R^a = \text{Bz}$; $R^f = \text{CH}(2\text{-PhEt})\text{COOCH}_2\text{OCOC}(\text{CH}_3)_3$;
 $R^h = \text{SCH}_3$;
 1-122. $R^a = 4\text{-ClBz}$; $R^f = \text{CH}_2\text{CH}_2\text{COOCH}_2\text{OCOC}(\text{CH}_3)_3$;

- 1-123. $R^a = 3\text{-ClBz}$; $R^f = \text{CH}_2\text{COOCH}_3$; $R^h = \text{SCH}_3$;
 1-124. $R^a = \text{Bz}$; $R^f = \text{CH}(4\text{-FBz})\text{COOCH}_3$;
 1-125. $R^a = 3\text{-FBz}$; $R^d = \text{CH}_3$; $R^f = \text{CH}(4\text{-FBz})\text{COOCH}_3$;
 1-126. $R^a = \text{Bz}$; $R^f = \text{CH}(2\text{-PhEt})\text{COOCH}_3$;
 1-127. $R^a = 3\text{-ClBz}$; $R^f = \text{CH}_2\text{COOEt}$;
 1-128. $R^a = 3\text{-ClBz}$; $R^f = \text{CH}_2\text{COOEt}$; $R^h = \text{SCH}_3$;
 1-129. $R^a = 3\text{-ClBz}$; $R^e = \text{CH}(3\text{-FBz})\text{COOEt}$;
 1-130. $R^a = 3\text{-FBz}$; $R^f = \text{CH}(4\text{-FBz})\text{COOEt}$;
 1-131. $R^a = \text{Bz}$; $R^d = \text{CH}_3$; $R^f = \text{CH}(2\text{-PhEt})\text{COOEt}$;
 1-132. $R^a = \text{Bz}$; $R^f = \text{CH}(2\text{-PhEt})\text{COOEt}$;
 1-133. $R^a = 3\text{-ClBz}$; $R^f = \text{CH}_2\text{COOCH}_2\text{CH}_2\text{OCOCH}_3$;
 1-134. $R^a = 3\text{-ClBz}$; $R^f = \text{CH}_2\text{COOCH}_2\text{CH}_2\text{OCOCH}_3$; $R^h = \text{SCH}_3$;
 1-135. $R^a = 3\text{-ClBz}$; $R^e = \text{CH}(3\text{-FBz})\text{COOCH}_2\text{CH}_2\text{OCOCH}_3$;
 1-136. $R^a = 4\text{-MeOBz}$; $R^e = \text{CH}(3\text{-ClBz})\text{COOCH}_2\text{CH}_2\text{OCOCH}_3$;
 $R^h = \text{CH}_3$;
 1-137. $R^a = 3\text{-ClBz}$; $R^f = \text{CH}_2\text{COOCH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$;
 1-138. $R^a = 3\text{-ClBz}$; $R^f = \text{CH}_2\text{COOCH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$; $R^h = \text{SCH}_3$;
 1-139. $R^a = 3\text{-ClBz}$; $R^e = \text{CH}(3\text{-FBz})\text{COOCH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$;
 1-140. $R^a = 4\text{-MeOBz}$; $R^e = \text{CH}(3\text{-ClBz})\text{COOCH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$;
 1-141. $R^a = 3\text{-ClBz}$; $R^f = \text{CH}_2\text{CONHCH}_3$;
 1-142. $R^a = \text{Bz}$; $R^f = \text{CH}(4\text{-FBz})\text{CONHCH}_3$;
 1-143. $R^a = \text{Bz}$; $R^f = \text{CH}(4\text{-FBz})\text{CONHCH}_3$; $R^h = \text{SCH}_3$;
 1-144. $R^a = 3\text{-FBz}$; $R^f = \text{CH}(4\text{-FBz})\text{CONHCH}_3$;
 1-145. $R^a = \text{Bz}$; $R^f = \text{CH}(2\text{-PhEt})\text{CONHCH}_3$;
 1-146. $R^a = 3\text{-ClBz}$; $R^f = \text{CH}_2\text{CONHCH}_2\text{CH}_2\text{OH}$;
 1-147. $R^a = \text{Bz}$; $R^f = \text{CH}(4\text{-FBz})\text{CONHCH}_2\text{CH}_2\text{OH}$;
 1-148. $R^a = \text{Bz}$; $R^f = \text{CH}(4\text{-FBz})\text{CONHCH}_2\text{CH}_2\text{OH}$; $R^h = \text{CH}_3$;
 1-149. $R^a = 4\text{-MeOBz}$; $R^e = \text{CH}(3\text{-ClBz})\text{CONHCH}_2\text{CH}_2\text{OH}$;
 1-150. $R^a = 4\text{-ClBz}$; $R^f = \text{CH}_2\text{CH}_2\text{CONHCH}_2\text{CH}_2\text{OH}$;
 1-151. $R^a = 3\text{-ClBz}$; $R^f = \text{CH}_2\text{CONHCH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$;
 1-152. $R^a = 3\text{-ClBz}$; $R^f = \text{CH}_2\text{CONHCH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$; $R^h = \text{CH}_3$;
 1-153. $R^a = \text{Bz}$; $R^f = \text{CH}(4\text{-FBz})\text{CONHCH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$;
 1-154. $R^a = 4\text{-MeOBz}$; $R^e = \text{CH}(3\text{-ClBz})\text{CONHCH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$;
 1-155. $R^a = 4\text{-ClBz}$; $R^f = \text{CH}_2\text{CH}_2\text{CONHCH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$;
 1-156. $R^a = \text{Bz}$; $R^b = \text{CH}_3$; $R^f = \text{OCH}_2\text{COOH}$; $R^h = \text{SCH}_3$;
 1-157. $R^a = 3\text{-FBz}$; $R^b = \text{CH}_3$; $R^d = \text{CH}_3$; $R^f = \text{OCH}_2\text{COOH}$;
 1-158. $R^a = 3,4\text{-diMeOBz}$; $R^b = \text{CH}_3$; $R^f = \text{OCH}_2\text{COOH}$;

- 1-159. $R^a = \text{Bz}$; $R^b = \text{CH}_3$; $R^f = \text{OCH}(4\text{-FBz})\text{COOH}$; $R^h = \text{SCH}_3$;
 1-160. $R^a = 3\text{-ClBz}$; $R^b = \text{CH}_3$; $R^e = \text{OCH}(3,4\text{-diMeOBz})\text{COOH}$;
 1-161. $R^a = 4\text{-MeOBz}$; $R^b = \text{CH}_3$; $R^e = \text{OCH}(3\text{-ClBz})\text{COOH}$;
 1-162. $R^a = 2\text{-FBz}$; $R^b = \text{CH}_3$; $R^e = \text{OCH}(\text{Bz})\text{COOH}$; $R^h = \text{CH}_3$;
 1-163. $R^a = 2\text{-FBz}$; $R^b = \text{CH}_3$;
 $R^e = \text{OCH}(\text{Bz})\text{COOCH}_2\text{OCOC}(\text{CH}_3)_3$; $R^h = \text{CH}_3$;
 1-164. $R^a = \text{Bz}$; $R^b = \text{CH}_3$;
 $R^f = \text{OCH}(4\text{-FBz})\text{COOCH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$; $R^h = \text{SCH}_3$;
 1-165. $R^a = \text{Bz}$; $R^b = \text{CH}_3$; $R^f = \text{OCH}_2\text{CH}_2\text{COOH}$; $R^h = \text{SCH}_3$;
 1-166. $R^a = 3\text{-FBz}$; $R^b = \text{CH}_3$; $R^d = \text{CH}_3$; $R^f = \text{OCH}_2\text{CH}_2\text{COOH}$;
 1-167. $R^a = 3,4\text{-diMeOBz}$; $R^b = \text{CH}_3$; $R^f = \text{OCH}_2\text{CH}_2\text{COOH}$;
 1-168. $R^a = \text{Bz}$; $R^b = \text{CH}_3$; $R^f = \text{OCH}_2\text{CH}(4\text{-FBz})\text{COOH}$;
 $R^h = \text{SCH}_3$;
 1-169. $R^a = 3\text{-ClBz}$; $R^b = \text{CH}_3$;
 $R^e = \text{OCH}_2\text{CH}(3,4\text{-diMeOBz})\text{COOH}$;
 1-170. $R^a = 4\text{-MeOBz}$; $R^b = \text{CH}_3$; $R^e = \text{OCH}_2\text{CH}(3\text{-ClBz})\text{COOH}$;
 1-171. $R^a = 2\text{-FBz}$; $R^b = \text{CH}_3$;
 $R^e = \text{OCH}_2\text{CH}(\text{Bz})\text{COOCH}_2\text{OCOC}(\text{CH}_3)_3$; $R^h = \text{CH}_3$;
 1-172. $R^a = 2\text{-FBz}$; $R^b = \text{CH}_3$;
 $R^e = \text{OCH}_2\text{CH}(\text{Bz})\text{COOCH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$; $R^h = \text{SCH}_3$;
 1-173. $R^a = \text{COPh}$; $R^f = \text{CH}(\text{Bz})\text{COOH}$; $R^h = \text{SCH}_3$;
 1-174. $R^a = \text{COPh}$; $R^f = \text{CH}_2\text{COOH}$;
 1-175. $R^a = \text{CO}(2\text{-Cl-Ph})$; $R^e = \text{CH}(3\text{-MeOBz})\text{COOH}$; $R^h = \text{SCH}_3$;
 1-176. $R^a = \text{CO}(3\text{-Cl-Ph})$; $R^f = \text{CH}_2\text{COOH}$;
 1-177. $R^a = \text{CO}(4\text{-Cl-Ph})$; $R^f = \text{CH}_2\text{COOH}$; $R^e = \text{CH}_3$;
 1-178. $R^a = \text{CO}(2\text{-F-Ph})$; $R^f = \text{CH}(3\text{-F-Ph})\text{COOH}$;
 1-179. $R^a = \text{CO}(4\text{-F-Ph})$; $R^e = \text{CH}_2\text{COOH}$; $R^h = \text{SCH}_3$;
 1-180. $R^a = \text{CO}(2\text{-MeO-Ph})$; $R^e = \text{CH}(4\text{-FBz})\text{COOH}$;
 1-181. $R^a = \text{CO}(4\text{-MeO-Ph})$; $R^d = \text{CH}_3$; $R^f = \text{CH}_2\text{COOH}$;
 $R^h = \text{SCH}_3$;
 1-182. $R^a = \text{CO}(3,4\text{-MeO-Ph})$; $R^e = \text{CH}(3\text{-ClBz})\text{COOH}$; $R^h = \text{Pr}$;
 1-183. $R^a = \text{CO}(4\text{-NH}_2\text{-Ph})$; $R^e = \text{CH}_2\text{COOH}$;
 1-184. $R^a = \text{CO}(4\text{-F-Ph})$; $R^e = \text{CH}_2\text{COOCH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$;
 $R^h = \text{SCH}_3$;
 1-185. $R^a = \text{CO}(4\text{-F-Ph})$; $R^e = \text{CH}(\text{Bz})\text{COOCH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$;
 $R^h = \text{SCH}_3$;
 1-186. $R^a = \text{CO}(2\text{-MeO-Ph})$; $R^e = \text{CH}(\text{Bz})\text{COOCH}_2\text{OCOC}(\text{CH}_3)_3$;

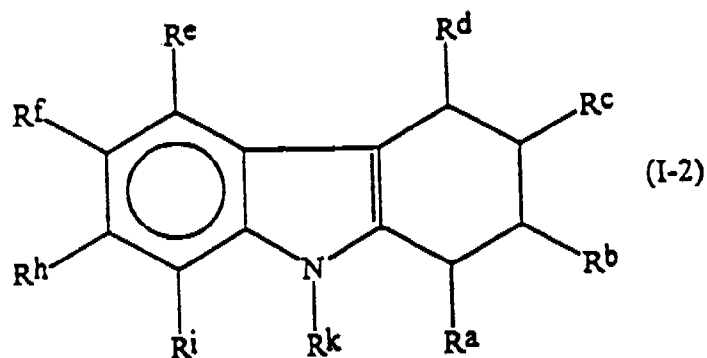
- 1-187. $R^a = \text{COCH}_3$; $R^f = \text{CH}(\text{Bz})\text{COOH}$; $R^h = \text{SCH}_3$;
 1-188. $R^a = \text{COCH}_3$; $R^f = \text{CH}_2\text{COOH}$;
 1-189. $R^a = \text{COCH}(\text{CH}_3)_2$; $R^e = \text{CH}_2\text{COOH}$;
 1-190. $R^a = \text{COCH}(\text{CH}_3)_2$; $R^f = \text{CH}(\text{Bz})\text{COOH}$; $R^h = \text{SCH}_3$;
 1-191. $R^a = \text{COCH}(\text{CH}_3)_2$; $R^e = \text{CH}(\text{Bz})\text{COOCH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$;
 $R^h = \text{SCH}_3$;
 1-192. $R^a = \text{COCH}(\text{CH}_3)_2$; $R^e = \text{CH}(\text{Bz})\text{COOCH}_2\text{OCOC}(\text{CH}_3)_3$;
 1-193. $R^a = \text{COCHEt}$; $R^e = \text{CH}_2\text{COOH}$;
 1-194. $R^a = \text{COCHEt}$; $R^e = \text{CH}(\text{Bz})\text{COOH}$;
 1-195. $R^a = \text{COCHCH}_2(\text{CH}_3)_2$; $R^e = \text{CH}_2\text{COOH}$;
 1-196. $R^a = \text{COCHCH}_2(\text{CH}_3)_2$; $R^f = \text{CH}(\text{Bz})\text{COOH}$; $R^h = \text{SCH}_3$;
 1-197. $R^a = \text{COCHCH}_2(\text{CH}_3)_2$; $R^e = \text{CH}_2\text{COOCH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$;
 $R^h = \text{SCH}_3$;
 1-198. $R^a = \text{COCHCH}_2(\text{CH}_3)_2$; $R^e = \text{CH}(\text{Bz})\text{COOCH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$;
 $R^h = \text{SCH}_3$;
 1-199. $R^a = \text{COCHCH}_2(\text{CH}_3)_2$; $R^e = \text{CH}(\text{Bz})\text{COOCH}_2\text{OCOC}(\text{CH}_3)_3$;
 1-200. $R^a = \text{COCHCH}_2(\text{CH}_3)_2$; $R^e = \text{CH}(\text{Bz})\text{COOCH}_2\text{OCOC}(\text{CH}_3)_3$;
 $R^h = \text{SCH}_3$;
 1-201. $R^a = \text{Bz}$; $R^e = \text{CH}_2\text{Tet}$;
 1-202. $R^a = \text{Bz}$; $R^f = \text{CH}_2\text{Tet}$;
 1-203. $R^a = \text{Bz}$; $R^f = \text{CH}_2\text{CH}_2\text{Tet}$;
 1-204. $R^a = 4\text{-FBz}$; $R^f = \text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Tet}$;
 1-205. $R^a = \text{Bz}$; $R^e = \text{CH}_2\text{CH}_2\text{Tet}$;
 1-206. $R^a = \text{Bz}$; $R^d = \text{Tet}$;
 1-207. $R^a = (3\text{-MeO})\text{PhCH}_2$; $R^h = \text{Tet}$;
 1-208. $R^a = \text{Bz}$; $R^d = \text{CH}_2\text{Tet}$;
 1-209. $R^a = \text{Bz}$; $R^h = \text{CH}_2\text{Tet}$;
 1-210. $R^a = (4\text{-F})\text{PhCH}_2$; $R^d = \text{SO}_2\text{NHCOCH}_3$;
 1-211. $R^a = \text{Bz}$; $R^e = \text{SO}_2\text{NHCOCH}_3$;
 1-212. $R^a = \text{Bz}$; $R^f = \text{SO}_2\text{NHCOCH}_3$;
 1-213. $R^a = (4\text{-NO}_2)\text{PhCH}_2$; $R^h = \text{SO}_2\text{NHCOCH}_3$;
 1-214. $R^a = \text{Bz}$; $R^d = \text{SO}_2\text{NHCOCH}_2\text{CH}_3$;
 1-215. $R^a = \text{Bz}$; $R^e = \text{SO}_2\text{NHCOCH}_2\text{CH}_3$;
 1-216. $R^a = \text{Bz}$; $R^f = \text{SO}_2\text{NHCOCH}_2\text{CH}_3$;
 1-217. $R^a = \text{Bz}$; $R^h = \text{SO}_2\text{NHCOCH}_2\text{CH}_3$;
 1-218. $R^a = \text{Bz}$; $R^d = \text{SO}_2\text{NHCOCH}_2\text{Ph}$;
 1-219. $R^a = (4\text{-Cl})\text{PhCH}_2$; $R^e = \text{SO}_2\text{NHCOCH}_2\text{Ph}$;

- 1-220. $R^a = \text{Bz}$; $R^f = \text{SO}_2\text{NHCOCH}_2\text{Ph}$;
 1-221. $R^a = \text{Bz}$; $R^h = \text{SO}_2\text{NHCOCH}_2\text{Ph}$;
 1-222. $R^a = \text{Bz}$; $R^d = \text{CH}_2\text{SO}_2\text{NHCOCH}_3$;
 5 1-223. $R^a = \text{Bz}$; $R^e = \text{CH}_2\text{SO}_2\text{NHCOCH}_3$;
 1-224. $R^a = 4-(\text{CF}_3)\text{PhCH}_2$; $R^f = \text{CH}_2\text{SO}_2\text{NHCOCH}_3$;
 1-225. $R^a = \text{Bz}$; $R^h = \text{CH}_2\text{SO}_2\text{NHCOCH}_3$;
 1-226. $R^a = \text{Bz}$; $R^d = \text{CH}_2\text{SO}_2\text{NHCOCH}_2\text{CH}_3$;
 1-227. $R^a = \text{Bz}$; $R^e = \text{CH}_2\text{SO}_2\text{NHCOCH}_2\text{CH}_3$;
 1-228. $R^a = \text{Bz}$; $R^f = \text{CH}_2\text{SO}_2\text{NHCOCH}_2\text{CH}_3$;
 10 1-229. $R^a = (4\text{-MeO})\text{PhCH}_2$; $R^h = \text{CH}_2\text{SO}_2\text{NHCOCH}_2\text{CH}_3$;
 1-230. $R^a = \text{Bz}$; $R^d = \text{CH}_2\text{SO}_2\text{NHCOCH}_2\text{Ph}$;
 1-231. $R^a = \text{Bz}$; $R^e = \text{CH}_2\text{SO}_2\text{NHCOCH}_2\text{Ph}$;
 1-232. $R^a = \text{Bz}$; $R^f = \text{CH}_2\text{SO}_2\text{NHCOCH}_2\text{Ph}$;
 1-233. $R^a = \text{Bz}$; $R^h = \text{CH}_2\text{SO}_2\text{NHCOCH}_2\text{Ph}$;
 1-234. $R^a = \text{Bz}$; $R^d = \text{Tet}$;
 15 1-235. $R^a = 4-(\text{MeO}_2\text{C})\text{Bz}$;
 1-236. $R^a = 4-(\text{HOOC})\text{Bz}$;
 1-237. $R^a = 4\text{-Tet-Bz}$;
 1-238. $R^a = 4\text{-Ph-Bz}$; $R^d = \text{CN}$;
 1-239. $R^a = 4\text{-Ph-Bz}$; $R^d = \text{CH}_2\text{COOH}$;
 1-240. $R^a = \text{Bz}$; $R^b = \text{Me}$; $R^c = \text{Me}$; $R^f = \text{CH}_2\text{COOH}$;
 20 1-241. $R^a = \text{Bz}$; $R^b = \text{Me}$; $R^c = \text{Me}$; $R^f = \text{CH}_2\text{Tet}$.

Näistä edullisia ovat nrot 1—12, 1—23, 1—33, 1—34, 1—37, 1—51, 1—54, 1—68,
 1—71, 1—74, 1—77, 1—81, 1—93, 1—99, 1—111, 1—117, 1—123, 1—134,
 25 1—138, 1—148, 1—159, 1—168, 1—173, 1—197, 1—202, 1—208, 1—212, 1—219,
 1—223, 1—239 ja 1—241 ja edullisimmat ovat nrot 1—12, 1—34, 1—37, 1—77,
 1—93, 1—202, 1—208, 1—219 ja 1—239.

Lisäesimerkkejä esillä olevan keksinnön mukaisista erityisistä yhdisteistä ovat kaavan
 30 (I-2) avulla esitetyt tetrahydrokarbatsolijohdannaiset:

5



10

joissa kaikki substituenttiryhmät ovat kuten määritellään myöhemmin, ne, joita ei mainita, ovat vety:

- 2-1. $R^b = \text{CH}_2\text{COOH}$; $R^k = \text{CH}_3$;
- 2-2. $R^c = \text{COOH}$; $R^k = \text{Et}$;
- 2-3. $R^b = \text{CH}_2\text{COOH}$; $R^k = \text{Et}$;
- 2-4. $R^c = \text{CH}_2\text{CH}_2\text{COOH}$; $R^k = \text{Et}$;
- 2-5. $R^c = \text{CH}_2\text{COOH}$; $R^k = i\text{Bu}$;
- 2-6. $R^a = \text{CH}_2\text{COOH}$; $R^k = \text{Bz}$;
- 2-7. $R^b = \text{CH}_2\text{COOH}$; $R^k = \text{Bz}$;
- 2-8. $R^c = \text{CH}_2\text{COOH}$; $R^k = \text{Bz}$;
- 2-9. $R^d = \text{CH}_2\text{COOH}$; $R^k = \text{Bz}$; -
- 2-10. $R^a = \text{SCH}_3$; $R^b = \text{CH}_2\text{COOH}$; $R^k = \text{Bz}$;
- 2-11. $R^c = \text{CH}_2\text{COOH}$; $R^k = \text{Bz}$;
- 2-12. $R^a = \text{SCH}_3$; $R^b = \text{CH}_2\text{COOH}$; $R^k = \text{Bz}$;
- 2-13. $R^a = \text{SCH}_3$; $R^c = \text{CH}_2\text{COOH}$; $R^k = \text{Bz}$;
- 2-14. $R^a = \text{SCH}_3$; $R^b = \text{CH}_2\text{COOH}$; $R^d = \text{SCH}_3$; $R^k = \text{Bz}$;
- 2-15. $R^a = \text{Et}$; $R^c = \text{CH}_2\text{COOH}$; $R^k = 2\text{-ClBz}$;
- 2-16. $R^b = \text{CH}_2\text{COOH}$; $R^k = 4\text{-ClBz}$;
- 2-17. $R^a = \text{Ph}$; $R^b = \text{CH}_2\text{COOH}$; $R^k = \text{Bz}$;
- 2-18. $R^b = \text{CH}_2\text{COOH}$; $R^k = 3\text{-FBz}$;

- 2-19. $R^a = \text{SCH}_3$; $R^b = \text{CH}_2\text{COOH}$; $R^k = 4\text{-FBz}$;
 2-20. $R^c = \text{CH}_2\text{COOH}$; $R^k = 3\text{-MeOBz}$;
 2-21. $R^a = \text{SCH}_3$; $R^c = \text{CH}_2\text{COOH}$; $R^k = 4\text{-MeOBz}$;
 2-22. $R^b = \text{CH}_2\text{COOH}$; $R^k = 3,4\text{-diMeOBz}$;
 2-23. $R^b = \text{CH}(\text{CH}_3)\text{COOH}$; $R^k = \text{Bz}$;
 2-24. $R^a = \text{SCH}_3$; $R^d = \text{CH}(\text{Bz})\text{COOH}$; $R^k = \text{Bz}$;
 2-25. $R^c = \text{CH}(\text{Bz})\text{COOH}$; $R^k = \text{Bz}$;
 2-26. $R^b = \text{CH}(\text{Bz})\text{COOH}$; $R^e = \text{Cl}$ $R^k = \text{Bz}$;
 2-27. $R^a = \text{CH}(\text{Bz})\text{COOH}$; $R^h = \text{Cl}$ $R^k = \text{Bz}$;
 2-28. $R^a = \text{SCH}_3$; $R^c = \text{CH}(3\text{-ClBz})\text{COOH}$; $R^k = \text{Bz}$;
 2-29. $R^b = \text{CH}(4\text{-FBz})\text{COOH}$; $R^d = \text{CH}_3$; $R^e = \text{OH}$; $R^k = \text{Bz}$;
 2-30. $R^c = \text{CH}(3\text{-MeOBz})\text{COOH}$; $R^d = \text{Ph}$; $R^e = \text{OCH}_3$; $R^k = \text{Bz}$;
 2-31. $R^b = \text{CH}(3,4\text{-diMeOBz})\text{COOH}$; $R^e = \text{Cl}$; $R^k = \text{Bz}$;
 2-32. $R^c = \text{CH}(3\text{-ClBz})\text{COOH}$; $R^f = \text{F}$ $R^k = 3\text{-ClBz}$;
 2-33. $R^a = \text{SCH}_3$; $R^c = \text{CH}(3\text{-FBz})\text{COOH}$; $R^k = 3\text{-ClBz}$;
 2-34. $R^c = \text{CH}(3,4\text{-diMeOBz})\text{COOH}$; $R^k = 3\text{-ClBz}$;
 2-35. $R^a = \text{SCH}_3$; $R^b = \text{CH}(4\text{-ClBz})\text{COOH}$; $R^k = 4\text{-ClBz}$;
 2-36. $R^c = \text{CH}(3\text{-ClBz})\text{COOH}$; $R^k = 3\text{-FBz}$;
 2-37. $R^a = \text{CH}_3$; $R^b = \text{CH}(4\text{-MeOBz})\text{COOH}$; $R^k = 3\text{-FBz}$;
 2-38. $R^a = \text{SCH}_3$; $R^b = \text{CH}(4\text{-FBz})\text{COOH}$; $R^d = \text{CH}_3$;
 $R^k = 4\text{-FBz}$;
 2-39. $R^b = \text{CH}(4\text{-MeOBz})\text{COOH}$; $R^k = 4\text{-FBz}$;
 2-40. $R^c = \text{CH}(3\text{-ClBz})\text{COOH}$; $R^d = \text{CH}_3$; $R^k = 4\text{-MeOBz}$;
 2-41. $R^c = \text{CH}(3\text{-FBz})\text{COOH}$; $R^e = \text{OH}$; $R^k = 4\text{-MeOBz}$;
 2-42. $R^c = \text{CH}(3\text{-MeOBz})\text{COOH}$; $R^f = \text{OH}$; $R^k = 4\text{-MeOBz}$;
 2-43. $R^b = \text{CH}(\text{Bz})\text{COOH}$; $R^d = \text{CH}_3$; $R^k = 3\text{-ClBz}$;
 2-44. $R^b = \text{CH}(\text{Bz})\text{COOH}$; $R^k = 4\text{-ClBz}$;
 2-45. $R^c = \text{CH}(\text{Bz})\text{COOH}$; $R^d = \text{CH}_3$; $R^k = 2\text{-FBz}$;
 2-46. $R^c = \text{CH}(\text{Bz})\text{COOH}$; $R^k = 2\text{-FBz}$;
 2-47. $R^b = \text{CH}(\text{Bz})\text{COOH}$; $R^f = \text{Cl}$; $R^k = 3\text{-FBz}$;
 2-48. $R^b = \text{CH}(\text{Bz})\text{COOH}$; $R^d = \text{CH}_3$; $R^k = 3\text{-FBz}$;
 2-49. $R^c = \text{CH}(\text{Bz})\text{COOH}$; $R^k = 4\text{-FBz}$;
 2-50. $R^b = \text{CH}(\text{Bz})\text{COOH}$; $R^e = \text{F}$; $R^k = 4\text{-MeOBz}$;
 2-51. $R^a = \text{SCH}_3$; $R^b = \text{CH}(\text{Bz})\text{COOH}$; $R^k = 4\text{-MeOBz}$;
 2-52. $R^c = \text{CH}(\text{Bz})\text{COOH}$; $R^k = 3,4\text{-diMeOBz}$;
 2-53. $R^c = \text{CH}(\text{Bz})\text{COOH}$; $R^d = \text{CH}_3$; $R^k = 3,4\text{-diMeOBz}$;
 2-54. $R^b = \text{CH}(\text{Bz})\text{COOH}$; $R^k = 3,4\text{-diMeOBz}$;

- 2-55. $R^a = \text{SCH}_3$; $R^b = \text{CH}(\text{Bz})\text{COOH}$; $R^d = \text{CH}_3$;
 $R^k = 3,4\text{-diMeOBz}$;
- 2-56. $R^a = \text{SCH}_3$; $R^b = \text{CH}(\text{Bz})\text{COOH}$; $R^k = 4\text{-NH}_2\text{Bz}$;
- 2-57. $R^a = \text{SCH}_3$; $R^b = \text{CH}(2\text{-PhEt})\text{COOH}$; $R^k = \text{Bz}$;
- 2-58. $R^b = \text{CH}_2\text{CH}_2\text{COOH}$; $R^f = \text{OH}$; $R^k = \text{Bz}$;
- 2-59. $R^a = \text{SCH}_3$; $R^c = \text{CH}_2\text{CH}_2\text{COOH}$; $R^k = 2\text{-ClBz}$;
- 2-60. $R^b = \text{CH}_2\text{CH}_2\text{COOH}$; $R^k = 3\text{-ClBz}$;
- 2-61. $R^c = \text{CH}_3$; $R^b = \text{CH}_2\text{CH}_2\text{COOH}$; $R^f = \text{F}$; $R^k = 4\text{-ClBz}$;
- 2-62. $R^b = \text{CH}_2\text{CH}_2\text{COOH}$; $R^k = 2\text{-FBz}$;
- 2-63. $R^a = \text{SCH}_3$; $R^c = \text{CH}_2\text{CH}_2\text{COOH}$; $R^k = 4\text{-FBz}$;
- 2-64. $R^c = \text{CH}_2\text{CH}_2\text{COOH}$; $R^k = 2\text{-MeOBz}$;
- 2-65. $R^a = \text{SCH}_3$; $R^b = \text{CH}_2\text{CH}_2\text{COOH}$; $R^d = \text{CH}_3$;
 $R^k = 4\text{-MeOBz}$;
- 2-66. $R^a = \text{Pr}$; $R^c = \text{CH}_2\text{CH}_2\text{COOH}$; $R^k = 3,4\text{-diMeOBz}$;
- 2-67. $R^c = \text{CH}_2\text{CH}_2\text{COOH}$; $R^e = \text{OCH}_3$; $R^k = 4\text{-NH}_2\text{Bz}$;
- 2-68. $R^a = \text{SCH}_3$; $R^b = \text{CH}_2\text{COOH}$; $R^e = \text{CH}_3$; $R^k = \text{Bz}$;
- 2-69. $R^b = \text{CH}_2\text{COOH}$; $R^d = \text{CH}_3$; $R^f = \text{CH}_3$; $R^k = 3\text{-FBz}$;
- 2-70. $R^a = \text{CH}_3$; $R^b = \text{CH}_2\text{COOH}$; $R^k = 3,4\text{-diMeOBz}$;
- 2-71. $R^a = \text{SCH}_3$; $R^b = \text{CH}(4\text{-FBz})\text{COOH}$; $R^d = \text{CH}_3$; $R^k = \text{Bz}$;
- 2-72. $R^c = \text{CH}(3,4\text{-diMeOBz})\text{COOH}$; $R^d = \text{CH}_3$; $R^k = 3\text{-ClBz}$;
- 2-73. $R^c = \text{CH}(3\text{-ClBz})\text{COOH}$; $R^e = \text{OH}$; $R^k = 4\text{-MeOBz}$;
- 2-74. $R^a = \text{CH}_3$; $R^c = \text{CH}(\text{Bz})\text{COOH}$; $R^f = \text{F}$; $R^k = 2\text{-FBz}$;
- 2-75. $R^a = \text{SCH}_3$; $R^c = \text{CH}_2\text{COOH}$; $R^f = \text{Ph}$; $R^k = \text{Bz}$;
- 2-76. $R^a = \text{CH}_3$; $R^c = \text{CH}(3\text{-MeOBz})\text{COOH}$; $R^k = \text{Bz}$;
- 2-77. $R^b = \text{CH}(2\text{-PhEt})\text{COOH}$; $R^d = \text{Ph}$; $R^k = \text{Bz}$;
- 2-78. $R^a = \text{SCH}_3$; $R^b = \text{CH}_2\text{COOH}$; $R^f = \text{Bz}$; $R^k = 4\text{-FBz}$;
- 2-79. $R^c = \text{CH}_2\text{COOH}$; $R^d = \text{CH}_3$; $R^h = \text{CH}_3$; $R^k = 3\text{-MeOBz}$;
- 2-80. $R^a = \text{CH}_3$; $R^c = \text{CH}(3\text{-MeOBz})\text{COOH}$; $R^h = \text{Bz}$;
 $R^k = 4\text{-ClBz}$;
- 2-81. $R^b = \text{CH}_2\text{COOH}$; $R^d = \text{CH}_3$; $R^8 = \text{CH}_3$; $R^k = 4\text{-FBz}$;
- 2-82. $R^a = \text{SCH}_3$; $R^c = \text{CH}(\text{Bz})\text{COOH}$; $R^e = \text{OCH}_3$; $R^k = \text{Bz}$;
- 2-83. $R^a = \text{CH}_3$; $R^c = \text{CH}(3\text{-FBz})\text{COOH}$; $R^k = 3\text{-ClBz}$;
- 2-84. $R^a = \text{CH}_3$; $R^b = \text{CH}_3$; $R^c = \text{CH}(2\text{-PhEt})\text{COOH}$; $R^f = \text{F}$;
 $R^k = \text{Bz}$;
- 2-85. $R^a = \text{CH}_3$; $R^b = \text{CH}_2\text{CH}_2\text{COOH}$; $R^h = \text{OH}$; $R^k = \text{Bz}$;
- 2-86. $R^a = \text{SCH}_3$; $R^b = \text{CH}_3$; $R^c = \text{CH}_2\text{COOH}$; $R^e = \text{OH}$;
 $R^k = \text{Bz}$;

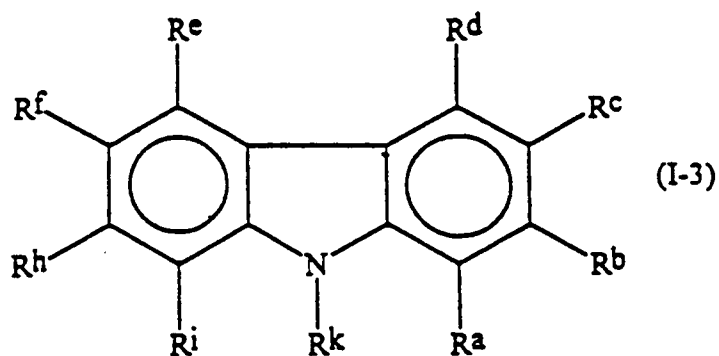
- 2-87. $R^a = \text{CH}_3$; $R^c = \text{CH}(3\text{-MeOBz})\text{COOH}$; $R^k = \text{Bz}$;
 2-88. $R^a = \text{CH}_3$; $R^c = \text{CH}(3\text{-ClBz})\text{COOH}$; $R^h = \text{CH}_3$;
 $R^k = 3\text{-FBz}$;
 2-89. $R^b = \text{CH}(\text{Bz})\text{COOH}$; $R^d = \text{CH}_3$; $R^f = \text{CH}_3$; $R^k = 4\text{-NH}_2\text{Bz}$;
 2-90. $R^a = \text{SCH}_3$; $R^b = 4\text{-FBz}$; $R^c = \text{CH}_2\text{COOH}$; $R^k = \text{Bz}$;
 2-91. $R^a = \text{CH}_3$; $R^b = \text{CH}(2\text{-PhEt})\text{COOH}$; $R^f = \text{OH}$; $R^k = \text{Bz}$;
 2-92. $R^a = \text{F}$; $R^b = \text{CH}_2\text{CH}_2\text{COOH}$; $R^e = \text{OH}$; $R^k = 4\text{-ClBz}$;
 2-93. $R^c = \text{CH}(3\text{-ClBz})\text{COOCH}_2\text{OCOC}(\text{CH}_3)_3$; $R^k = 4\text{-MeOBz}$;
 2-94. $R^a = \text{SCH}_3$; $R^b = \text{CH}(2\text{-PhEt})\text{COOCH}_2\text{OCOC}(\text{CH}_3)_3$;
 $R^k = \text{Bz}$;
 2-95. $R^b = \text{CH}(4\text{-FBz})\text{COOCH}_3$; $R^d = \text{CH}_3$; $R^k = 3\text{-FBz}$;
 2-96. $R^a = \text{SCH}_3$; $R^b = \text{CH}_2\text{COOEt}$; $R^k = 3\text{-ClBz}$;
 2-97. $R^b = \text{CH}(2\text{-PhEt})\text{COOEt}$; $R^k = \text{Bz}$;
 2-98. $R^a = \text{SCH}_3$; $R^b = \text{CH}_2\text{COOCH}_2\text{CH}_2\text{OCOCH}_3$; $R^k = 3\text{-ClBz}$;
 2-99. $R^a = \text{SCH}_3$; $R^b = \text{CH}_2\text{COOCH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$; $R^k = 3\text{-ClBz}$;
 2-100. $R^c = \text{CH}(3\text{-ClBz})\text{COOCH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$; $R^k = 4\text{-MeOBz}$;
 2-101. $R^b = \text{CH}(4\text{-FBz})\text{CONHCH}_3$; $R^k = \text{Bz}$;
 2-102. $R^a = \text{CH}_3$; $R^b = \text{CH}(4\text{-FBz})\text{CONHCH}_2\text{CH}_2\text{OH}$; $R^k = \text{Bz}$;
 2-103. $R^b = \text{CH}_2\text{CONHCH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$; $R^k = 3\text{-ClBz}$;
 2-104. $R^a = \text{SCH}_3$; $R^b = \text{OCH}_2\text{COOH}$; $R^e = \text{CH}_3$; $R^k = \text{Bz}$;
 2-105. $R^b = \text{OCH}_2\text{COOH}$; $R^d = \text{CH}_3$; $R^f = \text{CH}_3$; $R^k = 3\text{-FBz}$;
 2-106. $R^a = \text{SCH}_3$; $R^b = \text{OCH}(4\text{-FBz})\text{COOCH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$;
 $R^d = \text{CH}_3$; $R^k = \text{Bz}$;
 2-107. $R^b = \text{OCH}_2\text{CH}_2\text{COOH}$; $R^d = \text{CH}_3$; $R^f = \text{CH}_3$; $R^k = 3\text{-FBz}$;
 2-108. $R^a = \text{CH}_3$; $R^b = \text{OCH}_2\text{CH}_2\text{COOH}$; $R^k = 3,4\text{-diMeOBz}$;
 2-109. $R^b = \text{CH}_2\text{COOH}$; $R^k = \text{CO}(4\text{-Cl-Ph})$;
 2-110. $R^c = \text{CH}(4\text{-MeOBz})\text{COOH}$; $R^k = \text{CO}(2\text{-F-Ph})$;
 2-111. $R^b = \text{CH}(\text{Ph})\text{COOH}$; $R^d = \text{CH}_3$; $R^k = \text{COCH}_3$;
 2-112. $R^b = \text{CH}(\text{CH}_2\text{COOH})$; $R^d = \text{CH}_3$; $R^k = \text{COEt}$;
 2-113. $R^a = \text{SCH}_3$; $R^b = \text{CH}_2\text{COOH}$; $R^k = \text{COEt}$;
 2-114. $R^b = \text{CH}_2\text{COOH}$; $R^d = \text{CH}_3$; $R^k = \text{CH}_2(\text{tiofen-2-yyli})$;
 2-115. $R^b = \text{CH}_2\text{COOH}$; $R^k = \text{CH}_2(\text{tiofen-2-yyli})$;
 2-116. $R^b = \text{CH}_2\text{COOH}$; $R^d = \text{CH}_3$; $R^k = \text{CH}_2(\text{pyridin-3-yyli})$;
 2-117. $R^a = \text{COOH}$; $R^k = \text{Bz}$;
 2-118. $R^b = \text{COOH}$; $R^k = \text{Bz}$;
 2-119. $R^c = \text{COOH}$; $R^k = \text{Bz}$;
 2-120. $R^d = \text{COOH}$; $R^k = \text{Bz}$;

- 2-121. $R^a = CH_3$; $R^b = COOH$; $R^k = Bz$;
 2-122. $R^a = CH_3$; $R^c = COOH$; $R^k = Bz$;
 2-123. $R^a = CH_3$; $R^d = COOH$; $R^k = Bz$;
 2-124. $R^b = CH_2Tet$; $R^k = Bz$;
 5 2-125. $R^a = SCH_3$; $R^b = CH_2Tet$; $R^k = Bz$;
 2-126. $R^a = SCH_3$; $R^b = CH_2CH_2Tet$; $R^k = 4-FBz$;
 2-127. $R^a = SCH_3$; $R^b = CH_2CH_2CH_2Tet$; $R^k = 4-FBz$;
 2-128. $R^a = CH_3$; $R^b = CH_2Tet$; $R^k = Bz$;
 2-129. $R^c = CH_2COOH$; $R^d = O$; $R^k = Bz$;
 2-130. $R^c = CH_2COOH$; $R^d = O$;
 10 2-131. $R^b = CH_2COOH$; $R^k = Bz$;
 2-132. $R^b = CH(COOH)_2$; $R^k = Bz$.

Näistä edullisia yhdisteitä ovat nrot 2—10, 2—13, 2—14, 2—19, 2—32, 2—46,
 2—57, 2—68, 2—80, 2—94, 2—100, 2—122, 2—125, 2—126 ja 2—128 ja edulli-
 15 simmat ovat nrot 2—10, 2—94, 2—122.

Lisäesimerkkejä esillä olevan keksinnön mukaisista erityisistä yhdisteistä ovat kaavan
 (I-3) avulla esitetyt karbatsolijohdannaiset:

20



joissa kaikki substituenttiryhmät ovat kuten määritellään myöhemmin, ne, joita ei mainita, ovat vety:

- 3-1. $R^b = CH_2COOH$; $R^k = CH_3$;
- 3-2. $R^c = COOH$; $R^k = Et$;
- 3-3. $R^b = CH_2COOH$; $R^k = Et$;
- 3-4. $R^c = CH_2CH_2COOH$; $R^k = Et$;
- 3-5. $R^c = CH_2COOH$; $R^k = iBu$;
- 3-6. $R^a = CH_2COOH$; $R^k = Bz$;
- 3-7. $R^b = CH_2COOH$; $R^k = Bz$;
- 3-8. $R^c = CH_2COOH$; $R^k = Bz$;
- 3-9. $R^d = CH_2COOH$; $R^k = Bz$;
- 3-10. $R^a = SCH_3$; $R^b = CH_2COOH$; $R^k = Bz$;
- 3-11. $R^c = CH_2COOH$; $R^k = Bz$;
- 3-12. $R^a = SCH_3$; $R^b = CH_2COOH$; $R^k = Bz$;
- 3-13. $R^a = SCH_3$; $R^c = CH_2COOH$; $R^k = Bz$;
- 3-14. $R^a = SCH_3$; $R^b = CH_2COOH$; $R^d = SCH_3$; $R^k = Bz$;
- 3-15. $R^a = Et$; $R^c = CH_2COOH$; $R^k = 3-ClBz$;
- 3-16. $R^b = CH_2COOH$; $R^k = 4-ClBz$;
- 3-17. $R^a = Ph$; $R^b = CH_2COOH$; $R^k = Bz$;
- 3-18. $R^b = CH_2COOH$; $R^k = 3-FBz$;
- 3-19. $R^a = SCH_3$; $R^b = CH_2COOH$; $R^k = 4-FBz$;
- 3-20. $R^c = CH_2COOH$; $R^k = 3-MeOBz$;
- 3-21. $R^a = SCH_3$; $R^c = CH_2COOH$; $R^k = 4-MeOBz$;
- 3-22. $R^b = CH_2COOH$; $R^k = 3,4-diMeOBz$;
- 3-23. $R^b = CH(CH_3)COOH$; $R^k = Bz$;
- 3-24. $R^a = SCH_3$; $R^d = CH(Bz)COOH$; $R^k = Bz$;
- 3-25. $R^c = CH(Bz)COOH$; $R^k = Bz$;
- 3-26. $R^b = CH(Bz)COOH$; $R^e = Cl$ $R^k = Bz$;
- 3-27. $R^a = CH(Bz)COOH$; $R^h = Cl$ $R^k = Bz$;
- 3-28. $R^a = SCH_3$; $R^c = CH(3-ClBz)COOH$; $R^k = Bz$;
- 3-29. $R^b = CH(4-FBz)COOH$; $R^d = CH_3$; $R^e = OH$; $R^k = Bz$;
- 3-30. $R^c = CH(3-MeOBz)COOH$; $R^d = Ph$; $R^e = OCH_3$; $R^k = Bz$;
- 3-31. $R^b = CH(3,4-diMeOBz)COOH$; $R^e = Cl$; $R^k = Bz$;
- 3-32. $R^c = CH(3-ClBz)COOH$; $R^f = F$ $R^k = 3-ClBz$;
- 3-33. $R^a = SCH_3$; $R^c = CH(3-FBz)COOH$; $R^k = 3-ClBz$;
- 3-34. $R^c = CH(3,4-diMeOBz)COOH$; $R^k = 3-ClBz$;

- 3-35. $R^a = \text{SCH}_3$; $R^b = \text{CH}(4\text{-ClBz})\text{COOH}$; $R^k = 4\text{-ClBz}$;
 3-36. $R^c = \text{CH}(3\text{-ClBz})\text{COOH}$; $R^k = 3\text{-FBz}$;
 3-37. $R^a = \text{CH}_3$; $R^b = \text{CH}(4\text{-MeOBz})\text{COOH}$; $R^k = 3\text{-FBz}$;
 3-38. $R^a = \text{SCH}_3$; $R^b = \text{CH}(4\text{-FBz})\text{COOH}$; $R^d = \text{CH}_3$;
 $R^k = 4\text{-FBz}$;
 3-39. $R^b = \text{CH}(4\text{-MeOBz})\text{COOH}$; $R^k = 4\text{-FBz}$;
 3-40. $R^c = \text{CH}(3\text{-ClBz})\text{COOH}$; $R^d = \text{CH}_3$; $R^k = 4\text{-MeOBz}$;
 3-41. $R^c = \text{CH}(3\text{-FBz})\text{COOH}$; $R^e = \text{OH}$; $R^k = 4\text{-MeOBz}$;
 3-42. $R^c = \text{CH}(3\text{-MeOBz})\text{COOH}$; $R^f = \text{OH}$; $R^k = 4\text{-MeOBz}$;
 3-43. $R^b = \text{CH}(\text{Bz})\text{COOH}$; $R^d = \text{CH}_3$; $R^k = 3\text{-ClBz}$;
 3-44. $R^b = \text{CH}(\text{Bz})\text{COOH}$; $R^k = 4\text{-ClBz}$;
 3-45. $R^c = \text{CH}(\text{Bz})\text{COOH}$; $R^d = \text{CH}_3$; $R^k = 3\text{-FBz}$;
 3-46. $R^c = \text{CH}(\text{Bz})\text{COOH}$; $R^k = 3\text{-FBz}$;
 3-47. $R^b = \text{CH}(\text{Bz})\text{COOH}$; $R^f = \text{Cl}$; $R^k = 3\text{-FBz}$;
 3-48. $R^b = \text{CH}(\text{Bz})\text{COOH}$; $R^d = \text{CH}_3$; $R^k = 3\text{-FBz}$;
 3-49. $R^c = \text{CH}(\text{Bz})\text{COOH}$; $R^k = 4\text{-FBz}$;
 3-50. $R^b = \text{CH}(\text{Bz})\text{COOH}$; $R^e = \text{F}$; $R^k = 4\text{-MeOBz}$;
 3-51. $R^a = \text{SCH}_3$; $R^b = \text{CH}(\text{Bz})\text{COOH}$; $R^k = 4\text{-MeOBz}$;
 3-52. $R^c = \text{CH}(\text{Bz})\text{COOH}$; $R^k = 3,4\text{-diMeOBz}$;
 3-53. $R^c = \text{CH}(\text{Bz})\text{COOH}$; $R^d = \text{CH}_3$; $R^k = 3,4\text{-diMeOBz}$;
 3-54. $R^b = \text{CH}(\text{Bz})\text{COOH}$; $R^k = 3,4\text{-diMeOBz}$;
 3-55. $R^a = \text{SCH}_3$; $R^b = \text{CH}(\text{Bz})\text{COOH}$; $R^d = \text{CH}_3$;
 $R^k = 3,4\text{-diMeOBz}$;
 3-56. $R^a = \text{SCH}_3$; $R^b = \text{CH}(\text{Bz})\text{COOH}$; $R^k = 4\text{-NH}_2\text{Bz}$;
 3-57. $R^a = \text{SCH}_3$; $R^b = \text{CH}(3\text{-PhEt})\text{COOH}$; $R^k = \text{Bz}$;
 3-58. $R^b = \text{CH}_2\text{CH}_2\text{COOH}$; $R^f = \text{OH}$; $R^k = \text{Bz}$;
 3-59. $R^a = \text{SCH}_3$; $R^c = \text{CH}_2\text{CH}_2\text{COOH}$; $R^k = 3\text{-ClBz}$;
 3-60. $R^b = \text{CH}_2\text{CH}_2\text{COOH}$; $R^k = 3\text{-ClBz}$;
 3-61. $R^c = \text{CH}_3$; $R^b = \text{CH}_2\text{CH}_2\text{COOH}$; $R^f = \text{F}$; $R^k = 4\text{-ClBz}$;
 3-62. $R^b = \text{CH}_2\text{CH}_2\text{COOH}$; $R^k = 3\text{-FBz}$;
 3-63. $R^a = \text{SCH}_3$; $R^c = \text{CH}_2\text{CH}_2\text{COOH}$; $R^k = 4\text{-FBz}$;
 3-64. $R^c = \text{CH}_2\text{CH}_2\text{COOH}$; $R^k = 3\text{-MeOBz}$;
 3-65. $R^a = \text{SCH}_3$; $R^b = \text{CH}_2\text{CH}_2\text{COOH}$; $R^d = \text{CH}_3$;
 $R^k = 4\text{-MeOBz}$;
 3-66. $R^a = \text{Pr}$; $R^c = \text{CH}_2\text{CH}_2\text{COOH}$; $R^k = 3,4\text{-diMeOBz}$;
 3-67. $R^c = \text{CH}_2\text{CH}_2\text{COOH}$; $R^e = \text{OCH}_3$; $R^k = 4\text{-NH}_2\text{Bz}$;
 3-68. $R^a = \text{SCH}_3$; $R^b = \text{CH}_2\text{COOH}$; $R^e = \text{CH}_3$; $R^k = \text{Bz}$;

- 3-69. $R^b = \text{CH}_2\text{COOH}$; $R^d = \text{CH}_3$; $R^f = \text{CH}_3$; $R^k = 3\text{-FBz}$;
 3-70. $R^a = \text{CH}_3$; $R^b = \text{CH}_2\text{COOH}$; $R^k = 3,4\text{-diMeOBz}$;
 3-71. $R^a = \text{SCH}_3$; $R^b = \text{CH}(4\text{-FBz})\text{COOH}$; $R^d = \text{CH}_3$;
 $R^k = \text{Bz}$;
 3-72. $R^c = \text{CH}(3,4\text{-diMeOBz})\text{COOH}$; $R^d = \text{CH}_3$; $R^k = 3\text{-ClBz}$;
 3-73. $R^c = \text{CH}(3\text{-ClBz})\text{COOH}$; $R^e = \text{OH}$; $R^k = 4\text{-MeOBz}$;
 3-74. $R^a = \text{CH}_3$; $R^c = \text{CH}(\text{Bz})\text{COOH}$; $R^f = \text{F}$; $R^k = 3\text{-FBz}$;
 3-75. $R^a = \text{SCH}_3$; $R^c = \text{CH}_2\text{COOH}$; $R^f = \text{Ph}$; $R^k = \text{Bz}$;
 3-76. $R^a = \text{CH}_3$; $R^c = \text{CH}(3\text{-MeOBz})\text{COOH}$; $R^k = \text{Bz}$;
 3-77. $R^b = \text{CH}(3\text{-PhEt})\text{COOH}$; $R^d = \text{Ph}$; $R^k = \text{Bz}$;
 3-78. $R^a = \text{SCH}_3$; $R^b = \text{CH}_2\text{COOH}$; $R^f = \text{Bz}$; $R^k = 4\text{-FBz}$;
 3-79. $R^c = \text{CH}_2\text{COOH}$; $R^d = \text{CH}_3$; $R^h = \text{CH}_3$; $R^k = 3\text{-MeOBz}$;
 3-80. $R^a = \text{CH}_3$; $R^c = \text{CH}(3\text{-MeOBz})\text{COOH}$; $R^h = \text{Bz}$;
 $R^k = 4\text{-ClBz}$;
 3-81. $R^b = \text{CH}_2\text{COOH}$; $R^d = \text{CH}_3$; $R^8 = \text{CH}_3$; $R^k = 4\text{-FBz}$;
 3-82. $R^a = \text{SCH}_3$; $R^c = \text{CH}(\text{Bz})\text{COOH}$; $R^e = \text{OCH}_3$; $R^k = \text{Bz}$;
 3-83. $R^a = \text{CH}_3$; $R^c = \text{CH}(3\text{-FBz})\text{COOH}$; $R^k = 3\text{-ClBz}$;
 3-84. $R^a = \text{CH}_3$; $R^b = \text{CH}_3$; $R^c = \text{CH}(3\text{-PhEt})\text{COOH}$; $R^f = \text{F}$;
 $R^k = \text{Bz}$;
 3-85. $R^a = \text{CH}_3$; $R^b = \text{CH}_2\text{CH}_2\text{COOH}$; $R^h = \text{OH}$; $R^k = \text{Bz}$;
 3-86. $R^a = \text{SCH}_3$; $R^b = \text{CH}_3$; $R^c = \text{CH}_2\text{COOH}$; $R^e = \text{OH}$;
 $R^k = \text{Bz}$;
 3-87. $R^a = \text{CH}_3$; $R^c = \text{CH}(3\text{-MeOBz})\text{COOH}$; $R^k = \text{Bz}$;
 3-88. $R^a = \text{CH}_3$; $R^c = \text{CH}(3\text{-ClBz})\text{COOH}$; $R^h = \text{CH}_3$;
 $R^k = 3\text{-FBz}$;
 3-89. $R^b = \text{CH}(\text{Bz})\text{COOH}$; $R^d = \text{CH}_3$; $R^f = \text{CH}_3$; $R^k = 4\text{-NH}_2\text{Bz}$;
 3-90. $R^a = \text{SCH}_3$; $R^b = 4\text{-FBz}$; $R^c = \text{CH}_2\text{COOH}$; $R^k = \text{Bz}$;
 3-91. $R^c = \text{CH}(3\text{-MeOBz})\text{COOH}$; $R^d = \text{CH}_3$; $R^f = \text{CH}_3$; $R^b = \text{Bz}$;
 3-92. $R^c = \text{CH}(4\text{-FBz})\text{COOH}$; $R^d = \text{F}$; $R^f = \text{OH}$; $R^b = \text{Bz}$;
 3-93. $R^a = \text{SCH}_3$; $R^b = \text{CH}_2\text{CH}_2\text{COOH}$; $R^k = 4\text{-FBz}$;
 3-94. $R^b = \text{CH}(\text{CH}_2 4\text{-FBz})\text{COOH}$; $R^d = \text{CH}_3$; $R^k = \text{Bz}$;
 3-95. $R^c = \text{CH}(\text{CH}_2 3\text{-FBz})\text{COOH}$; $R^e = \text{Cl}$; $R^k = 3\text{-ClBz}$;
 3-96. $R^c = \text{CH}(\text{CH}_2 3\text{-ClBz})\text{COOH}$; $R^h = \text{CH}_3$; $R^k = 4\text{-MeOBz}$;
 3-97. $R^a = \text{CH}_3$; $R^b = \text{CHCH}_2(3\text{-PhEt})\text{COOH}$; $R^f = \text{OH}$;
 $R^k = \text{Bz}$;
 3-98. $R^a = \text{F}$; $R^b = \text{CH}_2\text{CH}_2\text{COOH}$; $R^e = \text{OH}$; $R^k = 4\text{-ClBz}$;
 3-99. $R^a = \text{SCH}_3$; $R^b = \text{CH}_2\text{COOCH}_2\text{OCOC}(\text{CH}_3)_3$; $R^k = 4\text{-FBz}$;

- 3-100. $R^b = \text{CH}(4\text{-FBz})\text{COOCH}_2\text{OCOC}(\text{CH}_3)_3$; $R^k = \text{Bz}$;
 3-101. $R^c = \text{CH}(3\text{-FBz})\text{COOCH}_2\text{OCOC}(\text{CH}_3)_3$; $R^d = \text{CH}_3$;
 $R^k = 3\text{-ClBz}$;
 3-102. $R^c = \text{CH}(3\text{-ClBz})\text{COOCH}_2\text{OCOC}(\text{CH}_3)_3$; $R^k = 4\text{-MeOBz}$;
 3-103. $R^a = \text{SCH}_3$; $R^b = \text{CH}(3\text{-PhEt})\text{COOCH}_2\text{OCOC}(\text{CH}_3)_3$;
 $R^k = \text{Bz}$;
 3-104. $R^b = \text{CH}_2\text{CH}_2\text{COOCH}_2\text{OCOC}(\text{CH}_3)_3$; $R^k = 4\text{-ClBz}$;
 3-105. $R^a = \text{SCH}_3$; $R^b = \text{CH}_2\text{COOCH}_3$; $R^k = 3\text{-ClBz}$;
 3-106. $R^b = \text{CH}(4\text{-FBz})\text{COOCH}_3$; $R^k = \text{Bz}$;
 3-107. $R^b = \text{CH}(4\text{-FBz})\text{COOCH}_3$; $R^d = \text{CH}_3$; $R^k = 3\text{-FBz}$;
 3-108. $R^b = \text{CH}(3\text{-PhEt})\text{COOCH}_3$; $R^k = \text{Bz}$;
 3-109. $R^b = \text{CH}_2\text{COOEt}$; $R^k = 3\text{-ClBz}$;
 3-110. $R^a = \text{SCH}_3$; $R^b = \text{CH}_2\text{COOEt}$; $R^k = 3\text{-ClBz}$;
 3-111. $R^c = \text{CH}(3\text{-FBz})\text{COOEt}$; $R^k = 3\text{-ClBz}$;
 3-112. $R^b = \text{CH}(4\text{-FBz})\text{COOEt}$; $R^k = 3\text{-FBz}$;
 3-113. $R^b = \text{CH}(3\text{-PhEt})\text{COOEt}$; $R^d = \text{CH}_3$; $R^k = \text{Bz}$;
 3-114. $R^b = \text{CH}(3\text{-PhEt})\text{COOEt}$; $R^k = \text{Bz}$;
 3-115. $R^b = \text{CH}_2\text{COOCH}_2\text{CH}_2\text{OCOCH}_3$; $R^k = 3\text{-ClBz}$;
 3-116. $R^a = \text{SCH}_3$; $R^b = \text{CH}_2\text{COOCH}_2\text{CH}_2\text{OCOCH}_3$; $R^k = 3\text{-ClBz}$;
 3-117. $R^c = \text{CH}(3\text{-FBz})\text{COOCH}_2\text{CH}_2\text{OCOCH}_3$; $R^k = 3\text{-ClBz}$;
 3-118. $R^a = \text{CH}_3$; $R^c = \text{CH}(3\text{-ClBz})\text{COOCH}_2\text{CH}_2\text{OCOCH}_3$;
 $R^k = 4\text{-MeOBz}$;
 3-119. $R^b = \text{CH}_2\text{COOCH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$; $R^k = 3\text{-ClBz}$;
 3-120. $R^a = \text{SCH}_3$; $R^b = \text{CH}_2\text{COOCH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$; $R^k = 3\text{-ClBz}$;
 3-121. $R^c = \text{CH}(3\text{-FBz})\text{COOCH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$; $R^k = 3\text{-ClBz}$;
 3-122. $R^c = \text{CH}(3\text{-ClBz})\text{COOCH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$; $R^k = 4\text{-MeOBz}$;
 3-123. $R^b = \text{CH}_2\text{CONHCH}_3$; $R^k = 3\text{-ClBz}$;
 3-124. $R^b = \text{CH}(4\text{-FBz})\text{CONHCH}_3$; $R^k = \text{Bz}$;
 3-125. $R^a = \text{SCH}_3$; $R^b = \text{CH}(4\text{-FBz})\text{CONHCH}_3$; $R^k = \text{Bz}$;
 3-126. $R^b = \text{CH}(4\text{-FBz})\text{CONHCH}_3$; $R^k = 3\text{-FBz}$;
 3-127. $R^b = \text{CH}(3\text{-PhEt})\text{CONHCH}_3$; $R^k = \text{Bz}$;
 3-128. $R^b = \text{CH}_2\text{CONHCH}_2\text{CH}_2\text{OH}$; $R^k = 3\text{-ClBz}$;
 3-129. $R^b = \text{CH}(4\text{-FBz})\text{CONHCH}_2\text{CH}_2\text{OH}$; $R^k = \text{Bz}$;
 3-130. $R^a = \text{CH}_3$; $R^b = \text{CH}(4\text{-FBz})\text{CONHCH}_2\text{CH}_2\text{OH}$; $R^k = \text{Bz}$;
 3-131. $R^c = \text{CH}(3\text{-ClBz})\text{CONHCH}_2\text{CH}_2\text{OH}$; $R^k = 4\text{-MeOBz}$;
 3-132. $R^b = \text{CH}_2\text{CH}_2\text{CONHCH}_2\text{CH}_2\text{OH}$; $R^k = 4\text{-ClBz}$;
 3-133. $R^b = \text{CH}_2\text{CONHCH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$; $R^k = 3\text{-ClBz}$;

- 3-134. $R^a = CH_3$; $R^b = CH_2CONHCH_2CH_2N(CH_3)_2$; $R^k = 3-ClBz$;
 3-135. $R^b = CH(4-FBz)CONHCH_2CH_2N(CH_3)_2$; $R^k = Bz$;
 3-136. $R^c = CH(3-ClBz)CONHCH_2CH_2N(CH_3)_2$; $R^k = 4-MeOBz$;
 3-137. $R^b = CH_2CH_2CONHCH_2CH_2N(CH_3)_2$; $R^k = 4-ClBz$;
 3-138. $R^a = SCH_3$; $R^b = OCH_2COOH$; $R^e = CH_3$; $R^k = Bz$;
 3-139. $R^b = OCH_2COOH$ $R^d = CH_3$; $R^f = CH_3$; $R^k = 3-FBz$;
 3-140. $R^a = CH_3$; $R^b = OCH_2COOH$; $R^k = 3,4-diMeOBz$;
 3-141. $R^a = SCH_3$; $R^b = OCH(4-FBz)COOH$; $R^d = CH_3$; $R^k = Bz$;
 3-142. $R^c = OCH(3,4-diMeOBz)COOH$ $R^d = CH_3$; $R^k = 3-ClBz$;
 3-143. $R^c = OCH(3-ClBz)COOH$; $R^e = OH$; $R^k = 4-MeOBz$;
 3-144. $R^a = CH_3$; $R^c = OCH(Bz)COOCH_2OCOC(CH_3)_3$; $R^f = F$;
 $R^k = 3-FBz$;
 3-145. $R^a = SCH_3$; $R^b = OCH(4-FBz)COOCH_2CH_2N(CH_3)_2$;
 $R^d = CH_3$; $R^k = Bz$;
 3-146. $R^a = SCH_3$; $R^b = OCH_2CH_2COOH$; $R^e = CH_3$; $R^k = Bz$;
 3-147. $R^b = OCH_2CH_2COOH$; $R^d = CH_3$; $R^f = CH_3$; $R^k = 3-FBz$;
 3-148. $R^a = CH_3$; $R^b = OCH_2CH_2COOH$; $R^k = 3,4-diMeOBz$;
 3-149. $R^a = SCH_3$; $R^b = OCH_2CH(4-FBz)COOH$; $R^d = CH_3$;
 $R^k = Bz$;
 3-150. $R^c = OCH(3,4-diMeOBz)CH_2COOH$; $R^d = CH_3$;
 $R^k = 3-ClBz$;
 3-151. $R^c = OCH(3-ClBz)CH_2COOH$ $R^e = OH$; $R^k = 4-MeOBz$;
 3-152. $R^a = CH_3$; $R^c = OCH_2CH(Bz)COOCH_2OCOC(CH_3)_3$;
 $R^f = F$ $R^k = 3-FBz$;
 3-153. $R^a = SCH_3$; $R^b = OCH_2CH(4-FBz)COOCH_2CH_2N(CH_3)_2$;
 $R^d = CH_3$; $R^k = Bz$;
 3-154. $R^b = CH_2COOH$; $R^d = CH_3$; $R^k = CPh$;
 3-155. $R^b = CH_2COOH$; $R^k = CO(4-Cl-Ph)$;
 3-156. $R^c = CH(3-FBz)COOH$; $R^d = CH_3$; $R^k = CO(3-F-Ph)$;
 3-157. $R^c = CH(4-MeOBz)COOH$; $R^k = CO(3-F-Ph)$;
 3-158. $R^b = CH(3-PhEt)COOH$; $R^f = Cl$; $R^k = CO(3-F-Ph)$;
 3-159. $R^b = CH(Bz)COOH$; $R^d = CH_3$; $R^k = CO(3-F-Ph)$;
 3-160. $R^c = CH(Bz)COOH$; $R^k = CO(4-F-Ph)$;
 3-161. $R^b = CH(Bz)COOH$; $R^e = F$; $R^k = CO(4-MeO-Ph)$;
 3-162. $R^a = SCH_3$; $R^b = CH(Bz)COOH$; $R^k = CPh$;
 3-163. $R^c = CH(Bz)COOH$; $R^k = CO(3,4-MeO-Ph)$;
 3-164. $R^c = CH(Bz)COOH$; $R^d = CH_3$; $R^k = CO(3,4-MeO-Ph)$;

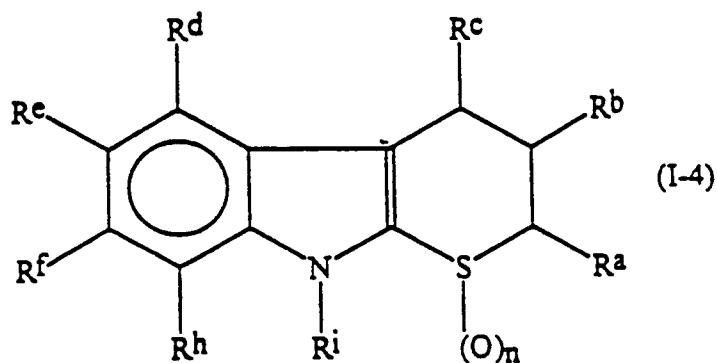
- 3-165. $R^b = \text{CH}(\text{Bz})\text{COOH}$; $R^k = \text{CO}(3,4\text{-MeO-Ph})$;
 3-166. $R^b = \text{CH}_2\text{COOH}$; $R^d = \text{CH}_3$; $R^k = \text{COCH}_3$;
 3-167. $R^b = \text{CH}(\text{Ph})\text{COOH}$; $R^d = \text{CH}_3$; $R^k = \text{COCH}_3$;
 3-168. $R^a = \text{SCH}_3$; $R^b = \text{CH}_2\text{COOH}$; $R^k = \text{COCH}_3$;
 3-169. $R^a = \text{SCH}_3$; $R^b = \text{CH}(\text{Bz})\text{COOH}$; $R^k = \text{COCH}_3$;
 3-170. $R^b = \text{CH}_2\text{COOH}$; $R^d = \text{CH}_3$; $R^k = \text{COCH}(\text{CH}_3)_2$;
 3-171. $R^b = \text{CH}(\text{Ph})\text{COOH}$; $R^d = \text{CH}_3$; $R^k = \text{COCH}(\text{CH}_3)_2$;
 3-172. $R^a = \text{SCH}_3$; $R^b = \text{CH}_2\text{COOH}$; $R^k = \text{COCH}(\text{CH}_3)_2$;
 3-173. $R^a = \text{SCH}_3$; $R^b = \text{CH}(\text{Bz})\text{COOH}$; $R^k = \text{COCH}(\text{CH}_3)_2$;
 3-174. $R^b = \text{CH}_2\text{COOH}$; $R^d = \text{CH}_3$; $R^k = \text{COCH}(\text{CH}_3)_2$;
 3-175. $R^b = \text{CH}_2\text{CH}_2\text{COOH}$; $R^d = \text{CH}_3$; $R^k = \text{COEt}$;
 3-176. $R^a = \text{SCH}_3$; $R^b = \text{CH}_2\text{COOH}$; $R^k = \text{COEt}$;
 3-177. $R^b = \text{CH}_2\text{COOH}$; $R^d = \text{CH}_3$; $R^k = \text{CH}_2(\text{tiofen-3-yyli})$;
 3-178. $R^b = \text{CH}_2\text{COOH}$; $R^k = \text{CH}_2(\text{tiofen-3-yyli})$;
 3-179. $R^c = \text{CH}(3\text{-FBz})\text{COOH}$; $R^d = \text{CH}_3$;
 $R^k = \text{CH}_2(\text{tiofen-3-yyli})$;
 3-180. $R^c = \text{CH}(4\text{-MeOBz})\text{COOH}$; $R^k = \text{CH}_2(\text{tiofen-3-yyli})$;
 3-181. $R^c = \text{CH}(4\text{-MeOBz})\text{COOCH}_2\text{OCOC}(\text{CH}_3)_3$;
 $R^k = \text{CH}_2(\text{tiofen-3-yyli})$;
 3-182. $R^b = \text{CH}_2\text{COOH}$; $R^d = \text{CH}_3$; $R^k = \text{CH}_2(\text{tiofen-3-yyli})$;
 3-183. $R^b = \text{CH}_2\text{COOH}$; $R^k = \text{CH}_2(\text{tiofen-3-yyli})$;
 3-184. $R^c = \text{CH}(3\text{-FBz})\text{COOH}$; $R^d = \text{CH}_3$;
 $R^k = \text{CH}_2(\text{tiofen-3-yyli})$;
 3-185. $R^c = \text{CH}(4\text{-MeOBz})\text{COOH}$; $R^k = \text{CH}_2(\text{tiofen-3-yyli})$;
 3-186. $R^c = \text{CH}(4\text{-MeOBz})\text{COOCH}_2\text{OCOC}(\text{CH}_3)_3$;
 $R^k = \text{CH}_2(\text{tiofen-3-yyli})$;
 3-187. $R^b = \text{CH}_2\text{COOH}$; $R^d = \text{CH}_3$; $R^k = \text{CH}_2(\text{pyridin-3-yyli})$;
 3-188. $R^b = \text{CH}_2\text{COOH}$; $R^k = \text{CH}_2(\text{pyridin-3-yyli})$;
 3-189. $R^c = \text{CH}(3\text{-FBz})\text{COOH}$; $R^d = \text{CH}_3$;
 $R^k = \text{CH}_2(\text{pyridin-3-yyli})$;
 3-190. $R^c = \text{CH}(4\text{-MeOBz})\text{COOH}$; $R^k = \text{CH}_2(\text{pyridin-3-yyli})$;
 3-191. $R^c = \text{CH}(4\text{-MeOBz})\text{COOCH}_2\text{OCOC}(\text{CH}_3)_3$;
 $R^k = \text{CH}_2(\text{pyridin-3-yyli})$;
 3-192. $R^b = \text{CH}_2\text{COOH}$; $R^d = \text{CH}_3$; $R^k = \text{CH}_2(\text{pyridin-3-yyli})$;
 3-193. $R^b = \text{CH}_2\text{COOH}$; $R^k = \text{CH}_2(\text{pyridin-3-yyli})$;
 3-194. $R^c = \text{CH}(3\text{-FBz})\text{COOH}$; $R^d = \text{CH}_3$;
 $R^k = \text{CH}_2(\text{pyridin-3-yyli})$;

- 3-195. $R^c = \text{CH}(4\text{-MeOBz})\text{COOH}$; $R^k = \text{CH}_2(\text{pyridin-3-yl})$;
 3-196. $R^c = \text{CH}(4\text{-MeOBz})\text{COOCH}_2\text{OCOC}(\text{CH}_3)_3$;
 $R^k = \text{CH}_2(\text{pyridin-3-yl})$;
 3-197. $R^b = \text{CH}_2\text{COOH}$; $R^d = \text{CH}_3$; $R^k = \text{CH}_2(\text{pyridin-4-yl})$;
 3-198. $R^b = \text{CH}_2\text{COOH}$; $R^k = \text{CH}_2(\text{pyridin-4-yl})$;
 3-199. $R^c = \text{CH}(3\text{-FBz})\text{COOH}$; $R^d = \text{CH}_3$;
 $R^k = \text{CH}_2(\text{pyridin-4-yl})$;
 3-200. $R^c = \text{CH}(4\text{-MeOBz})\text{COOH}$; $R^k = \text{CH}_2(\text{pyridin-4-yl})$;
 3-201. $R^b = \text{CH}_2\text{Tet}$; $R^k = \text{Bz}$;
 3-202. $R^a = \text{SCH}_3$; $R^b = \text{CH}_2\text{Tet}$; $R^k = \text{Bz}$;
 3-203. $R^a = \text{SCH}_3$; $R^b = \text{CH}_2\text{CH}_2\text{Tet}$; $R^k = 4\text{-FBz}$;
 3-204. $R^a = \text{SCH}_3$; $R^b = \text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Tet}$; $R^k = 4\text{-FBz}$;
 3-205. $R^a = \text{CH}_3$; $R^b = \text{CH}_2\text{Tet}$; $R^k = \text{Bz}$;
 3-206. $R^a = \text{SCH}_3$; $R^c = \text{Tet}$; $R^k = \text{Bz}$;
 3-207. $R^a = \text{SCH}_3$; $R^d = \text{Tet}$; $R^k = (3\text{-MeO})\text{PhCH}_2$;
 3-208. $R^a = \text{SCH}_3$; $R^c = \text{CH}_2\text{Tet}$; $R^k = \text{Bz}$;
 3-209. $R^a = \text{SCH}_3$; $R^d = \text{CH}_2\text{Tet}$; $R^k = (4\text{-F})\text{PhCH}_2$;
 3-210. $R^a = \text{CH}_3$; $R^b = \text{SO}_2\text{NHCOCH}_3$; $R^k = (4\text{-F})\text{PhCH}_2$;
 3-211. $R^a = \text{SCH}_3$; $R^b = \text{SO}_2\text{NHCOCH}_3$; $R^k = \text{Bz}$;
 3-212. $R^a = \text{CH}_3$; $R^c = \text{SO}_2\text{NHCOCH}_3$; $R^k = \text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$;
 3-213. $R^a = \text{SCH}_3$; $R^d = \text{SO}_2\text{NHCOCH}_3$; $R^k = (4\text{-Cl})\text{PhCH}_2$;
 3-214. $R^a = \text{SCH}_3$; $R^b = \text{SO}_2\text{NHCOCH}_2\text{CH}_3$; $R^k = \text{Bz}$;
 3-215. $R^a = \text{CH}_3$; $R^b = \text{SO}_2\text{NHCOCH}_2\text{CH}_3$; $R^k = (4\text{-F})\text{PhCH}_2$;
 3-216. $R^a = \text{SCH}_3$; $R^c = \text{SO}_2\text{NHCOCH}_2\text{CH}_3$; $R^k = \text{CH}_3$;
 3-217. $R^a = \text{CH}_3$; $R^d = \text{SO}_2\text{NHCOCH}_2\text{CH}_3$; $R^k = \text{Bz}$;
 3-218. $R^a = \text{CH}_3$; $R^b = \text{SO}_2\text{NHCOCH}_2\text{Ph}$; $R^k = (3,4\text{-MeO})\text{PhCH}_2$;
 3-219. $R^a = \text{SCH}_3$; $R^b = \text{SO}_2\text{NHCOCH}_2\text{Ph}$; $R^k = \text{Bz}$;
 3-220. $R^a = \text{CH}_3$; $R^c = \text{SO}_2\text{NHCOCH}_2\text{Ph}$; $R^k = \text{Bz}$;
 3-221. $R^a = \text{SCH}_3$; $R^d = \text{SO}_2\text{NHCOCH}_2\text{Ph}$; $R^k = (4\text{-Cl})\text{PhCH}_2$;
 3-222. $R^a = \text{SCH}_3$; $R^b = \text{CH}_2\text{SO}_2\text{NHCOCH}_3$; $R^k = \text{Bz}$;
 3-223. $R^a = \text{CH}_3$; $R^b = \text{CH}_2\text{SO}_2\text{NHCOCH}_3$; $R^k = \text{Bz}$;
 3-224. $R^a = \text{SCH}_3$; $R^c = \text{CH}_2\text{SO}_2\text{NHCOCH}_3$; $R^k = (4\text{-F})\text{PhCH}_2$;
 3-225. $R^a = \text{CH}_3$; $R^d = \text{CH}_2\text{SO}_2\text{NHCOCH}_3$; $R^k = (4\text{-CF}_3)\text{PhCH}_2$;
 3-226. $R^a = \text{CH}_3$; $R^b = \text{CH}_2\text{SO}_2\text{NHCOCH}_2\text{CH}_3$; $R^k = \text{Bz}$;
 3-227. $R^a = \text{SCH}_3$; $R^b = \text{CH}_2\text{SO}_2\text{NHCOCH}_2\text{CH}_3$; $R^k = \text{Bz}$;
 3-228. $R^a = \text{CH}_3$; $R^c = \text{CH}_2\text{SO}_2\text{NHCOCH}_2\text{CH}_3$;
 $R^k = (4\text{-NO}_2)\text{PhCH}_2$;

- 3-229. $R^a = \text{SCH}_3$; $R^d = \text{CH}_2\text{SO}_2\text{NHCOCH}_2\text{CH}_3$; $R^k = \text{Bz}$;
 3-230. $R^a = \text{SCH}_3$; $R^b = \text{CH}_2\text{SO}_2\text{NHCOCH}_2\text{Ph}$; $R^k = (4\text{-F})\text{PhCH}_2$;
 3-231. $R^a = \text{CH}_3$; $R^b = \text{CH}_2\text{SO}_2\text{NHCOCH}_2\text{Ph}$; $R^k = \text{Bz}$;
 5 3-232. $R^a = \text{SCH}_3$; $R^c = \text{CH}_2\text{SO}_2\text{NHCOCH}_2\text{Ph}$; $R^k = \text{Bz}$;
 3-233. $R^a = \text{CH}_3$; $R^d = \text{CH}_2\text{SO}_2\text{NHCOCH}_2\text{Ph}$; $R^k = (4\text{-F})\text{PhCH}_2$;
 3-234. $R^b = \text{C}(\text{CH}_3)_2\text{COOH}$; $R^k = \text{Bz}$;
 3-235. $R^a = \text{SMe}$; $R^b = \text{CH}_2\text{COOH}$; $R^d = \text{n-Pr}$; $R^k = \text{Bz}$;
 3-236. $R^a = \text{SMe}$; $R^b = \text{CH}_2\text{Tet}$; $R^d = \text{n-Pr}$; $R^k = \text{Bz}$;
 3-237. $R^a = \text{SMe}$; $R^b = \text{OCH}_2\text{COOH}$; $R^d = \text{n-Pr}$; $R^k = \text{Bz}$;
 10 3-238. $R^a = \text{SMe}$; $R^b = \text{CH}(\text{CH}_2\text{Ph})\text{COOH}$; $R^d = \text{n-Pr}$; $R^k = \text{Bz}$.

Näistä edullisia yhdisteitä ovat nrot 3—12, 3—13, 3—19, 3—32, 3—38, 3—41,
 15 3—42, 3—57, 3—63, 3—73, 3—82, 3—86, 93, 3—101, 3—105, 3—116, 3—120,
 3—140, 3—153, 3—161, 3—169, 3—179, 3—202, 3—203, 3—205, 3—212, 3—219,
 3—223, 3—235 ja 3—236 ja edullisimmat ovat nrot 3—12, 3—19, 3—38, 3—73,
 3—202, 3—219 ja 3—236.

20 Lisäesimerkkejä esillä olevan keksinnön mukaisista erityisistä yhdisteistä ovat kaavan
 (I-4) avulla esitetyt tiopyranoindolijohdannaiset:



joissa kaikki substituenttiryhmät ovat kuten määritellään myöhemmin, ne, joita ei mainita, ovat vety:

- 4-1. $R^a = \text{COOH}; n = 0;$
- 4-2. $R^c = \text{COOH}; R^e = \text{CH}_3; n = 0;$
- 4-3. $R^e = \text{COOH}; n = 0;$
- 4-4. $R^f = \text{COOH}; n = 0;$
- 4-5. $R^a = \text{CH}_2\text{COOH}; n = 0;$
- 4-6. $R^b = \text{CH}_2\text{COOH}; n = 0;$
- 4-7. $R^d = \text{CH}_2\text{COOH}; n = 0;$
- 4-8. $R^a = \text{CH}_2\text{CH}_2\text{COOH}; n = 0;$
- 4-9. $R^b = \text{CH}_2\text{CH}_2\text{COOH}; n = 0;$
- 4-10. $R^c = \text{CH}_2\text{CH}_2\text{COOH}; n = 0;$
- 4-11. $R^a = \text{Tet}; n = 0;$
- 4-12. $R^b = \text{Tet}; n = 0;$
- 4-13. $R^c = \text{Tet}; n = 0;$
- 4-14. $R^a = \text{CH}_2\text{Tet}; n = 0;$
- 4-15. $R^c = \text{CH}_2\text{Tet}; n = 0;$
- 4-16. $R^a = \text{CH}_2\text{CH}_2\text{Tet}; n = 0;$
- 4-17. $R^b = \text{CH}_2\text{CH}_2\text{Tet}; R^f = \text{Cl}; n = 0;$
- 4-18. $R^b = \text{SO}_2\text{NHCOCH}_3; n = 0;$
- 4-19. $R^c = \text{SO}_2\text{NHCOCH}_3; n = 0;$
- 4-20. $R^a = \text{CH}_2\text{SO}_2\text{NHCOCH}_3; n = 0;$
- 4-21. $R^a = \text{COOH}; R^c = \text{CH}_3; n = 0;$
- 4-22. $R^b = \text{COOH}; R^c = \text{CH}_2\text{CH}_3; n = 0;$
- 4-23. $R^a = \text{CH}_3; R^c = \text{COOH}; n = 0;$
- 4-24. $R^a = \text{CH}_2\text{COOH}; R^c = \text{CH}_2\text{CH}_3; n = 0;$
- 4-25. $R^b = \text{CH}_2\text{COOH}; R^c = \text{CH}_3; R^f = \text{MeO}; n = 0;$
- 4-26. $R^b = \text{CH}_3; R^c = \text{CH}_2\text{COOH}; n = 0;$
- 4-27. $R^a = \text{CH}_2\text{CH}_2\text{COOH}; R^c = \text{CH}_3; n = 0;$
- 4-28. $R^b = \text{CH}_2\text{CH}_2\text{COOH}; R^c = \text{CH}_3; n = 0;$
- 4-29. $R^a = \text{CH}_2\text{CH}_3; R^c = \text{CH}_2\text{CH}_2\text{COOH}; n = 0;$
- 4-30. $R^a = \text{Tet}; R^c = \text{CH}_3; n = 0;$
- 4-31. $R^b = \text{Tet}; R^c = \text{CH}_2\text{Ph}; n = 0;$
- 4-32. $R^a = \text{CH}_3; R^b = \text{CH}_3; R^c = \text{Tet}; n = 0;$
- 4-33. $R^a = \text{CH}_2\text{Tet}; R^c = \text{Ph}; n = 0;$
- 4-34. $R^b = \text{CH}_2\text{Tet}; R^c = \text{CH}_3; n = 0;$

- 4-35. $R^a = \text{CH}_2\text{CH}_2\text{Ph}$; $R^b = \text{CH}_3$; $R^c = \text{CH}_2\text{Tet}$; $R^h = \text{CH}_3$;
 $n = 0$;
- 4-36. $R^b = \text{CH}_2\text{CH}_2\text{Tet}$; $R^c = \text{CH}_3$; $n = 0$;
- 4-37. $R^a = \text{CH}_3$; $R^c = \text{CH}_2\text{CH}_2\text{Tet}$; $n = 0$;
- 4-38. $R^a = \text{SO}_2\text{NHCOCH}_3$; $R^c = \text{CH}_3$; $R^d = \text{Cl}$; $n = 0$;
- 4-39. $R^b = \text{CH}_3$; $R^c = \text{SO}_2\text{NHCOCH}_3$; $n = 0$;
- 4-40. $R^a = \text{CH}_2\text{SO}_2\text{NHCOCH}_3$; $R^c = \text{CH}_3$; $n = 0$;
- 4-41. $R^a = \text{COOH}$; $R^c = (4\text{-F})\text{Ph}$; $n = 0$;
- 4-42. $R^b = \text{COOH}$; $R^c = (3\text{-MeO})\text{Ph}$; $n = 0$;
- 4-43. $R^b = \text{CH}_2\text{COOH}$; $R^c = \text{Ph}$; $n = 0$;
- 4-44. $R^a = \text{CH}_2\text{CH}_2\text{COOH}$; $R^c = (4\text{-MeO})\text{Ph}$; $n = 0$;
- 4-45. $R^a = \text{Ph}$; $R^c = \text{CH}_2\text{CH}_2\text{COOH}$; $n = 0$;
- 4-46. $R^a = \text{Tet}$; $R^c = \text{Ph}$; $n = 0$;
- 4-47. $R^a = \text{CH}_2\text{Tet}$; $R^c = (3\text{-F})\text{Ph}$; $n = 0$;
- 4-48. $R^b = \text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$; $R^c = \text{CH}_2\text{Tet}$; $n = 0$;
- 4-49. $R^a = \text{CH}_2\text{CH}_2\text{Tet}$; $R^c = (3\text{-NO}_2)\text{Ph}$; $n = 0$;
- 4-50. $R^b = \text{SO}_2\text{NHCOPh}$; $R^c = \text{Ph}$; $n = 0$;
- 4-51. $R^b = \text{CH}_2\text{SO}_2\text{NHCOPh}$; $R^c = (4\text{-NH}_2)\text{Ph}$; $n = 0$;
- 4-52. $R^a = \text{Ph}$; $R^c = \text{CH}_2\text{SO}_2\text{NHCOPh}$; $n = 0$;
- 4-53. $R^a = \text{COOH}$; $R^c = \text{Ph}$; $R^i = \text{CH}_2\text{-(4-F)Ph}$; $n = 0$;
- 4-54. $R^b = \text{COOH}$; $R^c = (4\text{-Cl})\text{Ph}$; $R^i = \text{CH}_2\text{Ph}$; $n = 0$;
- 4-55. $R^a = \text{Ph}$; $R^b = \text{CH}_3$; $R^c = \text{COOH}$; $R^i = \text{CH}_2\text{Ph}$; $n = 0$;
- 4-56. $R^a = \text{CH}_2\text{COOH}$; $R^c = \text{Ph}$; $R^i = \text{CH}_2\text{Ph}$; $n = 0$;
- 4-57. $R^b = \text{CH}_2\text{COOH}$; $R^c = \text{Ph}$; $R^i = \text{CH}_2\text{-(4-NH}_2)\text{Ph}$; $n = 0$;
- 4-58. $R^b = (3\text{-F})\text{Ph}$; $R^c = \text{CH}_2\text{COOH}$; $R^i = \text{CH}_2\text{Ph}$; $n = 0$;
- 4-59. $R^a = \text{CH}_2\text{CH}_2\text{COOH}$; $R^c = \text{Ph}$; $R^i = \text{CH}_2\text{-(4-MeO)Ph}$; $n = 0$;
- 4-60. $R^b = \text{CH}_2\text{CH}_2\text{COOH}$; $R^c = (3\text{-CH}_3\text{CO})\text{Ph}$; $R^i = \text{CH}_2\text{Ph}$;
 $n = 0$;
- 4-61. $R^a = \text{Tet}$; $R^c = \text{Ph}$; $R^i = \text{CH}_2\text{-(4-Cl)Ph}$; $n = 0$;
- 4-62. $R^b = \text{Tet}$; $R^c = \text{Ph}$; $R^i = \text{CH}_2\text{Ph}$; $R^e = \text{F}$; $n = 0$;
- 4-63. $R^a = \text{Ph}$; $R^c = \text{Tet}$; $R^i = \text{CH}_2\text{-(3,4-DiMeO)Ph}$; $n = 0$;
- 4-64. $R^a = \text{CH}_2\text{Tet}$; $R^i = \text{CH}_2\text{Ph}$; $n = 0$;
- 4-65. $R^a = \text{CH}_2\text{CH}_2\text{Tet}$; $R^c = \text{Ph}$; $R^i = \text{CH}_2\text{-(4-F)Ph}$; $n = 0$;
- 4-66. $R^a = \text{Ph}$; $R^c = \text{CH}_2\text{CH}_2\text{Tet}$; $R^i = \text{CH}_2\text{Ph}$; $n = 0$;
- 4-67. $R^a = \text{SO}_2\text{NHCOPh}$; $R^c = (3\text{-NO}_2)\text{Ph}$; $R^i = \text{NO}_2$;
 $R^i = \text{CH}_2\text{Ph}$; $n = 0$;
- 4-68. $R^b = \text{CH}_2\text{SO}_2\text{NHCOPh}$; $R^c = \text{Ph}$; $R^i = \text{CH}_2\text{-(4-Cl)Ph}$; $n = 0$;

- 4-69. $R^a = \text{COOH}$; $R^b = (3\text{-F})\text{Ph}$; $R^i = \text{CH}_2\text{Ph}$; $n = 0$;
- 4-70. $R^b = \text{COOH}$; $R^c = \text{Ph}$; $R^i = \text{CH}_2\text{-(4-NO}_2\text{)Ph}$; $n = 0$;
- 4-71. $R^a = \text{CH}_3$; $R^b = \text{Ph}$; $R^c = \text{COOH}$; $R^i = \text{CH}_2\text{-(3-F)Ph}$; $n = 0$;
- 4-72. $R^a = \text{CH}_2\text{COOH}$; $R^b = (4\text{-CH}_3\text{CONH})\text{Ph}$; $R^i = \text{CH}_2\text{Ph}$; $n = 0$;
- 4-73. $R^a = (3\text{-F})\text{Ph}$; $R^b = \text{CH}_2\text{COOH}$; $R^i = \text{CH}_2\text{-(4-F)Ph}$; $n = 0$;
- 4-74. $R^a = \text{CH}_2\text{Ph}$; $R^b = \text{CH}_2\text{COOH}$; $R^i = \text{CH}_2\text{-(3,4-DiMeO)Ph}$;
 $n = 0$;
- 4-75. $R^a = \text{CH}_2\text{CH}_2\text{COOH}$; $R^b = \text{Ph}$; $R^i = \text{CH}_2\text{Ph}$; $n = 0$;
- 4-76. $R^a = (4\text{-MeO})\text{Ph}$; $R^b = \text{CH}_2\text{CH}_2\text{COOH}$; $R^i = \text{CH}_2\text{Ph}$; $n = 0$;
- 4-77. $R^a = \text{Tet}$; $R^b = \text{Ph}$; $R^i = \text{CH}_2\text{-(4-F)Ph}$; $n = 0$;
- 4-78. $R^a = \text{CH}_3$; $R^b = \text{Tet}$; $R^i = \text{CH}_2\text{-(3-MeO)Ph}$; $n = 0$;
- 4-79. $R^a = (4\text{-F})\text{Ph}$; $R^b = \text{Tet}$; $R^i = \text{CH}_2\text{Ph}$; $n = 0$;
- 4-80. $R^a = \text{CH}_2\text{Tet}$; $R^b = (4\text{-MeO})\text{Ph}$; $R^i = \text{CH}_2\text{-(4-F)Ph}$; $n = 0$;
- 4-81. $R^a = \text{CH}_2\text{CH}_2\text{Tet}$; $R^b = \text{Ph}$; $R^i = \text{CH}_2\text{-(3-MeO)Ph}$; $n = 0$;
- 4-82. $R^b = \text{CH}_2\text{CH}_2\text{Tet}$; $R^c = (4\text{-F})\text{Ph}$; $R^i = \text{CH}_2\text{Ph}$; $n = 0$;
- 4-83. $R^a = \text{SO}_2\text{NHCOPh}$; $R^b = \text{Ph}$; $R^i = \text{CH}_2\text{-(2-F)Ph}$; $n = 0$;
- 4-84. $R^b = \text{CH}_2\text{SO}_2\text{NHCOPh}$; $R^c = (3\text{-Cl})\text{Ph}$; $R^i = \text{CH}_2\text{Ph}$; $n = 0$;
- 4-85. $R^a = \text{COOH}$; $R^b = (3\text{-F})\text{Ph}$; $R^i = \text{CH}_2\text{Ph}$; $n = 0$;
- 4-86. $R^a = \text{Ph}$; $R^b = \text{COOH}$; $R^i = \text{CH}_2\text{-(4-MeO)Ph}$; $n = 0$;
- 4-87. $R^a = \text{CH}_3$; $R^b = \text{COOH}$; $R^c = \text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$;
 $R^i = \text{CH}_2\text{-(3-F)Ph}$; n
- 4-88. $R^a = \text{CH}_2\text{COOH}$; $R^b = (2\text{-Cl})\text{Ph}$; $R^i = \text{CH}_2\text{-(4-Cl)Ph}$; $n = 0$;
- 4-89. $R^a = (4\text{-MeO})\text{Ph}$; $R^b = \text{CH}_2\text{COOH}$; $R^i = \text{CH}_2\text{Ph}$; $n = 0$;
- 4-90. $R^a = \text{Ph}$; $R^b = \text{CH}_2\text{COOH}$; $R^c = \text{CH}_3$;
 $R^i = \text{CH}_2\text{-(3-NH}_2\text{)Ph}$; $n = 0$;
- 4-91. $R^a = \text{CH}_2\text{CH}_2\text{COOH}$; $R^b = (3,4\text{-DiMeO})\text{Ph}$; $R^f = \text{NH}_2$;
 $R^i = \text{CH}_2\text{Ph}$; $n = 0$;
- 4-92. $R^a = \text{CH}_2\text{CH}_3$; $R^b = \text{CH}_2\text{CH}_2\text{COOH}$; $R^i = \text{CH}_2\text{-(4-F)Ph}$;
 $n = 0$;
- 4-93. $R^a = \text{Tet}$; $R^b = (4\text{-NO}_2\text{)Ph}$; $R^i = \text{CH}_2\text{Ph}$; $n = 0$;
- 4-94. $R^a = \text{Ph}$; $R^b = \text{Tet}$; $R^i = \text{CH}_2\text{-(4-MeO)Ph}$; $n = 0$;
- 4-95. $R^a = \text{Tet}$; $R^b = (3\text{-Cl})\text{Ph}$; $R^i = \text{CH}_2\text{Ph}$; $n = 0$;
- 4-96. $R^a = \text{CH}_2\text{Tet}$; $R^b = \text{Ph}$; $R^i = \text{CH}_2\text{-(4-F)Ph}$; $n = 0$;
- 4-97. $R^a = \text{CH}_2\text{CH}_2\text{Tet}$; $R^b = \text{Ph}$; $R^i = \text{CH}_2\text{-(3-F)Ph}$; $n = 0$;
- 4-98. $R^b = \text{CH}_2\text{CH}_2\text{Tet}$; $R^c = (4\text{-F})\text{Ph}$; $R^i = \text{CH}_2\text{-(4-F)Ph}$; $n = 0$;
- 4-99. $R^a = \text{SO}_2\text{NHCOPh}$; $R^b = \text{Ph}$; $R^i = \text{CH}_2\text{Ph}$; $n = 0$;

- 4-100. $R^b = \text{CH}_2\text{SO}_2\text{NHCOPh}$; $R^c = \text{Ph}$; $R^i = \text{CH}_2-(3,4\text{-DiMeO})\text{Ph}$;
 $n = 0$;
- 4-101. $R^a = \text{COOH}$; $R^b = \text{CH}_3$; $R^i = \text{CH}_2-(3,4\text{-DiMeO})\text{Ph}$; $n = 0$;
- 4-102. $R^b = \text{COOH}$; $R^c = \text{CH}_3$; $R^i = \text{CH}_2\text{Ph}$; $n = 0$;
- 4-103. $R^a = \text{CH}_2\text{COOH}$; $R^b = \text{CH}_3$; $R^i = \text{CH}_2\text{Ph}$; $n = 0$;
- 4-104. $R^b = \text{CH}_2\text{COOH}$; $R^c = \text{CH}_3$; $R^i = \text{CH}_2\text{Ph}$; $n = 0$;
- 4-105. $R^a = \text{CH}_3$; $R^b = \text{CH}_2\text{COOH}$; $R^c = \text{CH}_3$;
 $R^i = \text{CH}_2-(3,4\text{-DiMeO})\text{Ph}$; $n = 0$;
- 4-106. $R^a = \text{CH}_2\text{CH}_2\text{COOH}$; $R^b = \text{CH}_3$; $R^i = \text{CH}_2\text{Ph}$; $n = 0$;
- 4-107. $R^b = \text{CH}_2\text{CH}_2\text{COOH}$; $R^c = \text{CH}_3$; $R^i = \text{CH}_2\text{Ph}$; $n = 0$;
- 4-108. $R^a = \text{Tet}$; $R^b = \text{CH}_3$; $R^i = \text{CH}_2\text{Ph}$; $n = 0$;
- 4-109. $R^a = \text{CH}_3$; $R^b = \text{Tet}$; $R^i = \text{CH}_2\text{Ph}$; $n = 0$;
- 4-110. $R^a = \text{CH}_3$; $R^c = \text{Tet}$; $R^i = \text{CH}_2\text{Ph}$; $n = 0$;
- 4-111. $R^a = \text{CH}_2\text{Tet}$; $R^b = \text{CH}_3$; $R^i = \text{CH}_2\text{Ph}$; $n = 0$;
- 4-112. $R^a = \text{CH}_2\text{CH}_2\text{Tet}$; $R^b = \text{CH}_3$; $R^i = \text{CH}_2\text{Ph}$; $n = 0$;
- 4-113. $R^b = \text{CH}_2\text{CH}_2\text{Tet}$; $R^c = \text{CH}_3$; $R^i = \text{CH}_2\text{Ph}$; $n = 0$;
- 4-114. $R^a = \text{SO}_2\text{NHCOCH}_3$; $R^b = \text{CH}_3$; $R^i = \text{CH}_2\text{Ph}$; $n = 0$;
- 4-115. $R^a = \text{CH}_3$; $R^b = \text{CH}_2\text{SO}_2\text{NHCOCH}_3$; $R^i = \text{CH}_2\text{Ph}$; $n = 0$;
- 4-116. $R^a = \text{COOH}$; $R^b = \text{CH}_3$; $R^c = \text{CH}_3$; $R^i = \text{CH}_2\text{Ph}$; $n = 0$;
- 4-117. $R^a = \text{CH}_3$; $R^b = \text{COOH}$; $R^c = \text{CH}_3$;
 $R^i = \text{CH}_2-(3,4\text{-DiMeO})\text{Ph}$; $n = 0$;
- 4-118. $R^a = \text{CH}_3$; $R^b = \text{CH}_3$; $R^c = \text{COOH}$; $R^i = \text{CH}_2\text{Ph}$; $n = 0$;
- 4-119. $R^a = \text{CH}_2\text{COOH}$; $R^b = \text{CH}_3$; $R^c = \text{CH}_3$; $R^i = \text{CH}_2\text{Ph}$; $n = 0$;
- 4-120. $R^a = \text{CH}_3$; $R^b = \text{CH}_2\text{COOH}$; $R^c = \text{CH}_3$; $R^i = \text{CH}_2\text{Ph}$; $n = 0$;
- 4-121. $R^a = \text{CH}_3$; $R^b = \text{CH}_3$; $R^c = \text{CH}_2\text{COOH}$;
 $R^i = \text{CH}_2-(3,4\text{-DiMeO})\text{Ph}$; $n = 0$;
- 4-122. $R^a = \text{CH}_2\text{CH}_2\text{COOH}$; $R^b = \text{CH}_3$; $R^c = \text{CH}_3$;
 $R^i = \text{CH}_2\text{Ph}$; $n = 0$;
- 4-123. $R^a = \text{CH}_3$; $R^b = \text{CH}_2\text{CH}_2\text{COOH}$; $R^c = \text{CH}_3$;
 $R^i = \text{CH}_2\text{Ph}$; $n = 0$;
- 4-124. $R^a = \text{Tet}$; $R^b = \text{CH}_3$; $R^c = \text{CH}_3$; $R^i = \text{CH}_2\text{Ph}$; $n = 0$;
- 4-125. $R^a = \text{CH}_3$; $R^b = \text{Tet}$; $R^c = \text{CH}_3$;
 $R^i = \text{CH}_2-(3,4\text{-DiMeO})\text{Ph}$; $n = 0$;
- 4-126. $R^a = \text{CH}_3$; $R^b = \text{CH}_3$; $R^c = \text{Tet}$; $R^i = \text{CH}_2\text{Ph}$; $n = 0$;
- 4-127. $R^a = \text{CH}_2\text{Tet}$; $R^b = \text{CH}_3$; $R^c = \text{CH}_3$; $R^i = \text{CH}_2\text{Ph}$; $n = 0$;
- 4-128. $R^a = \text{CH}_2\text{CH}_2\text{Tet}$; $R^b = \text{CH}_3$; $R^c = \text{CH}_3$; $R^i = \text{CH}_2\text{Ph}$; $n = 0$;

- 4-129. $R^a = \text{CH}_3$; $R^b = \text{CH}_2\text{CH}_2\text{Tet}$; $R^c = \text{CH}_3$;
 $R^i = \text{CH}_2-(3,4\text{-DiMeO})\text{Ph}$; $n = 0$;
- 4-130. $R^a = \text{SO}_2\text{NHCOCH}_3$; $R^b = \text{CH}_3$; $R^c = \text{CH}_3$;
 $R^i = \text{CH}_2\text{Ph}$; $n = 0$;
- 4-131. $R^a = \text{CH}_3$; $R^b = \text{CH}_2\text{SO}_2\text{NHCOCH}_3$; $R^c = \text{CH}_3$;
 $R^i = \text{CH}_2\text{Ph}$; $n = 0$;
- 4-132. $R^a = \text{COOH}$; $R^b = \text{CH}_3$; $R^c = \text{CH}_3$; $R^i = (3,4\text{-DiMeO})\text{Ph}$; $n = 0$
- 4-133. $R^a = \text{CH}_3$; $R^b = \text{COOH}$; $R^c = \text{CH}_3$; $R^i = \text{Ph}$; $n = 0$;
- 4-134. $R^a = \text{CH}_3$; $R^b = \text{CH}_3$; $R^c = \text{COOH}$; $R^i = \text{Ph}$; $n = 0$;
- 4-135. $R^a = \text{CH}_2\text{COOH}$; $R^b = \text{CH}_3$; $R^c = \text{CH}_3$; $R^i = \text{Ph}$; $n = 0$;
- 4-136. $R^a = \text{CH}_3$; $R^b = \text{CH}_2\text{COOH}$; $R^c = \text{CH}_3$; $R^i = \text{Ph}$; $n = 0$;
- 4-137. $R^a = \text{CH}_3$; $R^b = \text{CH}_3$; $R^c = \text{CH}_2\text{COOH}$; $R^i = \text{Ph}$; $n = 0$;
- 4-138. $R^a = \text{CH}_2\text{CH}_2\text{COOH}$; $R^b = \text{CH}_3$; $R^c = \text{CH}_3$; $R^i = \text{Ph}$; $n = 0$;
- 4-139. $R^a = \text{CH}_3$; $R^b = \text{CH}_2\text{CH}_2\text{COOH}$; $R^c = \text{CH}_3$; $R^i = \text{Ph}$; $n = 0$;
- 4-140. $R^a = \text{Tet}$; $R^b = \text{CH}_3$; $R^c = \text{CH}_3$; $R^i = \text{Ph}$; $n = 0$;
- 4-141. $R^a = \text{CH}_2\text{CH}_3$; $R^b = \text{Tet}$; $R^c = \text{CH}_3$; $R^i = \text{Ph}$; $n = 0$;
- 4-142. $R^a = \text{CH}_3$; $R^b = \text{CH}_3$; $R^c = \text{Tet}$; $R^i = \text{Ph}$; $n = 0$;
- 4-143. $R^a = \text{CH}_2\text{Tet}$; $R^b = \text{CH}_3$; $R^c = \text{CH}_3$; $R^i = \text{Ph}$; $n = 0$;
- 4-144. $R^a = \text{CH}_2\text{CH}_2\text{Tet}$; $R^b = \text{CH}_3$; $R^c = \text{CH}_3$;
 $R^i = (3,4\text{-DiMeO})\text{Ph}$; $n = 0$;
- 4-145. $R^a = \text{CH}_3$; $R^b = \text{CH}_2\text{CH}_2\text{Tet}$; $R^c = \text{CH}_3$; $R^i = \text{Ph}$; $n = 0$;
- 4-146. $R^a = \text{SO}_2\text{NHCOCH}_3$; $R^b = \text{CH}_3$; $R^c = \text{CH}_3$;
 $R^i = (3,4\text{-DiMeO})\text{Ph}$; $n = 0$;
- 4-147. $R^a = \text{CH}_2\text{CH}_3$; $R^b = \text{CH}_2\text{SO}_2\text{NHCOCH}_3$; $R^c = \text{CH}_3$;
 $R^i = \text{Ph}$; $n = 0$;
- 4-148. $R^a = \text{COOH}$; $R^b = \text{CH}_3$; $R^c = \text{CH}_3$; $R^i = \text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$; $n = 0$;
- 4-149. $R^a = \text{CH}_2\text{CH}_3$; $R^b = \text{COOH}$; $R^c = \text{CH}_3$;
 $R^i = \text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Ph}$; $n = 0$;
- 4-150. $R^a = \text{CH}_3$; $R^b = \text{COOH}$; $R^c = \text{CH}_3$;
 $R^i = \text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$; $n = 0$;
- 4-151. $R^a = \text{CH}_2\text{COOH}$; $R^b = \text{CH}_3$; $R^c = \text{CH}_3$;
 $R^i = \text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$; $n = 0$;
- 4-152. $R^a = \text{CH}_3$; $R^b = \text{CH}_2\text{COOH}$; $R^c = \text{CH}_2\text{CH}_3$;
 $R^i = \text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$; $n = 0$;
- 4-153. $R^a = \text{CH}_2\text{CH}_3$; $R^b = \text{CH}_3$; $R^c = \text{CH}_2\text{COOH}$;
 $R^i = \text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$; $n = 0$;

- 4-154. $R^a = \text{CH}_2\text{CH}_2\text{COOH}$; $R^b = \text{CH}_2\text{CH}_3$; $R^c = \text{CH}_3$;
 $R^i = \text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$; $n = 0$;
- 4-155. $R^a = \text{CH}_3$; $R^b = \text{CH}_2\text{CH}_2\text{COOH}$; $R^c = \text{CH}_3$;
 $R^i = \text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$; $n = 0$;
- 4-156. $R^a = \text{Tet}$; $R^b = \text{CH}_3$; $R^c = \text{CH}_2-(3\text{-MeO})\text{Ph}$;
 $R^i = \text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$; $n = 0$;
- 4-157. $R^a = \text{CH}_3$; $R^b = \text{Tet}$; $R^c = \text{CH}_3$; $R^i = \text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Ph}$; $n = 0$;
- 4-158. $R^a = \text{CH}_2\text{Ph}$; $R^b = \text{Tet}$; $R^c = \text{CH}_3$; $R^i = \text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$; $n = 0$;
- 4-159. $R^a = \text{CH}_2\text{Tet}$; $R^b = \text{CH}_2\text{CH}_3$; $R^c = \text{CH}_3$;
 $R^i = \text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Ph}$; $n = 0$;
- 4-160. $R^a = \text{CH}_2\text{CH}_2\text{Tet}$; $R^b = \text{CH}_3$; $R^c = \text{CH}_2\text{CH}_3$;
 $R^i = \text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$; $n = 0$;
- 4-161. $R^a = \text{CH}_3$; $R^b = \text{CH}_2\text{CH}_2\text{Tet}$; $R^c = \text{CH}_2\text{Ph}$;
 $R^i = \text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$; $n = 0$;
- 4-162. $R^a = \text{SO}_2\text{NHCOCH}_3$; $R^b = \text{CH}_3$; $R^c = \text{CH}_3$;
 $R^i = \text{CH}_2\text{CH}_2-(4\text{-Cl})\text{Ph}$; $n = 0$;
- 4-163. $R^a = \text{CH}_2\text{Ph}$; $R^b = \text{CH}_2\text{SO}_2\text{NHCOCH}_3$; $R^c = \text{CH}_3$;
 $R^i = \text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$; $n = 0$;
- 4-164. $R^a = \text{COOH}$; $R^b = \text{CH}_3$; $R^c = \text{CH}_3$; $R^i = \text{CH}_2\text{Ph}$; $n = 1$;
- 4-165. $R^a = \text{CH}_3$; $R^b = \text{COOH}$; $R^i = \text{CH}_2\text{Ph}$; $n = 1$;
- 4-166. $R^a = \text{CH}_2\text{CH}_3$; $R^b = \text{COOH}$; $R^i = \text{CH}_2\text{CH}_3$; $n = 1$;
- 4-167. $R^a = \text{CH}_2\text{COOH}$; $R^b = \text{CH}_2\text{CH}_3$; $R^c = \text{CH}_3$;
 $R^i = \text{CH}_2\text{Ph}$; $n = 1$;
- 4-168. $R^b = \text{CH}_2\text{COOH}$; $R^c = \text{CH}_3$; $R^i = \text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$; $n = 1$;
- 4-169. $R^a = \text{CH}_3$; $R^b = \text{CH}_2\text{COOH}$; $R^c = \text{CH}_3$;
 $R^i = \text{CH}_2\text{CH}_2\text{Ph}$; $n = 1$;
- 4-170. $R^a = \text{CH}_2\text{CH}_2\text{COOH}$; $R^b = \text{CH}_3$; $R^c = \text{CH}_3$;
 $R^i = \text{CH}_2\text{Ph}$; $n = 1$;
- 4-171. $R^a = \text{CH}_3$; $R^b = \text{CH}_2\text{CH}_2\text{COOH}$; $R^c = \text{CH}_3$;
 $R^i = \text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$; $n = 1$;
- 4-172. $R^a = \text{Tet}$; $R^b = \text{CH}_3$; $R^c = \text{CH}_3$;
 $R^i = \text{CH}_2\text{CH}_2-(4\text{-F})\text{Ph}$; $n = 1$;
- 4-173. $R^a = \text{CH}_3$; $R^b = \text{Tet}$; $R^c = \text{CH}_3$;
 $R^i = \text{CH}_2-(3,4\text{-DiMeO})\text{Ph}$; $n = 1$;
- 4-174. $R^a = \text{CH}_3$; $R^b = \text{CH}_3$; $R^c = \text{Tet}$;
 $R^i = \text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$; $n = 1$;
- 4-175. $R^a = \text{CH}_2\text{Tet}$; $R^c = \text{CH}_3$; $R^i = \text{CH}_2\text{Ph}$; $n = 1$;

- 4-176. $R^b = \text{CH}_2\text{Tet}$; $R^c = \text{CH}_3$; $R^i = \text{CH}_2\text{Ph}$; $n = 1$;
- 4-177. $R^a = \text{CH}_2\text{Tet}$; $R^i = \text{CH}_2\text{Ph}$; $n = 1$;
- 4-178. $R^a = \text{CH}_2\text{CH}_2\text{Tet}$; $R^b = \text{CH}_3$; $R^c = \text{CH}_3$;
 $R^i = \text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$; $n = 1$;
- 4-179. $R^b = \text{CH}_2\text{CH}_2\text{Tet}$; $R^c = \text{CH}_3$; $R^i = \text{CH}_2\text{Ph}$; $n = 1$;
- 4-180. $R^a = \text{SO}_2\text{NHCOCH}_3$; $R^b = \text{CH}_3$; $R^c = \text{CH}_3$;
 $R^i = \text{CH}_2 - (3\text{-MeO})\text{Ph}$; $n = 1$;
- 4-181. $R^b = \text{CH}_2\text{SO}_2\text{NHCOCH}_3$; $R^c = \text{CH}_3$; $R^i = \text{CH}_2\text{CH}_3$; $n = 1$;
- 4-182. $R^a = \text{COOH}$; $R^b = \text{CH}_3$; $R^c = \text{CH}_3$; $R^i = \text{CH}_2\text{Ph}$; $n = 2$;
- 4-183. $R^a = \text{CH}_3$; $R^b = \text{COOH}$; $R^i = \text{CH}_2\text{Ph}$; $n = 2$;
- 4-184. $R^a = \text{CH}_2\text{CH}_3$; $R^c = \text{COOH}$; $R^i = \text{CH}_2\text{CH}_3$; $n = 2$;
- 4-185. $R^a = \text{CH}_2\text{COOH}$; $R^b = \text{CH}_2\text{CH}_3$; $R^c = \text{CH}_3$;
 $R^i = \text{CH}_2\text{Ph}$; $n = 2$;
- 4-186. $R^b = \text{CH}_2\text{COOH}$; $R^c = \text{CH}_3$; $R^i = \text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$; $n = 2$;
- 4-187. $R^a = \text{CH}_3$; $R^b = \text{CH}_2\text{COOH}$; $R^c = \text{CH}_3$;
 $R^i = \text{CH}_2\text{CH}_2\text{Ph}$; $n = 2$;
- 4-188. $R^a = \text{CH}_2\text{CH}_2\text{COOH}$; $R^b = \text{CH}_3$; $R^c = \text{CH}_3$;
 $R^i = \text{CH}_2\text{Ph}$; $n = 2$;
- 4-189. $R^a = \text{CH}_3$; $R^b = \text{CH}_2\text{CH}_2\text{COOH}$; $R^c = \text{CH}_3$;
 $R^i = \text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$; $n = 2$;
- 4-190. $R^a = \text{Tet}$; $R^b = \text{CH}_3$; $R^c = \text{CH}_3$;
 $R^i = \text{CH}_2\text{CH}_2 - (4\text{-F})\text{Ph}$; $n = 2$;
- 4-191. $R^a = \text{CH}_3$; $R^b = \text{Tet}$; $R^c = \text{CH}_3$;
 $R^i = \text{CH}_2 - (3,4\text{-DiMeO})\text{Ph}$; $n = 2$;
- 4-192. $R^a = \text{CH}_3$; $R^b = \text{CH}_3$; $R^c = \text{Tet}$;
 $R^i = \text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$; $n = 2$;
- 4-193. $R^a = \text{CH}_2\text{Tet}$; $R^c = \text{CH}_3$; $R^i = \text{CH}_2\text{Ph}$; $n = 2$;
- 4-194. $R^b = \text{CH}_2\text{Tet}$; $R^c = \text{CH}_3$; $R^i = \text{CH}_2\text{Ph}$; $n = 2$;
- 4-195. $R^a = \text{CH}_2\text{Tet}$; $R^i = \text{CH}_2\text{Ph}$; $n = 2$;
- 4-196. $R^a = \text{CH}_2\text{CH}_2\text{Tet}$; $R^b = \text{CH}_3$; $R^c = \text{CH}_3$;
 $R^i = \text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$; $n = 2$;
- 4-197. $R^b = \text{CH}_2\text{CH}_2\text{Tet}$; $R^c = \text{CH}_3$; $R^i = \text{CH}_2\text{Ph}$; $n = 2$;
- 4-198. $R^a = \text{SO}_2\text{NHCOCH}_3$; $R^b = \text{CH}_3$; $R^c = \text{CH}_3$;
 $R^i = \text{CH}_2 - (3\text{-MeO})\text{Ph}$; $n = 2$;
- 4-199. $R^b = \text{CH}_2\text{SO}_2\text{NHCOCH}_3$; $R^c = \text{CH}_3$; $R^i = \text{CH}_2\text{CH}_3$; $n = 2$.

Näistä edullisia yhdisteitä ovat nrot 4—5, 4—15, 4—35, 4—56, 4—57, 4—64, 4—68, 4—73, 4—89, 4—103, 4—104, 4—120, 4—135, 4—136, 4—143, 4—152, 4—168 ja 4—193 ja edullisimmat ovat nrot 4—56, 4—57, 4—64, 4—103, 4—135 ja 4—143.

5

Edellä olevissa käytettiin seuraavia lyhenteitä:

	iBu	isobutyyli;
	Bz	bentsyyli;
10	Et	etyyli;
	Me	metyyli;
	Ph	fenyyli;
	Pr	propyyli;
	Tet	tetratsolyyli.

15

Yleensä edullisia esillä olevan keksinnön mukaisia yhdisteitä ovat ne esimerkkien 5, 7, 9, 14, 15, 17, 19, 21, 23, 25, 29, 31, 33, 37, 42, 46, 52, 61, 72, 83, 84, 86, 87, 97, 102, 103, 104, 106, 111, 114, 116, 118, 120, 130, 132, 134, 136, 137, 141, 143, 145, 149, 152, 157, 161, 163, 165, 167, 170, 172, 174, 176, 178, 180, 182, 20
184, 190, 200, 202, 204, 212, 214, 217, 218, 221, 222, 228, 229, 233 ja 235 ja edullisimmat yhdisteet ovat ne esimerkkien 5, 7, 9, 14, 17, 19, 21, 25, 83, 84, 86, 87, 97, 103, 116, 118, 132, 136, 137, 141, 149, 152, 161, 165, 180, 190, 200, 204, 212, 218 ja 233.

25 Muita edullisia yhdisteitä ovat:

(9-Bentsyyli-1-isopropyyli-4-metyylikarbatsol-2-yyli)etikkahappo;

(9-Bentsyyli-1-metyyllitio-4-trifluorimetyylikarbatsol-2-yyli)etikkahappo;

(9-Bentsyyli-4-metyyllitiokarbatsol-3-yyli)etikkahappo;

30 (9-Bentsyyli-4-metyyli-1-metyyllitiokarbatsol-2-yyli)etikkahappo;

(9-Bentsyyli-3-metyyli-1-metyyllitiokarbatsol-2-yyli)etikkahappo;

(9-Bentsyyli-4-metyyli-1-metoksikarbatsol-2-yyli)etikkahappo;

(9-Bentsyyli-1-metyyli-4-metyylitiokarbatsol-3-yyli)etikkahappo;

(9-Bentsyyli-1-metyyli-4-metyylitiokarbatsol-3-yyli)etikkahappo;

(8-Atsa-9-bentsyyli-4-metyyli-1-metyylitiokarbatsol-2-yyli)etikkahappo;

- 5 ja niiden farmaseuttisesti hyväksyttävät suolat ja esterit.

Esillä olevan keksinnön mukaiset yhdisteet voidaan valmistaa erilaisilla menetelmillä, jotka tunnetaan hyvin sellaisenaan tämän tyyppisten yhdisteiden valmistukseen. Esimerkiksi ne voidaan valmistaa kuten kuvataan seuraavissa reaktiokaavioissa

- 10 A—K.

Reaktiokaavio A

- 15 Kaavan (I) mukaisia yhdisteitä, joissa R^3 on vetyatomi ja Y^3 on karboksimeetyyliryhmä, toisin sanoen kaavan (XIII) mukaisia yhdisteitä, voidaan valmistaa kuten esitetään seuraavassa reaktiokaaviossa:

- 20 Tässä kaaviossa lähtöaine, kaavan (XI) mukainen yhdiste, on voitu valmistaa seuraamalla Chem. Ber., 95, 2205 (1962) kuvattua menettelytapaa.

Yllä olevissa kaavoissa R^1 , R^2 , R^3 , Y^1 , Y^2 ja Y^4 ovat kuten määriteltiin edellä.

Vaihe A1:

- 25 Tässä vaiheessa valmistetaan kaavan (XII) mukainen karboksyylihapoyhdiste hydrolysoimalla kaavan (XI) mukainen syanoyhdiste.

- 30 Tämä reaktio suoritetaan normaalisti ja edullisesti liuottimen, edullisesti vesipitoisen liuottimen, läsnäollessa. Käytetyn liuottimen laatua ei erikoisemmin rajoiteta, sillä edellytyksellä että sillä ei ole haitallista vaikutusta reaktioon tai reagensseihin ja että se kykenee liuottamaan reagenssit ainakin jossain määrin. Esimerkkejä sopivista liuottimista ovat: eetterit, kuten esimerkiksi dietyylieetteri, tetrahydrofuraani,

dioksaani tai dimetoksietaani; alkoholit, kuten esimerkiksi metanoli tai etanoli; ja alkoholien ja veden seokset. Näistä pidämme edullisina alkoholeja tai alkoholin ja veden seosta.

- 5 Samoin käytetyn emäksen laatua ei erityisemmin rajoiteta ja mitä tahansa emästä, jota yleisesti käytetään tavanomaisissa hydrolyysireaktioissa, voidaan yhtä hyvin käyttää tässä. Esimerkkejä sopivista emäksistä ovat: alkalimetallikarbonaatit, kuten esimerkiksi natriumkarbonaatti, kaliumkarbonaatti tai litiumkarbonaatti; alkalimetalli-
- 10 -hydroksidit, kuten esimerkiksi litiumhydroksidi, natriumhydroksidi tai kaliumhydroksidi; ja maa-alkalimetallihydroksidit, kuten esimerkiksi bariumhydroksidi. Näistä pidämme edullisena natriumhydroksidia tai kaliumhydroksidia.

- Reaktio emäksen kanssa voi tapahtua laajalla lämpötila-alueella ja reaktion täsmällinen lämpötila ei ole kriittinen keksinnölle. Edullinen reaktiolämpötila riippuu
- 15 sellaisista tekijöistä, kuten liuottimen laadusta ja käytetystä lähtöaineesta ja reagenssista. Yleensä pidämme kuitenkin sopivana suorittaa reaktio lämpötilassa 0—150 °C, edullisemmin 25—100 °C tai reaktioväliaineen refluksointilämpötilassa. Reaktioon vaadittu aika voi myös vaihdella laajasti riippuen monista tekijöistä, joista huomattakoon reaktiolämpötila ja siinä käytetyt reagenssit ja liuotin. Sillä edellytyksellä että
- 20 reaktio suoritetaan kuitenkin edellä kuvatuissa edullisissa olosuhteissa, 30 minuuttia - 24 tuntia, edullisemmin 1—10 tuntia, tavallisesti riittää.

- Reaktion mentyä loppuun haluttu yhdiste voidaan ottaa talteen reaktioseoksesta tavanomaisin keinoin. Esimerkiksi erä sopiva menetelmä käsittää: pestään orgaaninen
- 25 faasi vedellä; erotetaan orgaaninen faasi, joka sisältää halutun yhdisteen, kuivataan tuloksena saatu liuos kuivatusaineella, kuten esimerkiksi vedettömällä magnesiumsulfaatilla; ja tislataan liuotin pois. Näin saatu haluttu yhdiste voidaan, haluttaessa, puhdistaa edelleen sellaisilla tavanomaisilla menetelmillä, kuten uudelleenkiteyttämällä, uudelleensaostamalla tai erilaisilla kromatografiatekniikoilla, joista huomattakoon
- 30 pylväskromatografia.

Vaihe A2.

Tässä vaiheessa kaavan (XII) mukaisella karboksyylihappoyhdisteellä, joka valamistettiin kuten kuvattiin vaiheessa A1, toteutettiin Arndt-Eistert-synteesi metyleeniryhmän kiinnittämiseksi karboksyyliin ja saadaan kaavan (XIII) mukainen yhdiste, joka voi olla esillä olevan keksinnön mukainen yhdiste.

Tämän vaiheen ensimmäisessä reaktiossa kaavan (XII) mukainen karboksyylihappoyhdiste muutetaan ensin happohalidikseen, edullisesti happokloridiksi, antamalla sen reagoida halogenoivan, edullisesti klooraavan, aineen, kuten esimerkiksi oksalyylikloridin, karbonyylikloridin, fosforioksikloridin tai fosforipentakloridin, edullisesti oksalyylikloridin, kanssa. Reaktio suoritetaan normaalisti ja edullisesti liuottimen läsnäollessa. Käytetyn liuottimen laatua ei erityisemmin rajoiteta, sillä edellytyksellä että sillä ei ole haitallista vaikutusta reaktioon tai siihen sisältyviin reagensseihin ja että se kykenee liuottamaan reagenssit ainakin jossain määrin. Esimerkkejä sopivista liuottimista ovat: halogenoidut hiilivedyt, kuten esimerkiksi metyleenikloridi, kloroformi tai dikloorietaani; eetterit, kuten esimerkiksi dietyylieetteri, tetrahydrofuraani, dioksaani tai dimetoksietäni; ja amidit, kuten esimerkiksi formamidi, dimetyyliformamidi tai dimetyyliasetamidi. Näistä pidämme edullisina halogenoituja hiilivetyjä (varsinkin metyleenikloridia) tai amideja (varsinkin dimetyyliformamidia).

Reaktio voi tapahtua laajalla lämpötila-alueella ja täsmällinen reaktion lämpötila ei ole kriittinen keksinnölle. Edullinen reaktiolämpötila riippuu sellaisista tekijöistä, kuten liuottimen laatu ja käytetty lähtöaine tai reagenssi. Pidämme yleensä kuitenkin sopivana suorittaa reaktio lämpötilassa 0—50 °C, edullisemmin noin huoneen lämpötilassa. Reaktioon vaadittu aika voi myös vaihdella laajasti riippuen monista tekijöistä, joista huomattakoon reaktion lämpötila ja reagenssien laadusta ja käytetystä liuottimesta. Sillä edellytyksellä että reaktio kuitenkin suoritetaan edellä kuvatuissa edullisissa olosuhteissa, 30 minuuttia - 24 tuntia, edullisemmin 1—12 tuntia, tavallisesti riittää.

Tämän vaiheen seuraavassa reaktiossa happohalidi, edullisesti happokloridi, joka on valmistetu edellä kuvatulla tavalla, muutetaan vastaavaksi diatsoketoniksi antamalla sen reagoida diatsometaanin kanssa. Reaktio suoritetaan normaalisti ja edullisesti liuottimen läsnäollessa. Käytetyn liuottimen laatua ei erityisemmin rajoiteta, sillä edellytyksellä että sillä ei ole haitallista vaikutusta reaktioon tai siihen sisältyviin reagensseihin ja että se kykenee liuottamaan reagenssit ainakin jossain määrin. Esimerkkejä sopivista liuottimista ovat: eetterit, kuten esimerkiksi dietyylieetteri, tetrahydrofuraani, dioksaani tai dimetoksietaani; alkoholit, kuten esimerkiksi metanoli tai etanoli; ketonit, kuten esimerkiksi asetoni tai metyylietyyliketoni; ja vesi. Näistä pidämme edullisina vettä (varsinkin metanolia) tai eettereitä (varsinkin dietyylieetteriä).

Reaktio voi tapahtua laajalla lämpötila-alueella ja täsmällinen reaktion lämpötila ei ole kriittinen keksinnölle. Edullinen reaktiolämpötila riippuu sellaisista tekijöistä, kuten liuottimen laatu ja lähtöaine ja käytetty reagenssi. Pidämme yleensä kuitenkin sopivana suorittaa reaktio lämpötilassa 0—50 °C, edullisemmin huoneen lämpötilassa. Reaktioon vaadittu aika voi myös vaihdella laajasti riippuen monista tekijöistä, joista huomattakoon reaktiolämpötila ja reagenssien laatu ja käytetty liuotin. Sillä edellytyksellä että reaktio kuitenkin suoritetaan edellä kuvatuissa edullisissa olosuhteissa, 5—30 tuntia, edullisemmin 10—24 tuntia, tavallisesti riittää.

Tämän vaiheen viimeisessä reaktiossa diatsoketoni muutetaan kaavan (XIII) mukaiseksi halutuksi yhdisteeksi antamalla sen reagoida veden kanssa katalyytin, edullisesti raskasmetallikatalyytin, kuten esimerkiksi hopean tai hopeaoksidin, läsnäollessa. Reaktio suoritetaan normaalisti ja edullisesti liuottimen läsnäollessa. Käytetyn liuottimen laatua ei erityisemmin rajoiteta, sillä edellytyksellä että sillä ei ole haitallista vaikutusta reaktioon tai siihen sisältyviin reagensseihin ja että se kykenee liuottamaan reagenssit ainakin jossain määrin. Esimerkkejä sopivista liuottimista ovat: eetterit, kuten esimerkiksi dietyylieetteri, tetrahydrofuraani, dioksaani tai dimetoksietaani; alkoholit, kuten esimerkiksi metanoli tai etanoli; ketonit, kuten esimerkiksi asetoni tai metyylietyyliketoni; ja vesi. Näistä pidämme edullisina alkoholeja (varsinkin metanolia).

Reaktio voi tapahtua laajalla lämpötila-alueella ja täsmällinen reaktion lämpötila ei ole kriittinen keksinnölle. Edullinen reaktiolämpötila riippuu sellaisista tekijöistä, kuten liuottimen laatu ja lähtöaine tai käytetty reagenssi. Yleensä pidämme kuitenkin sopivana suorittaa reaktio lämpötilassa 10–150 °C, edullisemmin reaktioväliaineen refluksointilämpötilassa. Reaktioon vaadittu aika voi myös vaihdella laajasti riippuen monista tekijöistä, joista huomattakoon reaktiolämpötila ja reagenssien laatu ja käytetty liuotin. Sillä edellytyksellä että reaktio kuitenkin suoritetaan edellä kuvatuissa edullisissa olosuhteissa, 1–20 tuntia, edullisemmin 3–10 tuntia, tavallisesti riittää.

10

Jonkun tai kaikkien edellä olevien reaktioiden mentyä loppuun haluttu yhdiste voidaan ottaa talteen reaktioseoksesta tavanomaisin keinoin. Esimerkiksi eräs sopiva menetelmä käsittää: pestään orgaaninen faasi vedellä; erotetaan orgaaninen faasi, joka sisältää halutun yhdisteen, kuivataan tuloksena saatu liuos kuivatusaineella, kuten esimerkiksi vedettömällä magnesiumsulfaatilla; ja tislataan liuotin pois. Näin saatu haluttu yhdiste voidaan, haluttaessa, puhdistaa edelleen sellaisilla tavanomaisilla menetelmillä, kuten uudelleenkiteyttämällä, uudelleensaostamalla tai erilaisilla kromatografiatekniikoilla, joista huomattakoon pylväskromatografia.

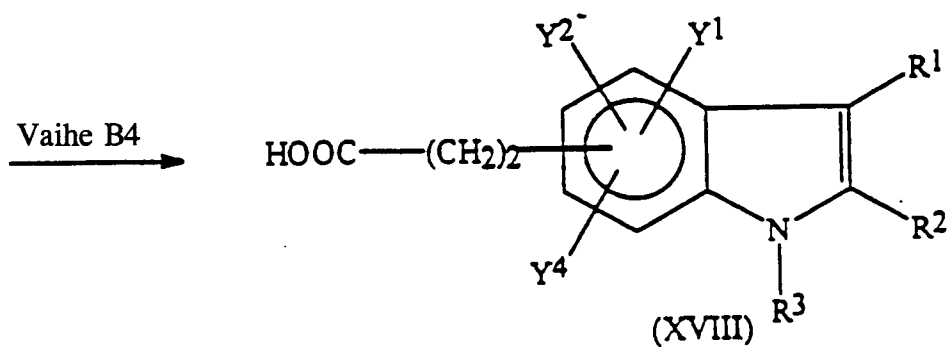
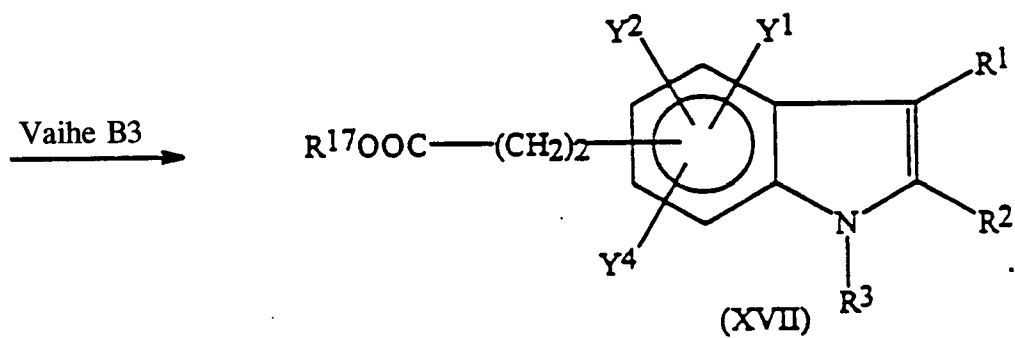
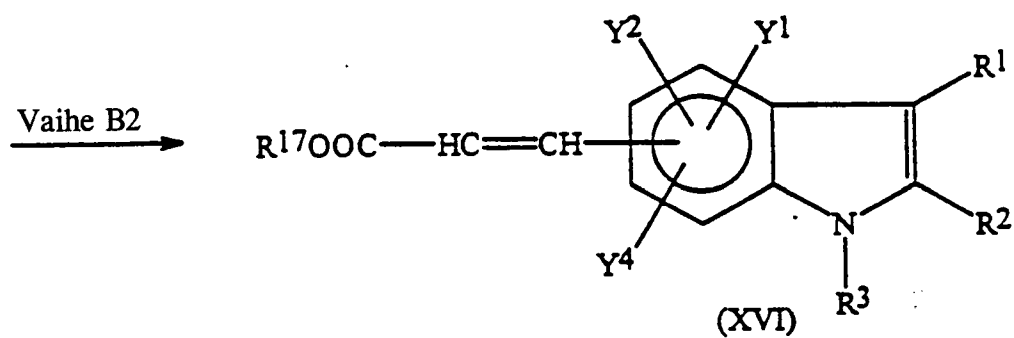
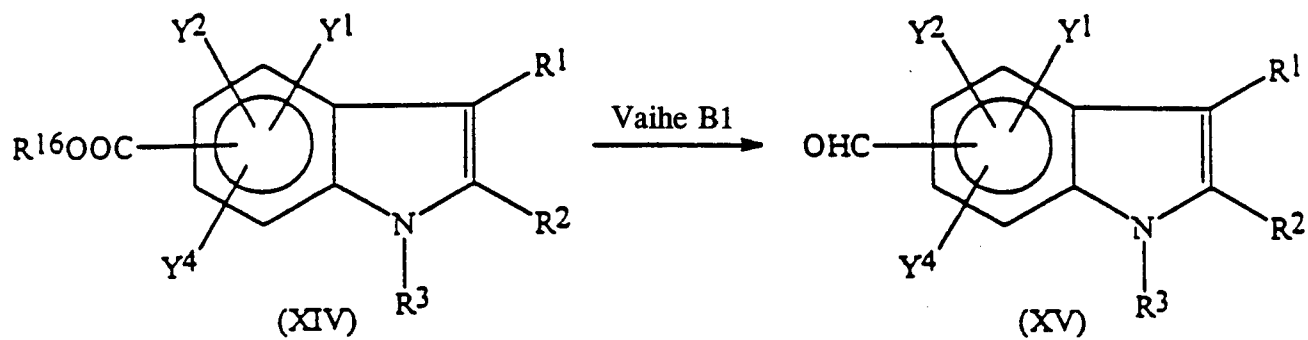
20

Reaktiokaavio B

25

Kaavan (I) mukaiset yhdisteet, joissa R^3 on edullisesti vetyatomi ja Y^3 on 2-karboksietyyliryhmä, toisin sanoen kaavan (XVIII) mukaisia yhdisteitä, voidaan valmistaa kuten esitetään seuraavassa reaktiokaaviossa:

Reaktiokaavio B



Edellä olevissa kaavoissa R^1 , R^2 , R^3 , Y^1 , Y^2 ja Y^4 ovat kuten määriteltiin edellä ja R^{16} ja R^{17} ovat samanlaisia tai erilaisia ja kumpikin on karboksia suojaava ryhmä.

- 5 Karboksia suojaavan ryhmän, jota R^{16} ja R^{17} edustavat, laatua ei erityisemmin rajoiteta ja mitä tahansa alalla tunnettua karboksia suojaavaa ryhmää voidaan yhtä hyvin käyttää tässä reaktiossa. Esimerkkejä sellaisista ryhmistä, joita voidaan käyttää tässä reaktiossa, ovat ne suojaryhmät, jotka määriteltiin ja joista annettiin esimerkkejä edellä karboksia suojaavien ryhmien yhteydessä, joita Y^1 jne voi edustaa.

10 Vaihe B1:

Tässä vaiheessa kaavan (XIV) mukainen yhdiste pelkistetään kaavan (XV) mukaiseksi formyyliyhdisteeksi.

- 15 Reaktio suoritetaan normaalisti ja edullisesti liuottimen läsnäollessa. Käytetyn liuottimen laatua ei erityisemmin rajoiteta, sillä edellytyksellä että sillä ei ole haitallista vaikutusta reaktioon tai siihen sisältyviin reagensseihin ja että se kykenee liuottamaan reagenssit ainakin jossain määrin. Edulliset liuottimet ovat ei-polaarisia. Esimerkkejä sopivista liuottimista ovat: alifaattiset hiilivedyt, kuten esimerkiksi
- 20 heksaani; aromaattiset hiilivedyt, kuten esimerkiksi bentseeni, tolueni tai ksyleeni; eetterit, kuten esimerkiksi dietyylieetteri, tetrahydrofuraani, dioksaani tai dimetoksietani; halogenoidut hiilivedyt, kuten esimerkiksi metyleenikloridi, kloroformi tai dikloorietaani; ja alkoholit, kuten esimerkiksi metanoli tai etanoli. Näistä pidämme edullisina alkoholeja (varsinkin metanolia), halogenoituja hiilivetyjä (varsinkin metyleenikloridia) ja eettereitä (varsinkin tetrahydrofuraania).
- 25

Samoin käytetyn pelkistysaineen laatua ei erityisemmin rajoiteta ja mitä tahansa yleisesti tavanomaisissa reaktioissa käytettyä ainetta voidaan yhtä hyvin käyttää tässä. Esimerkkejä sopivista pelkistysaineista ovat natriumboorihydridi, litiumaluminiumhydridi, di-isobutyylialuminiumhydridi, litiumaluminium-tri-t-butoksihydridi ja litiumaluminium-trimetoksihydridi.

30

Reaktio voi tapahtua laajalla lämpötila-alueella ja täsmällinen reaktion lämpötila ei ole kriittinen keksinnölle. Edullinen reaktiolämpötila riippuu sellaisista tekijöistä, kuten liuottimen laatu ja lähtöaine tai käytetty reagenssi. Yleensä pidämme kuitenkin sopivana suorittaa reaktio lämpötilassa -78° - 50° °C, edullisemmin -60° - 25° °C ja edullisimmin noin huoneen lämpötilassa. Tähän reaktioon vaadittu aika voi myös vaihdella laajasti riippuen monista tekijöistä, joista huomattakoon reaktion lämpötila ja reagenssien laatu ja käytetty liuotin. Sillä edellytyksellä että reaktio kuitenkin suoritetaan edellä kuvatuissa edullisissa olosuhteissa, 5 minuuttia - 24 tuntia, edullisesti 10 minuuttia - 12 tuntia, tavallisesti riittää.

10

Reaktion mentyä loppuun haluttu yhdiste voidaan ottaa talteen reaktioseoksesta tavanomaisin keinoin. Esimerkiksi eräs sopiva menetelmä käsittää: neutraloidaan asianmukaisesti reaktioseos, suodatetaan liukenemattomat aineet pois, jos niitä on; lisätään vettä ja veteen liukenematonta orgaanista liuotinta, kuten esimerkiksi etyyliasettaatti; pestään orgaaninen faasi vedellä; erotetaan orgaaninen faasi, joka sisältää halutun yhdisteen; kuivataan uute kuivatusaineella, kuten vedettömällä magnesiumsulfaattilla; ja tislataan liuotin pois. Näin saatu haluttu yhdiste voidaan, haluttaessa, puhdistaa edelleen sellaisilla tavanomaisilla menetelmillä, kuten uudelleenkiteyttämällä, uudelleensaostamalla tai erilaisilla kromatografiatekniikoilla, joista huomattakoon pylväskromatografia.

20

Vaihe B2:

Tässä vaiheessa kaavan (XVI) mukainen yhdiste valmistetaan Wittig-reaktiolla kaavan (XV) mukaisesta yhdisteestä, joka on voitu valmistaa vaiheessa B1 kuvatulla menetelmällä.

25

Kaavan (XV) mukaisen yhdisteen annetaan reagoida Wittig-reagenssin kanssa, joka tässä tapauksessa on edullisesti alkyyli- tai aralkyyliidi(alkyyli- tai aryyli)fosfonoasettaatti olosuhteissa, jotka ovat tavanomaiset, tämän tyyppiselle reaktiolle. Reaktio suoritetaan normaalisti ja edullisesti liuottimen läsnäollessa. Käytetyn liuottimen laatua ei erityisemmin rajoiteta, sillä edellytyksellä että sillä ei ole

30

haitallista vaikutusta reaktioon tai siihen sisältyviin reagensseihin ja että se kykenee liuottamaan reagenssit ainakin jossain määrin. Esimerkkejä sopivista liuottimista ovat: aromaattiset hiilivedyt, kuten esimerkiksi bentseeni, tolueni tai ksyleeni; halogenoituneet hiilivedyt, kuten esimerkiksi metyleenikloridi, kloroformi tai diloorietaani; eetterit, kuten esimerkiksi dietyylieetteri, tetrahydrofuraani, dioksaani tai dimetoksietaani; nitrilit, kuten esimerkiksi asetnitrili tai isobutyronitrili; amidit, kuten esimerkiksi formamidi, dimetyyliformamidi, dimetyyliasetamidi tai heksametyyliforitriamidi; ja sulfoksidit, kuten esimerkiksi dimetyylisulfoksidi tai sulfolaani. Näistä pidämme edullisena tetrahydrofuraania.

10

Reaktio voi tapahtua laajalla lämpötila-alueella ja täsmällinen reaktion lämpötila ei ole kriittinen keksinnölle. Yleensä pidämme sopivana suorittaa reaktio lämpötilassa 0–80 °C, edullisemmin 0–20 °C. Reaktioon vaadittu aika voi myös vaihdella laajasti riippuen monista tekijöistä, joista huomattakoon reaktion lämpötila ja reagenssien laatu ja käytetty liuotin. Sillä edellytyksellä että reaktio kuitenkin suoritetaan edellä kuvatuissa edullisissa olosuhteissa, 5 minuuttia - 5 tuntia, edullisemmin 10–30 minuuttia, tavallisesti riittää.

15

Reaktion mentyä loppuun haluttu yhdiste voidaan ottaa talteen reaktioseoksesta tavanomaisin keinoin. Esimerkiksi eräs sopiva menetelmä käsittää: suodatetaan liukenemattomat aineet pois, jos niitä on; lisätään vettä ja veteen sekoittumaton orgaaninen liuotin, kuten esimerkiksi etyyliasetatti; pestään orgaaninen faasi vedellä tai vesiliuoksella; erotetaan orgaaninen faasi, joka sisältää halutun yhdisteen; kuivataan uute kuivatusaineella, kuten esimerkiksi vedettömällä magnesiumsulfaatilla; ja tislataan liuotin pois. Näin saatu haluttu yhdiste voidaan, haluttaessa, puhdistaa edelleen sellaisilla tavanomaisilla menetelmillä, kuten uudelleenkiteyttämällä, uudelleensaostamalla tai erilaisilla kromatografiatekniikoilla, joista huomattakoon pylväskromatografia.

25

30

Vaihe B3:

Tässä vaiheessa hiili-hiili-kaksoissidos kaavan (XVI) mukaisessa yhdisteessä, joka on voitu valmistaa kuten kuvattiin vaiheessa B2, pelkistetään hiili-hiili yksinkertaiseksi sidokseksi, jolloin saadaan kaavan (XVIII) mukainen yhdiste.

Mitä tahansa yleisesti tämän tyyppisessä reaktiossa käytettyä pelkistysmenetelmää voidaan käyttää tässä, vaikkakin katalyyttipelkistysmenetelmää pidetään edullisempaina. Reaktio suoritetaan normaalisti ja edullisesti liuottimen läsnäollessa. Käytetyn liuottimen laatua ei erikoisemmin rajoiteta, sillä edellytyksellä että sillä ei ole haitallista vaikutusta reaktioon tai siihen sisältyviin reagensseihin ja että se kykenee liuottamaan reagenssit ainakin jossain määrin. Esimerkkejä sopivista liuottimista ovat: aromaattiset hiilivedyt, kuten esimerkiksi bentseeni, tolueni tai ksyleeni; eetterit, kuten esimerkiksi dietyylieetteri, tetrahydrofuraani, dioksaani tai dimetoksietaanin; ja alkoholit, kuten esimerkiksi metanoli tai etanoli. Näistä pidämme edullisina alkoholeja (varsinkin metanolia) ja eettereitä (varsinkin tetrahydrofuraania).

Samoin käytetyn katalyytin laatua ei erityisemmin rajoiteta ja mitä tahansa tavanomaisissa reaktioissa yleisesti käytettyä katalyyttiä voidaan yhtä hyvin käyttää tässä. Esimerkkejä sopivista katalyyteistä ovat palladium, palladium-hiili, platina tai Raney-nikkeli.

Reaktio voi tapahtua laajalla lämpötila-alueella ja täsmällinen reaktion lämpötila ei ole kriittinen keksinnölle. Edullinen reaktiolämpötila riippuu sellaisista tekijöistä, kuten liuottimen laatu ja lähtöaine tai käytetty reagenssi. Yleensä pidämme kuitenkin sopivana suorittaa reaktio lämpötilassa -20° - 40° C, edullisemmin $0-25^{\circ}$ C, edullisimmin noin huoneen lämpötilassa. Reaktioon vaadittava aika voi myös vaihdella laajasti riippuen monista tekijöistä, joista huomattakoon reaktion lämpötila ja reagenssien laatu ja käytetty liuotin. Sillä edellytyksellä että reaktio kuitenkin suoritetaan edellä kuvatuissa edullisissa olosuhteissa, 5 minuuttia - 24 tuntia, edullisemmin 10 minuuttia - 12 tuntia, tavallisesti riittää.

- Reaktion mentyä loppuun haluttu yhdiste voidaan ottaa talteen reaktioseoksesta tavanomaisin keinoin. Esimerkiksi eräs sopiva menetelmä käsittää: suodatetaan käytetty katalyytti pois ja tislataan sitten liuotin pois. Näin saatu haluttu yhdiste voidaan, haluttaessa, puhdistaa edelleen sellaisilla tavanomaisilla menetelmillä, kuten uudelleenkiteyttämällä, uudelleensaostamalla tai erilaisilla kromatografiatekniikoilla, joista huomattakoon pylväskromatografia.

Vaihe B4:

- 10 Tässä vaiheessa kaavan (XVII) mukainen yhdiste hydrolysoidaan karboksia suojaavan ryhmän R^{17} poistamiseksi ja saadaan haluttu kaavan (XVIII) mukainen yhdiste. Reaktio suoritetaan normaalisti ja edullisesti emäksen läsnäollessa.

- Tämä reaktio suoritetaan myös normaalisti ja edullisesti liuottimen läsnäollessa.
- 15 Käytetyn liuottimen laatua ei erityisemmin rajoiteta, sillä edellytyksellä että sillä ei ole haitallista vaikutusta reaktioon tai siihen sisältyviin reagensseihin ja että se kykenee liuottamaan reagenssit ainakin jossain määrin. Esimerkkejä sopivista liuottimista ovat: eetterit, kuten esimerkiksi tetrahydrofuraani, dioksaani tai dimetoksietaani; alkoholit, kuten esimerkiksi metanoli tai etanoli; ja alkoholien ja veden seokset. Näistä pidämme edullisina alkoholeja tai alkoholin ja veden seosta.
- 20

- Samoin käytetyn emäksen laatua ei erityisemmin rajoiteta ja mitä tahansa tämän tyyppisissä tavanomaisissa reaktioissa käytettyä emästä voidaan yhtä hyvin käyttää tässä. Esimerkkejä sopivista emäksistä ovat: alkalimetallikarbonaatit, kuten esimerkiksi natriumkarbonaatti, kaliumkarbonaatti tai litiumkarbonaatti; ja alkalimetallihydroksidit, kuten esimerkiksi natriumhydroksidi, kaliumhydroksidi tai litiumhydroksidi, tai maa-alkalimetallihydroksidit, kuten esimerkiksi batriumhydroksidi. Näistä pidämme edullisena natriumhydroksidia tai kaliumhydroksidia.
- 25

- 30 Reaktio emäksen kanssa voi tapahtua laajalla lämpötila-alueella ja täsmällinen reaktion lämpötila ei ole kriittinen keksinnölle. Edullinen reaktiolämpötila riippuu sellaisista tekijöistä, kuten liuottimen laatu, lähtöaine tai käytetty reagenssi. Yleensä

- pidämme kuitenkin sopivana suorittaa reaktio lämpötilassa 0—150 °C, edullisemmin 10—50 °C ja edullisimmin noin huoneen lämpötilassa. Reaktioon vaadittava aika voi myös vaihdella laajasti riippuen monista tekijöistä, joista huomattakoon reaktion lämpötila ja reagenssien laatu ja käytetty liuotin. Sillä edellytyksellä että reaktio
- 5 kuitenkin suoritetaan edellä kuvatuissa edullisissa olosuhteissa, 30 minuuttia - 24 tuntia, edullisemmin 1—10 tuntia, tavallisesti riittää.

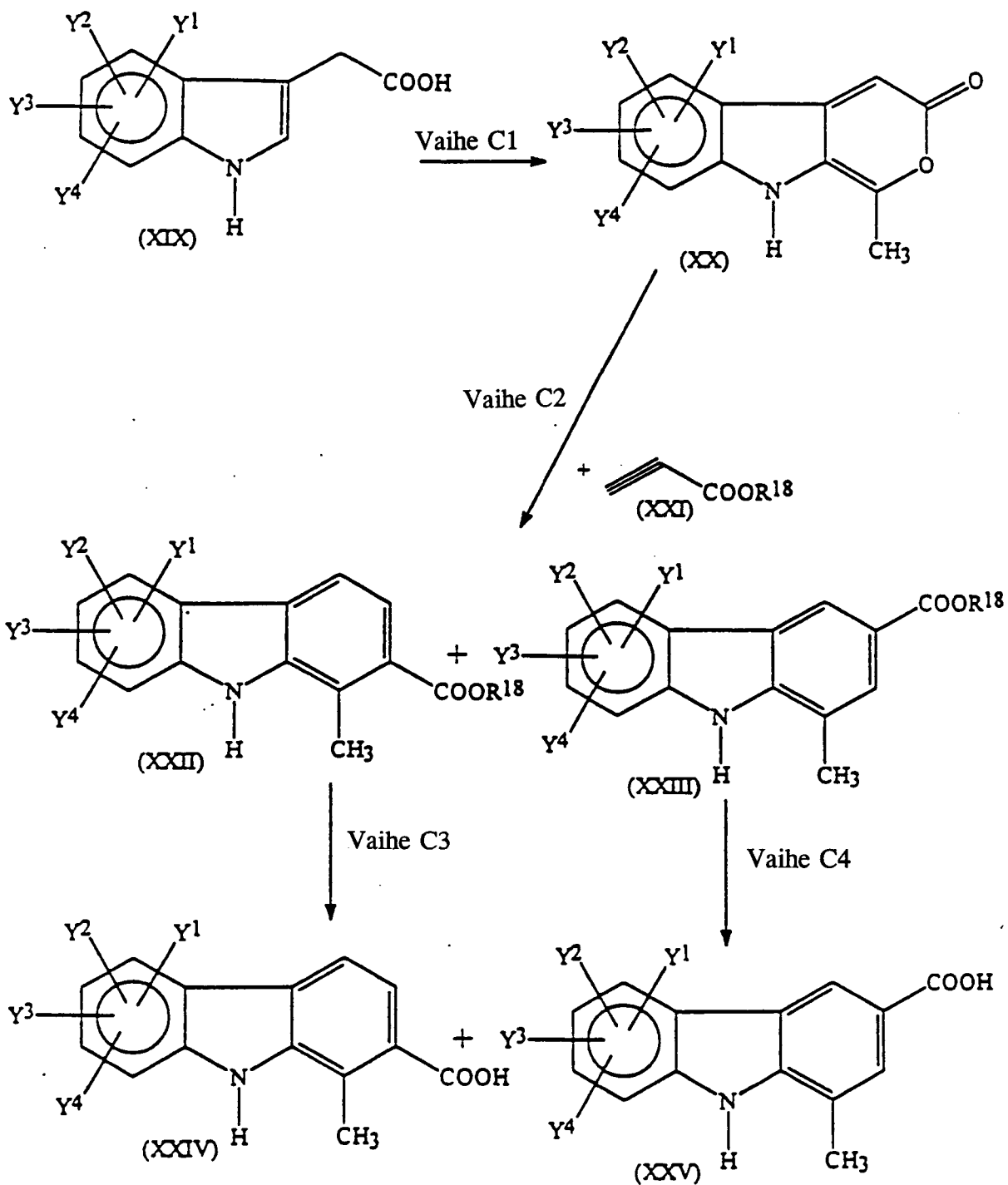
- Reaktion mentyä loppuun haluttu yhdiste voidaan ottaa talteen reaktioseoksesta tavanomaisin keinoin. Esimerkiksi eräs sopiva menetelmä käsittää: neutraloidaan
- 10 kunnolla reaktioseos; suodatetaan liukenemattomat aineet pois, jos niitä on; lisätään vettä ja veteen liukeneva orgaaninen liuotin, kuten esimerkiksi etyyliasetaatti; pestään orgaaninen faasi vedellä; erotetaan orgaaninen faasi, joka sisältää halutun yhdisteen; kuivataan uute kuivatusaineella, kuten vedettömällä magnesiumsulfaattilla; ja tislataan liuotin pois. Näin saatu haluttu yhdiste voidaan, haluttaessa, puhdistaa edelleen
- 15 sellaisilla tavanomaisilla menetelmillä, kuten uudelleenkiteyttämällä, uudelleensaostamalla tai erilaisilla kromatografiatekniikoilla, joista huomattakoon pylväskromatografia.

Reaktiokaavio C

20

Tässä reaktiokaaviossa valmistetaan kaavan (XXIV) tai (XXV) mukainen yhdiste.

Reaktiokaavio C



Edellä olevissa kaavoissa Y^1 , Y^2 , Y^3 ja Y^4 ovat kuten määriteltiin edellä ja R^{18} on karboksia suojaava ryhmä, esimerkiksi kuten määriteltiin ja annettiin esimerkkejä edellä.

5 Vaihe C1:

Tässä vaiheessa annetaan kaavan (XIX) mukaisen yhdisteen reagoida etikkahappo-anhydridin kanssa Lewis-hapon läsnäollessa kaavan (XX) mukaisen yhdisteen valmistamiseksi.

10

Reaktio suoritetaan normaalisti ja edullisesti liuottimen läsnäollessa. Käytetyn liuottimen laatua ei erityisemmin rajoiteta, sillä edellytyksellä että sillä ei ole haitallista vaikutusta reaktioon tai siihen sisältyviin reagensseihin ja että se kykenee liuottamaan reagenssit ainakin jossain määrin. Ei-polaarisia liuottimia pidetään

15 edullisina. Esimerkkejä sopivista liuottimista ovat: alifaattiset hiilivedyt, kuten esimerkiksi heksaani; aromaattiset hiilivedyt, kuten esimerkiksi bentseeni, tolueni tai ksyleeni; eetterit, kuten esimerkiksi dietyylieetteri, tetrahydrofuraani, dioksaani tai dimetoksietaani; halogenoidut hiilivedyt, kuten esimerkiksi metyleenikloridi, kloroformi tai dikloorietaani; ja alkoholit, kuten esimerkiksi metanoli tai etanoli.
20 Näistä pidämme edullisina halogenoituja hiilivetyjä (varsinkin metyleenikloridia) ja eetteriä (varsinkin dietyylieetteriä).

Samoin käytetyn Lewis-hapon laatua ei erityisemmin rajoiteta ja mitä tahansa yleisesti tavanomaisissa reaktioissa käytettyä Lewis-happoa voidaan yhtä hyvin
25 käyttää tässä. Esimerkkejä sopivista Lewis-hapoista ovat booritrifluoridi, booritri-fluorididietyylieteraatti, titaanitetrakloridi ja tinakloridi.

Reaktio voi tapahtua laajalla lämpötila-alueella ja täsmällinen reaktion lämpötila ei ole kriittinen keksinnölle. Edullinen reaktion lämpötila riippuu sellaisista tekijöistä,
30 kuten liuottimen laatu ja lähtöaine tai käytetty reagenssi. Yleensä pidämme kuitenkin sopivana suorittaa reaktio lämpötilassa $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ - reaktioväliaineen kiehumislämpötila, edullisemmin $30\text{ }^{\circ}\text{C}$ - reaktioväliaineen kiehumislämpötila. Reaktioon vaadittu aika

voi myös vaihdella laajasti riippuen monista tekijöistä, joista huomattakoon reaktion lämpötila ja reagenssien laatu ja käytetty liuotin. Sillä edellytyksellä että reaktio kuitenkin suoritetaan edellä kuvatuissa edullisissa olosuhteissa, 30 minuuttia - 10 tuntia tavallisesti riittää.

5

Reaktion mentyä loppuun haluttu yhdiste voidaan ottaa talteen reaktioseoksesta tavanomaisin keinoin. Esimerkiksi eräs sopiva menetelmä käsittää: neutraloidaan kunnolla reaktioseos; suodatetaan liukenemattomat aineet pois, jos niitä on; lisätään vettä ja veteen liukeneva orgaaninen liuotin, kuten esimerkiksi etyyliasetaatti; pestään
 10 orgaaninen faasi vedellä; erotetaan orgaaninen faasi, joka sisältää halutun yhdisteen; kuivataan uute kuivatusaineella, kuten vedettömällä magnesiumsulfaatilla; ja tislataan liuotin pois. Näin saatu haluttu yhdiste voidaan, haluttaessa, puhdistaa edelleen sellaisilla tavanomaisilla menetelmillä, kuten uudelleenkiteyttämällä, uudelleensaostamalla tai erilaisilla kromatografiatekniikoilla, joista huomattakoon pylväskromatografia.
 15

Vaihe C2:

Tässä vaiheessa kaavan (XX) mukaisen yhdisteen, joka on voitu valmistaa kuten
 20 kuvattiin vaiheessa C1, annetaan reagoida kaavan (XXI) mukaisen propiolaatin kanssa Diels-Alder-reaktiossa, jolloin saadaan kaavojen (XXII) ja (XXIII) mukaisten yhdisteiden seos.

Reaktio suoritetaan normaalisti ja edullisesti liuottimen läsnäollessa. Käytetyn
 25 liuottimen laatua ei erityisemmin rajoiteta, sillä edellytyksellä että sillä ei ole haitallista vaikutusta reaktioon tai siihen sisältyviin reagensseihin ja että se kykenee liuottamaan reagenssit ainakin jossain määrin. Ei-polaariset liuottimet ovat edullisia. Esimerkkejä sopivista liuottimista ovat: alifaattiset hiilivedyt, kuten esimerkiksi heksaanit; aromaattiset hiilivedyt, kuten esimerkiksi bentseeni, tolueeni tai ksyleeni;
 30 eetterit, kuten esimerkiksi dietyylieetteri, tetrahydrofuraani, dioksaani tai dimetoksietaanit; halogenoidut hiilivedyt, kuten esimerkiksi metyleenikloridi, kloroformi tai dikloorietaani; ja alkoholit, kuten esimerkiksi metanoli tai etanoli. Näistä pidämme

edullisina alkoholeja (varsinkin metanolia), halogenoituja hiilivetyjä (varsinkin metyleenikloridia), eettereitä (varsinkin tetrahydrofuraania) ja aromaattisia hiilivetyjä (varsinkin ksyleeniä).

- 5 Reaktio voi tapahtua laajalla lämpötila-alueella ja täsmällinen reaktion lämpötila ei ole kriittinen keksinnölle. Edullinen reaktiolämpötila riippuu sellaisista tekijöistä, kuten liuottimen laatu ja lähtöaine tai käytetty reagenssi. Yleensä pidämme kuitenkin sopivana suorittaa reaktio lämpötilassa 0 °C - reaktioväliaineen kiehumislämpötila, edullisemmin 30 °C - reaktioväliaineen kiehumislämpötila. Reaktioon vaadittu aika
- 10 voi myös vaihdella laajasti riippuen monista tekijöistä, joista huomattakoon reaktion lämpötila ja reagenssien laatu ja käytetty liuotin. Sillä edellytyksellä että reaktio kuitenkin suoritetaan edellä kuvatuissa edullisissa olosuhteissa, 30 minuuttia - 10 tuntia tavallisesti riittää.
- 15 Reaktion mentyä loppuun haluttu yhdiste voidaan ottaa talteen reaktioseoksesta tavanomaisin keinoin. Esimerkiksi eräs sopiva menetelmä käsittää liuottimen poistamisen tislamalla, edullisesti tyhjässä, jolloin jäljelle jää haluttu tuote, joka voidaan vaadittaessa puhdistaa edelleen sellaisella tavanomaisella keinolla, kuten uudelleenkiteytyksellä, uudelleensaostuksella tai erilaisilla kromatografiatekniikoilla,
- 20 joista huomattakoon pylväskromatografia.

Kaavojen (XXII) ja (XXIII) mukaiset yhdisteet voidaan erottaa tässä vaiheessa tai niitä voidaan käyttää seoksena vaiheissa C3 ja C4.

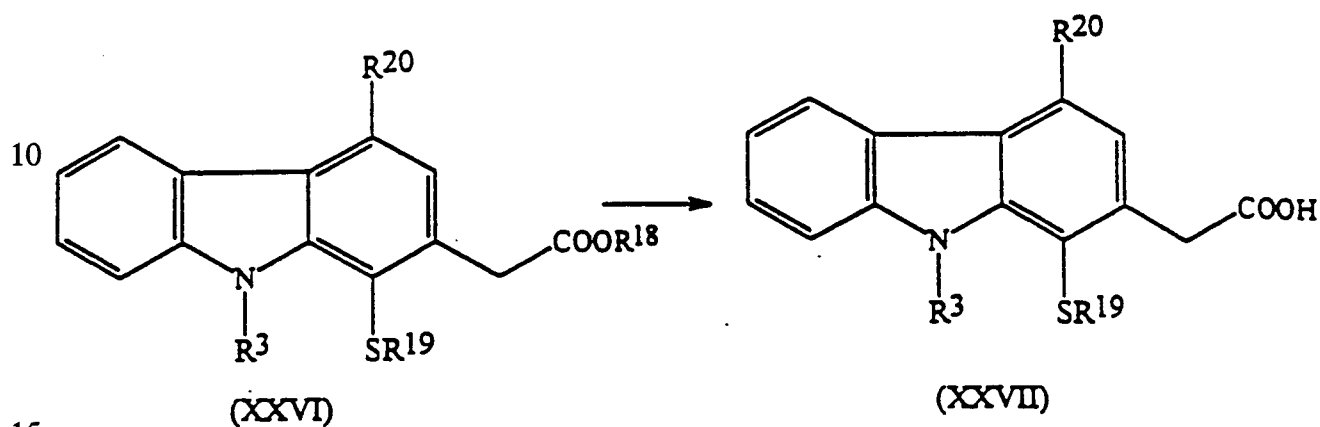
25 **Vaiheet C3 ja C4:**

Näissä vaiheissa kaavojen (XXII) ja (XXIII) mukaiset yhdisteet hydrolysoidaan, jolloin saadaan kaavojen (XXIV) ja (XXV) mukaiset yhdisteet, vastaavasti. Tässä vaiheessa käytetty reaktio on olennaisesti sama kuin se, jota käytettiin reaktiokaavion

30 B vaiheessa B4 ja voidaan suorittaa käyttämällä samoja reagensseja ja reaktioolosuhteita.

Reaktiokaavio D

Tässä kaaviossa kaavan (XXVI) mukainen yhdiste, joka on voitu valmistaa käyttämällä menetelmiä, jotka on kuvattu Chem. Pharm. Bull., 29, 1601 (1981), hydrolysoidaan, jolloin saadaan kaavan (XXVII) mukainen yhdiste:



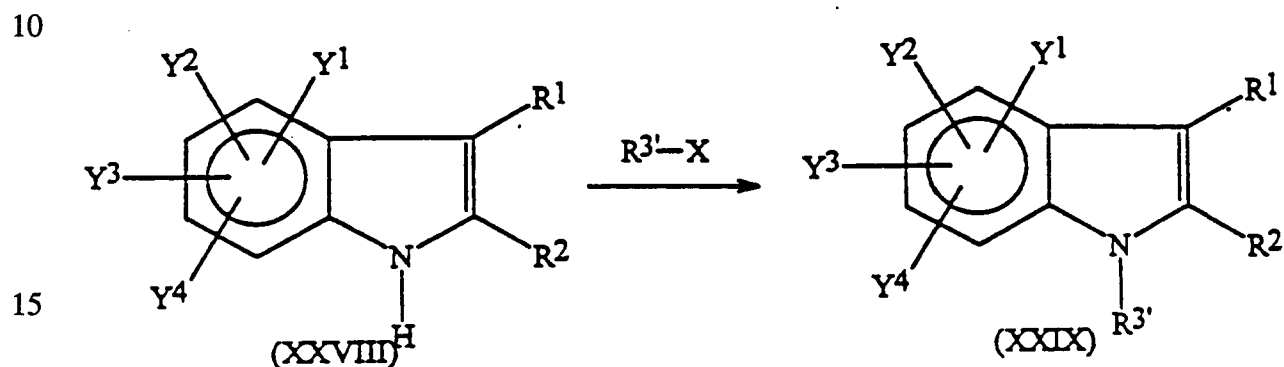
Edellä olevissa kaavoissa R^3 ja R^{18} ovat kuten määriteltiin edellä; ja R^{19} ja R^{20} ovat samanlaisia tai erilaisia ja kumpikin on alkyyliryhmä, jossa on 1—6 hiiliatomia.

Esimerkkejä sellaisista alkyyliryhmistä ovat metyyli-, etyyli-, propyyli-, isopropyyli-, butyyli-, isobutyli-, sek-butyli-, t-butyli-, pentyyli-, isopentyyli-, neopentyyli-, 2-metyylibutyli-, 1-etyylipropyyli-, 4-metyylipentyyli-, 3-metyylipentyyli-, 2-metyylipentyyli-, 1-metyylipentyyli-, 3,3-dimetyylibutyli-, 2,2-dimetyylibutyli-, 1,1-dimetyylibutyli-, 1,2-dimetyylibutyli-, 1,3-dimetyylibutyli-, 2,3-dimetyylibutyli-, 2-etylibutyli-, heksyyli- ja isoheksyyli-ryhmät. Näistä pidämme edullisina niitä alkyyliryhmiä, joissa on 1—4 hiiliatomia, edullisesti metyyli-, etyyli-, propyyli-, isopropyyli-, butyyli- ja isobutyyliryhmät ja edullisimpana metyyliryhmää.

Tässä vaiheessa käytetty reaktio on olennaisesti sama kuin se, jota käytettiin reaktiokaavion B vaiheessa B4 ja voidaan suorittaa käyttämällä samoja reagensseja ja reaktio-olosuhteita.

Reaktiokaavio E

Tässä kaaviossa kaavan (XXVIII) mukainen yhdiste, joka kaavan (I) mukainen yhdiste, jossa R^3 on vetyatomi, muutetaan kaavan (XXIX) mukaiseksi yhdisteeksi, joka on kaavan (I) mukainen yhdiste, jossa R^3 on aminoa suojaava ryhmä, varsinkin alkyyli-, aralkyyli- tai asyyyliryhmä;



20

Edellä olevissa kaavoissa R^1 , R^2 , Y^1 , Y^2 , Y^3 ja Y^4 ovat kuten määriteltiin edellä; $R^{3'}$ on alkyyli-, aralkyyli- tai asyyyliryhmä (kuten määriteltiin ja annettiin esimerkkejä edellä R^3 :n yhteydessä); ja X on poistuva ryhmä.

25

Tässä reaktiossa annetaan kaavan (XXVIII) mukaisen yhdisteen reagoida kaavan mukaisen yhdisteen sopivan määrän, esimerkiksi 1—4 ekvivalentin (edullisemmin 2—3 ekvivalentin) kanssa; $R^{3'}$ -X (jossa $R^{3'}$ ja X ovat kuten määriteltiin edellä) liuottimessa emäksen läsnä- tai poissaollessa, mutta edullisesti emäksen läsnäollessa.

30

Poistuvan ryhmän, jota X edustaa; laatua ei erityisemmin rajoiteta, sillä edellytyksellä että se on ryhmä, joka kykenee lohkeamaan nukleofiilisenä jäännöksenä, kuten alalla hyvin tiedetään. Esimerkkejä edullisista poistuvista ryhmistä ovat: halo-

geeniatomit, kuten esimerkiksi kloori-, bromi- ja jodiatomit; alemmat alkoksikarbonyylioksiryhmät, kuten esimerkiksi metoksikarbonyylioksi- ja etoksikarbonyylioksiryhmät; halogenoidut alkyylikarbonyylioksiryhmät, kuten esimerkiksi klooriasetoksi-, diklooriasetoksi-, triklooriasetoksi- ja trifluoriasetoksiryhmät; alemmat alkaanisulfonyylioksiryhmät, kuten esimerkiksi metaanosulfonyylioksi- ja etaanisulfonyylioksiryhmät; alemmat haloalkaanisulfonyylioksiryhmät, kuten esimerkiksi trifluorimetaanisulfonyylioksi- ja pentafluorietaanisulfonyylioksiryhmät; ja aryylisulfonyylioksiryhmät, kuten esimerkiksi bentseenisulfonyylioksi-, p-tolueenisulfonyylioksi- ja p-nitrobentseenisulfonyylioksiryhmät. Näistä pidämme edullisina haloge-
 10 geeniatomeja, alempia haloalkaanisulfonyylioksiryhmiä ja aryylisulfonyylioksiryhmiä.

Reaktio suoritetaan normaalisti ja edullisesti liuottimen läsnäollessa. Käytetyn liuottimen laatua ei erityisemmin rajoiteta, sillä edellytyksellä että sillä ei ole haitallista vaikutusta reaktioon tai siihen sisältyviin reagensseihin ja että se kykenee
 15 liuottamaan reagenssit ainakin jossain määrin. Esimerkkejä sopivista liuottimista ovat: alifaattiset hiilivedyt, kuten esimerkiksi heksaani ja heptaani; aromaattiset hiilivedyt, kuten esimerkiksi bentseeni, tolueni ja ksyleeni; halogenoidut hiilivedyt, kuten esimerkiksi metyleenikloridi, kloroformi, hiilitetrakloridi, dikloorietaani, klooribentseeni ja diklooribentseeni; esterit, kuten esimerkiksi etyyliformaatti,
 20 etyyliasetaatti, propyyliasetaatti, butyyliasetaatti ja dietyylikarbonaatti; eetterit, kuten esimerkiksi dietyylieetteri, di-isopropyylieetteri, tetrahydrofuraani, dioksaani, dimetoksietaanin ja dietyleeniglykolidimetyylieetteri; nitrilit, kuten esimerkiksi asetonitrili ja isobutyronitrili; ja amidit, kuten esimerkiksi formamidi, dimetyyliformamidi, dimetyyliasetamidi, N-metyyli-2-pyrrolidoni, N-metyylipyrrolidinoni ja
 25 heksametyylifosforitriamidi. Näissä pidämme edullisina eettereitä (varsinkin dimetoksietaanin tai tetrahydrofuraania) ja amideja (varsinkin dimetyyliformamidia).

Samoin käytetyn emäksen laatua ei erityisemmin rajoiteta ja mitä tahansa tämän tyyppisisissä tavanomaisissa reaktioissa yleisesti käytettyä emästä voidaan yhtä hyvin
 30 käyttää tässä. Esimerkkejä sopivista emäksistä ovat: alkalimetallihydrit, kuten esimerkiksi litiumhydridi, natriumhydridi tai kaliumhydridi; alkalimetallialkoksidit, kuten esimerkiksi natriummetoksidi, natriumetoksidi, kalium-t-butoksidi tai litiumme-

toksidi; ja orgaaniset metalliemäkset, kuten esimerkiksi butyyllitium tai litiumdiisopropyyliamidi. Näissä pidämme edullisina alkalimetallihydridejä (varsinkin litiumhydridiä tai natriumhydridiä).

- 5 Reaktio voi tapahtua laajalla lämpötila-alueella ja täsmällinen reaktion lämpötila ei ole kriittinen keksinnölle. Edullinen reaktiolämpötila riippuu sellaisista tekijöistä, kuten liuottimen laatu ja lähtöaine tai käytetty reagenssi. Yleensä pidämme kuitenkin sopivana suorittaa reaktio lämpötilassa -20° - 60° °C, edullisemmin 0 — 20° °C, alkyloinnille tai aralkyloinnille ja -78° °C - huoneen lämpötila, edullisemmin -78° °C -
- 10 0° °C, asyloinnille. Reaktioon vaadittu aika voi myös vaihdella laajasti riippuen monista tekijöistä, joista huomattakoon reaktion lämpötila ja reagenssien laatu ja käytetty liuotin. Sillä edellytyksellä että reaktio kuitenkin suoritetaan edellä kuvatuissa edullisissa olosuhteissa, 5 minuuttia - 24 tuntia, edullisemmin 5 minuuttia - 6 tuntia, tavallisesti riittää.

15

Reaktion mentyä loppuun haluttu yhdiste voidaan ottaa talteen reaktioseoksesta tavanomaisin keinoin. Esimerkiksi eräs sopiva menetelmä käsittää: neutraloidaan kunnolla reaktioseos; suodatetaan liukenemattomat aineet pois, jos niitä on; lisätään vettä ja veteen liukeneva orgaaninen liuotin, kuten esimerkiksi etyyliasetaatti; pestään

20 orgaaninen faasi vedellä; erotetaan orgaaninen faasi, joka sisältää halutun yhdisteen; kuivataan uute kuivatusaineella, kuten vedettömällä magnesiumsulfaatilla; ja tislataan liuotin pois. Näin saatu haluttu yhdiste voidaan, haluttaessa, puhdistaa edelleen sellaisilla tavanomaisilla menetelmillä, kuten uudelleenkiteyttämällä, uudelleenso-

25 ostamalla tai erilaisilla kromatografiatekniikoilla, joista huomattakoon pylväskromatografia.

25

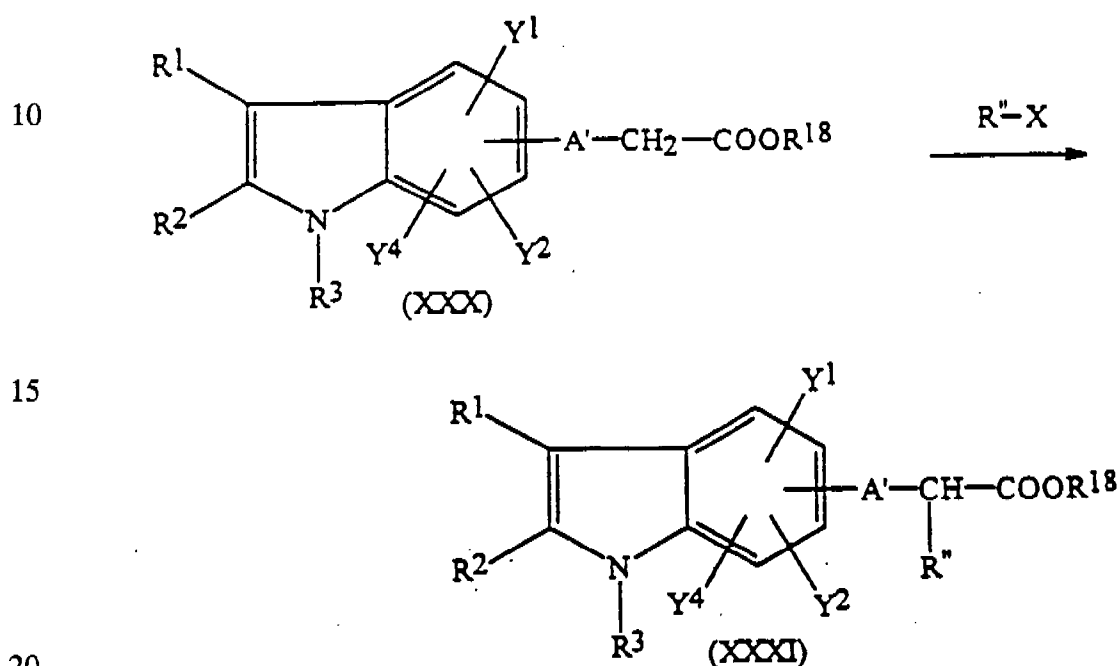
Vaihtoehtoisesti, kun $R^{3'}$ on asyyliryhmä, kaavan $R^{3'}-X$ mukainen yhdiste voidaan korvata kaavan $R^{3''}-O-R^{3''}$ mukaisella (jossa $R^{3''}$ on asyyliryhmä) vastaavalla anhydridillä. Tämä reaktio voi tapahtua emäksen läsnä- tai poissaollessa ja suoritetaan samoissa olosuhteissa, mukaanlukien liuotin, lämpötilat ja aika, kuten kuvattiin

30 edellä.

30

Reaktiokaavio F

Tässä kaaviossa alkyyli- tai aralkyyli-ryhmä, kuten määriteltiin ja annettiin esimerkkejä edellä substituenttien γ yhteydessä, tuodaan kaavan (XXX) mukaiseen yhdisteeseen, jolloin saadaan kaavan (XXXI) mukainen yhdiste:



Edellä olevissa kaavoissa R^1 , R^2 , R^3 , Y^1 , Y^2 ja Y^4 ovat kuten määriteltiin edellä; R'' on alkyyli- tai aralkyyli-ryhmä, kuten määriteltiin ja annettiin esimerkkejä edellä substituenttien γ yhteydessä, A' on substituoimaton alkyleeni- tai oksialkyleeniryhmä, jossa on vähemmän hiiliatomeja kuin vastaavassa ryhmässä kaavan (I) mukaisessa yhdisteessä; ja R^{18} ja X ovat kuten määriteltiin ja annettiin esimerkkejä edellä. Reaktio tapahtuu edullisesti emäksen läsnäollessa.

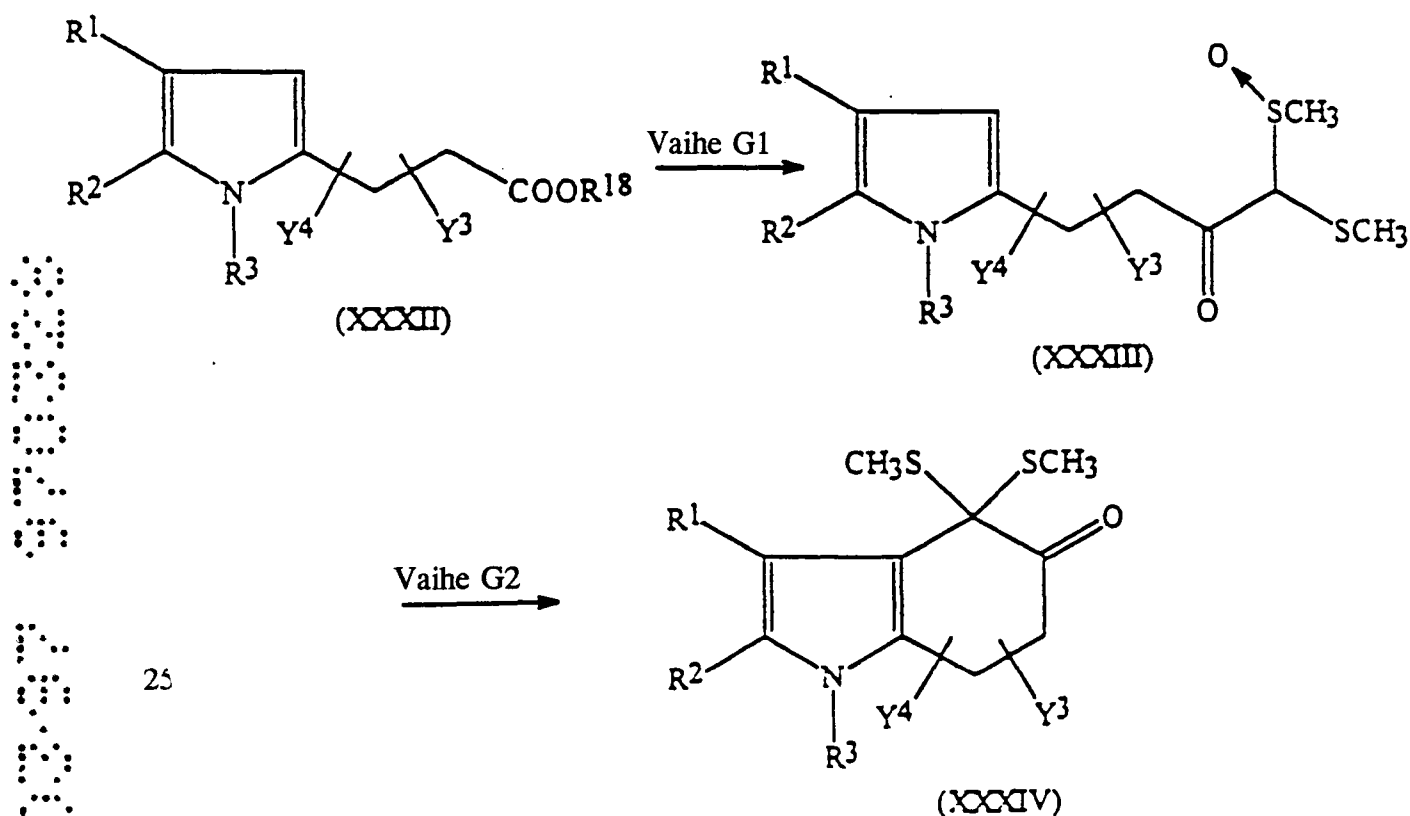
Reaktio suoritetaan normaalisti ja edullisesti liuottimen läsnäollessa. Käytetyn liuottimen laatua ei erityisemmin rajoiteta, sillä edellytyksellä että sillä ei ole

- haitallista vaikutusta reaktioon tai siihen sisältyviin reagensseihin ja että se kykenee liuottamaan reagenssit ainakin jossain määrin. Esimerkkejä sopivista liuottimista ovat: aromaattiset hiilivedyt, kuten esimerkiksi bentseeni, tolueeni tai ksyleeni; eetterit, kuten esimerkiksi dietyylieetteri, tetrahydrofuraani, dioksaani tai dimetoksietaani; amidit, kuten esimerkiksi dimetyyliformamidi, dimetyyliasetamidi tai heksametyylifosforitriamidi; ja sulfoksidit, kuten esimerkiksi dimetyylisulfoksidi tai sulfolaani. Näistä pidämme edullisina eettereitä (varsinkin tetrahydrofuraania tai dimetoksietaania) ja amideja (varsinkin dimetyyliformamidia).
- 5
- 10 Samoin käytetyn emäksen laatua ei erityisemmin rajoiteta ja mitä tahansa tavanomaisissa reaktioissa yleisesti käytettyä emästä voidaan yhtä hyvin käyttää tässä. Esimerkkejä sopivista emäksistä ovat: alkalimetallihydridit, kuten esimerkiksi litiumhydridi, natriumhydridi tai kaliumhydridi; alkalimetallialkoksidit, kuten esimerkiksi natriummetoksidi, natriumetoksidi, kalium-t-butoksidi tai litiummetoksidi; ja orgaaniset
- 15 metalliemäkset, kuten esimerkiksi butyyllitium tai litiumdi-isopropyylimidi. Näistä pidämme edullisina alkalimetallihydridejä (varsinkin litiumhydridiä tai natriumhydridiä).
- 20 Reaktio voi tapahtua laajalla lämpötila-alueella ja täsmällinen reaktion lämpötila ei ole kriittinen keksinnölle. Edullinen lämpötila riippuu sellaisista tekijöistä, kuten liuottimen laatu ja lähtöaine tai käytetty reagenssi. Yleensä pidämme kuitenkin sopivana suorittaa reaktio lämpötilassa -20° - 60°C , edullisemmin $0-20^{\circ}\text{C}$. Reaktioon vaadittu aika voi myös vaihdella laajasti riippuen monista tekijöistä, joista huomattakoon reaktion lämpötila ja reagenssien laatu ja käytetty liuotin. Sillä
- 25 edellytyksellä että reaktio kuitenkin suoritetaan edellä kuvatuissa edullisissa olosuhteissa, 5 minuuttia - 24 tuntia, edullisemmin 5 minuuttia - 6 tuntia, tavallisesti riittää.
- 30 Reaktion mentyä loppuun haluttu yhdiste voidaan ottaa talteen reaktioseoksesta tavanomaisin keinoin. Esimerkiksi eräs sopiva menetelmä käsittää: neutraloidaan kunnolla reaktioseos; suodatetaan liukenemattomat aineet pois, jos niitä on; lisätään vettä ja veteen liukeneva orgaaninen liuotin, kuten esimerkiksi etyyliasetatti; pestään orgaaninen faasi vedellä; erotetaan orgaaninen faasi, joka sisältää halutun yhdisteen;

kuivataan uute kuivatusaineella, kuten vedettömällä magnesiumsulfaatilla; ja tislataan liuotin pois. Näin saatu haluttu yhdiste voidaan, haluttaessa, puhdistaa edelleen sellaisilla tavanomaisilla menetelmillä, kuten uudelleenkiteyttämällä, uudelleensaostamalla tai erilaisilla kromatografiatekniikoilla, joista huomattakoon pylväskromatografia.

Reaktiokaavio G

Tämä reaktiokaavio tuottaa indolijohdannaisen, jossa on kaksi metyyliotioryhmää 4-
10 asemassa ja oksoryhmä 5-asemassa, joka voi olla käyttökelpoinen lähtöaineena joidenkin esillä olevan keksinnön mukaisten yhdisteiden valmistamiseksi.



Edellä olevissa kaavoissa R^1 , R^2 , R^3 , Y^3 ja Y^4 ovat kuten määriteltiin edellä.

Vaihe G1:

Tässä vaiheessa kaavan (XXXII) mukaisen yhdisteen annetaan reagoida metyyli-
 tyylisulfinyyli-
 metyyli-
 sulfidin kanssa, jolloin saadaan kaavan (XXXIII) mukainen
 5 yhdiste.

Tämä reaktio suoritetaan edullisesti hapon läsnäollessa. Käytetyn hapon laatua ei
 erityisemmin rajoiteta ja mitä tahansa happoa, jota yleisesti käytetään tavanomaisissa
 reaktioissa, voidaan yhtä hyvin käyttää tässä. Esimerkkejä sopivista hapoista ovat:
 10 Lewis-hapot, kuten esimerkiksi booritrifluoridi, booritrifluorididietyylieteraatti,
 titaanitetrakloridi ja tinakloridi; mineraalihapot, erityisesti hydrohalidihapot (kuten
 esimerkiksi fluorivetyhappo, bromivetyhappo, jodivetyhappo tai kloorivetyhappo),
 typpihappo, hiilihappo, rikkihappo tai fosforihappo; alemmat alkyylisulfonihapot,
 kuten esimerkiksi metaanisulfonihappo, trifluorimetaanisulfonihappo tai etaanisul-
 15 fonihappo; aryylisulfonihapot, kuten esimerkiksi bentseenisulfonihappo tai p-tolu-
 eenisulfonihappo; ja orgaaniset karboksyylihapot, kuten esimerkiksi etikkahappo tai
 bentsoehappo.

Reaktio suoritetaan normaalisti ja edullisesti liuottimen läsnäollessa. Käytetyn
 20 liuottimen laatua ei erityisemmin rajoiteta, sillä edellytyksellä että sillä ei ole
 haitallista vaikutusta reaktioon tai siihen sisältyviin reagensseihin ja että se kykenee
 liuottamaan reagenssit ainakin jossain määrin. Edulliset liuottimet ovat ei-polaarisia.
 Sopivia liuottimia ovat: aromaattiset hiilivedyt, kuten esimerkiksi bentseeni, tolueni
 tai ksyleeni; eetterit, kuten esimerkiksi dietyylieetteri, tetrahydrofuraani, dioksaani
 25 tai dimetoksietaani; amidit, kuten esimerkiksi dimetyyliformamidi, dimetyyliaset-
 amidi tai heksametyylifosforitriamidi; ja sulfoksidit, kuten esimerkiksi dimetyylisul-
 foksidi tai sulfolaani. Näissä pidämme edullisina eettereitä (varsinkin tetrahydrofuraa-
 nia tai dimetoksietaania) ja amideja (varsinkin dimetyyliformamidia).

30 Reaktio voi tapahtua laajalla lämpötila-alueella ja tämällinen reaktion lämpötila ei ole
 kriittinen keksinnölle. Edullinen reaktiolämpötila riippuu sellaisista tekijöistä, kuten
 liuottimen laatu ja lähtöaine tai käytetty reagenssi. Yleensä pidämme kuitenkin

- sopivana suorittaa reaktio lämpötilassa $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ - reaktioväliaineen refluksointilämpötila, edullisemmin $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ - reaktioväliaineen refluksointilämpötila. Reaktioon vaadittu aika voi myös vaihdella laajasti riippuen monista tekijöistä, joista huomattakoon reaktion lämpötila ja reagenssien laatu ja käytetty liuotin. Sillä edellytyksellä että
- 5 reaktio kuitenkin suoritetaan edellä kuvatuissa edullisissa olosuhteissa, 10 minuuttia - 24 tuntia, edullisemmin 30 minuuttia - 6 tuntia, tavallisesti riittää.

- Reaktion mentyä loppuun haluttu yhdiste voidaan ottaa talteen reaktioseoksesta tavanomaisin keinoin. Esimerkiksi eräs sopiva menetelmä käsittää: neutraloidaan
- 10 kunnolla reaktioseos; suodatetaan liukenemattomat aineet pois, jos niitä on; lisätään vettä ja veteen liukeneva orgaaninen liuotin, kuten esimerkiksi etyyliasetaatti; pestään orgaaninen faasi vedellä; erotetaan orgaaninen faasi, joka sisältää halutun yhdisteen; kuivataan uute kuivatusaineella, kuten vedettömällä magnesiumsulfaatilla; ja tislataan liuotin pois. Näin saatu haluttu yhdiste voidaan, haluttaessa, puhdistaa edelleen
- 15 sellaisilla tavanomaisilla menetelmillä, kuten uudelleenkiteyttämällä, uudelleensaostamalla tai erilaisilla kromatografiatekniikoilla, joista huomattakoon pylväskromatografia.

Vaihe G2:

- 20 Tässä vaiheessa kaavan (XXXIII) mukainen yhdiste syklisoidaan käsittelemällä hapolla, jolloin saadaan kaavan (XXXIV) mukainen yhdiste.

- Tämä reaktio tapahtuu hapon läsnäollessa. Käytetyn hapon laatua ei erityisemmin rajoiteta ja mitä tahansa happoa, jota yleisesti käytetään tavanomaisissa reaktioissa, voidaan yhtä hyvin käyttää tässä. Esimerkkejä sopivista hapoista ovat: Lewis-hapot, kuten esimerkiksi booritrifluoridi, booritrifluorididietyylieteraatti, titaanitetrakloridi ja tinakloridi; mineraalihapot, erityisesti hydrohalidihapot (kuten esimerkiksi fluorivetyhappo, bromivetyhappo, jodivetyhappo tai kloorivetyhappo), typpihappo,
- 25 hiilihappo, rikkihappo tai fosforihappo; alemmat alkyylisulfonihapot, kuten esimerkiksi metaanisulfonihappo, trifluorimetaanisulfonihappo tai etaanisulfonihappo;
- 30

aryylisulfonihapot, kuten esimerkiksi bentseenisulfonihappo tai p-tolueenisulfonihappo; ja orgaaniset karboksyylihapot, kuten esimerkiksi etikkahappo tai bentsoehappo.

- Reaktio suoritetaan normaalisti ja edullisesti liuottimen läsnäollessa. Käytetyn
- 5 liuottimen laatua ei erityisemmin rajoiteta, sillä edellytyksellä että sillä ei ole haitallista vaikutusta reaktioon tai siihen sisältyviin reagensseihin ja että se kykenee liuottamaan reagenssit ainakin jossain määrin. Edulliset liuottimet ovat ei-polaarisia. Esimerkkejä sopivista liuottimista ovat: aromaattiset hiilivedyt, kuten esimerkiksi bentseeni, tolueeni tai ksyleeni; eetterit, kuten esimerkiksi dietyylieetteri, tetrahydro-
- 10 furaani, dioksaani tai dimetoksietaani; amidit, kuten esimerkiksi dimetyyliformamidi, dimetyyliasetamidi tai heksametyylifosforitriamidi; ja sulfoksidit, kuten esimerkiksi dimetyylisulfoksidi tai sulfolaani. Näistä pidämme edullisina eettereitä (varsinkin tetrahydrofuraania tai dimetoksietaania) ja amideja (varsinkin dimetyyliformamidia).
- 15 Reaktio voi tapahtua laajalla lämpötila-alueella ja täsmällinen reaktion lämpötila ei ole kriittinen keksinnölle. Edullinen reaktiolämpötila riippuu sellaisista tekijöistä, kuten liuottimen laatu ja lähtöaine tai käytetty reagenssi. Yleensä pidämme kuitenkin sopivana suorittaa reaktio lämpötilassa 0–200 °C, edullisemmin noin huoneen lämpötila - 150 °C. Reaktioon vaadittu aika voi myös vaihdella laajasti riippuen
- 20 monista tekijöistä, joista huomattakoon reaktion lämpötila ja reagenssien laatu ja käytetty liuotin. Sillä edellytyksellä että reaktio kuitenkin suoritetaan edellä kuvatuissa edullisissa olosuhteissa, 10 minuuttia - 24 tuntia, edullisemmin 30 minuuttia - 6 tuntia, tavallisesti riittää.
- 25 Reaktion mentyä loppuun haluttu yhdiste voidaan ottaa talteen reaktioseoksesta tavanomaisin keinoin. Esimerkiksi eräs sopiva keino käsittää: neutraloidaan kunnolla reaktioseos; suodatetaan liukenemattomat aineet pois, jos niitä on; lisätään vettä ja veteen liukeneva orgaaninen liuotin, kuten esimerkiksi etyyliasetatti; pestään orgaaninen faasi vedellä; erotetaan orgaaninen faasi, joka sisältää halutun yhdisteen;
- 30 kuivataan uute kuivatusaineella, kuten vedettömällä magnesiumsulfaatilla; ja tislataan liuotin pois. Näin saatu haluttu yhdiste voidaan, haluttaessa, puhdistaa edelleen sellaisilla tavanomaisilla menetelmillä, kuten uudelleenkiteyttämällä, uudelleensa-

ostamalla tai erilaisilla kromatografiatekniikoilla, joista huomattakoon pylväskromatografia.

Reaktiokaavio H

5

Yhdisteet, jotka sisältävät karboksyyliyhdyntien, voidaan muuntaa vastaaviksi yhdisteiksi, jotka sisältävät tetratsolyylimetyyliyhdyntien, seuraavilla reaktioilla:

Vaihe H1:

10

Tässä vaiheessa karboksyyliyhdyntien annetaan reagoida syanoyhdyntien (edullisesti alkalimetallisyanidi, kuten esimerkiksi natriumsyanidi tai kaliumsyaniidi tai trialkyylisilyylimetyyliyhdyntien, jossa alkyyliosissa on 1—6 hiiliatomia, kuten esimerkiksi trimetyylisilyylimetyyliyhdyntien) kanssa inertissä liuotimessa. Kun käytetään trialkyylisilyylimetyyliyhdyntien, näin saatua Q-trialkyylisilyyliyhdyntien käsittelään sitten hapolla, jolloin saadaan haluttu syanometyyliyhdyntien.

15

Kun käytetään alkalimetallisyanidia, sitä käytetään edullisesti määrässä 1—3 ekvivalenttia, edullisemmin 1,2—2 ekvivalenttia per mooli karboksyyliyhdyntien.

20

Reaktio suoritetaan normaalisti ja edullisesti liuotimen läsnäollessa. Käytetyn liuotimen laatua ei erityisemmin rajoiteta, sillä edellytyksellä että sillä ei haitallista vaikutusta reaktioon tai siihen sisältyviin reagensseihin ja että se kykenee liuottamaan reagenssit ainakin jossain määrin. Esimerkkejä sopivista liuottimista ovat: eetterit,

25

kuten esimerkiksi dietyylieetteri, tetrahydrofuraani tai dioksaani; halogenoidut hiilivedyt, erityisesti halogenoidut alifaattiset hiilivedyt, kuten esimerkiksi metyleenikloridi tai kloroformi; alkoholit, kuten esimerkiksi metanoli tai etanoli; vesi; tai veden ja yhden tai useamman näiden orgaanisten liuottimien seos. Reaktio voi tapahtua laajalla lämpötila-alueella ja täsmällinen reaktion lämpötila ei ole kriittinen keksinnölle. Yleensä pidämme sopivana suorittaa reaktio lämpötilassa -10 °C -

30

80 °C, edullisemmin 0—30 °C. Reaktioon vaadittu aika voi myös vaihdella laajasti riippuen monista tekijöistä, joista huomattakoon reaktion lämpötila ja reagenssien laatu ja käytetty liuotin. Sillä edellytyksellä että reaktio kuitenkin suoritetaan edellä

- kuvatuissa edullisissa olosuhteissa, 1—24 tuntia, edullisemmin 2—16 tuntia, tavallisesti riittää. Tätä reaktiota voidaan haluttaessa kiihdyttää lisäämällä natriumvetysulfidia. Reaktion mentyä loppuun tuote voidaan ottaa talteen tavanomaisin keinoin, esimerkiksi uuttamalla reaktioseos veteen sekoittumattomalla orgaanisella liuottimella (kuten esimerkiksi etyyliasetaatilla) ja haihduttamalla liuotin uutteen. Tarvittaessa tuloksena saatu tuote voidaan edelleen puhdistaa tavanomaisin keinoin, kuten esimerkiksi uudelleenkiteyttämällä tai erilaisilla kromatografiatekniikoilla, joista huomattakoon pylväskromatografia.
- 5
- 10 Jos käytetään trialkyylisilyylisyanidia, sitä käytetään edullisesti määrässä 1—2 ekvivalenttia, edullisemmin 1,05—1,2 ekvivalenttia, per mooli karboksyylihappoyhdistettä ja reaktio suoritetaan edullisesti sinkkijodidin katalyyttisen määrän läsnäollessa. Reaktio suoritetaan normaalisti ja edullisesti liuottimen läsnäollessa. Käytetyn liuottimen laatua ei erityisemmin rajoiteta, sillä edellytyksellä että sillä ei ole
- 15 haitallista vaikutusta reaktioon tai siihen sisältyviin reagensseihin ja että se kykenee liuottamaan reagenssit ainakin jossain määrin. Esimerkkejä sopivista liuottimista ovat: eetterit, kuten esimerkiksi dietyylieetteri, tetrahydrofuraani tai dioksaani; ja halogenoidut hiilivedyt, erityisesti halogenoidut alifaattiset hiilivedyt, kuten esimerkiksi metyleenikloridi ja kloroformi. Reaktio voi tapahtua laajalla lämpötila-alueella
- 20 ja täsmällinen reaktion lämpötila ei ole kriittinen keksinnölle. Yleensä pidämme sopivana suorittaa reaktio lämpötilassa $-10\text{ }^{\circ}\text{C}$ - $80\text{ }^{\circ}\text{C}$, edullisemmin $10\text{ }^{\circ}\text{C}$ - $40\text{ }^{\circ}\text{C}$. Reaktioon vaadittu aika voi myös vaihdella laajasti riippuen monista tekijöistä, joista huomattakoon reaktion lämpötila ja reagenssien laatu ja käytetty liuotin. Sillä edellytyksellä että reaktio kuitenkin suoritetaan edellä kuvatuissa edullisissa olosuhteissa, 30 minuuttia - 24 tuntia, edullisemmin 1—16 tuntia, tavallisesti riittää.
- 25 Reaktion mentyä loppuun haluttu syanoyhdiste, sen Q-trialkyylisilyylijohtannaisen muodossa, voidaan saada väkeväimällä reaktioseos, uuttamalla konsentraatti veteen sekoittumattomalla orgaanisella liuottimella, pesemällä uute heikosti emäksisellä vesiliuoksella, kuten esimerkiksi vesipitoisella natriumvetykarbonaatilla ja haihduttamalla liuotin pois. Tarvittaessa tuloksena saatu tuote voidaan edelleen puhdistaa tavanomaisin keinoin, kuten esimerkiksi uudelleenkiteyttämällä tai erilaisilla kromatografiatekniikoilla, joista huomattakoon pylväskromatografia.
- 30

- Sitten Q-trialkyylisilyliryhmä poistetaan. Tämä reaktio suoritetaan käsittelemällä hapon (esimerkiksi p-tolueenisulfonihapolla, metaanisulfonihapolla tai kloorivetyhapolla) katalyyttisellä määrällä sopivassa liuottimessa, jonka laatu ei ole kriittinen, sillä edellytyksellä että sillä ei ole haitallista vaikutusta reaktioon tai siihen sisältyviin reagensseihin ja että se kykenee liuottamaan reagenssit ainakin jossain määrin. Esimerkkejä sopivista liuottimista ovat alkoholit, kuten esimerkiksi metanoli tai etanoli. Reaktio voi tapahtua laajalla lämpötila-alueella ja täsmällinen reaktion lämpötila ei ole kriittinen keksinnölle. Yleensä pidämme sopivana suorittaa reaktio lämpötilassa $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ - $60\text{ }^{\circ}\text{C}$, edullisemmin noin huoneen lämpötilassa. Reaktioon vaadittu aika voi myös vaihdella laajasti riippuen monista tekijöistä, joista huomattakoon reaktion lämpötila ja reagenssien laatu ja käytetty liuotin. Sillä edellytyksellä että reaktio kuitenkin suoritetaan edellä kuvatuissa edullisissa olosuhteissa, 10 minuuttia - 5 tuntia, edullisemmin 30 minuuttia - 2 tuntia, tavallisesti riittää.
- 15 Tämän vaiheen tuote on yhdiste, jossa alkuperäisen yhdisteen karboksyylihappo on korvattu syanometyyliryhmällä, toisin sanoen se sisältää yhden hiiliatomin enemmän kuin alkuperäinen yhdiste.
- 20 Reaktion mentyä loppuun tuote voidaan ottaa talteen reaktioseoksesta tavanomaisin keinoin, esimerkiksi: väkevämällä reaktioseos, uuttamalla konsentraatti veteen sekoittumattomalla orgaanisella liuottimella, kuten esimerkiksi etyyliasetaatilla, pesemällä heikosti alkalisella vesiliuoksella, kuten esimerkiksi vesipitoisella natriumvetykarbonaatilla ja haihduttamalla liuotin pois. Tarvittaessa tuloksena saatu tuote voidaan edelleen puhdistaa tavanomaisin keinoin, kuten esimerkiksi uudelleenkiteyttämällä tai erilaisilla kromatografiatekniikoilla, joista huomattakoon pylväskromatografia.
- 25
- Vaihe H2:**
- 30 Tämä vaihe on vaihtoehto vaiheelle H1 ja tuottaa syanoyhdisteen, joka sisältää saman lukumäärän hiiliatomeja kuin alkuperäinen karboksyylihappoyhdiste.

Tämän vaiheen ensimmäisessä osassa karboksyylihappoyhdiste muutetaan vastaavaksi karbamoyyliyhdisteeksi antamalla karboksyylihappoyhdisteen (tai sen aktiivisen johdannaisen, esimerkiksi alemman alkyyliesterin, esim. metyyliesterin, happohalidin, esim. kloridin tai happoanhydridin, joka voidaan valmistaa hyvin tunnetuilla menetelmillä) reagoida ammoniakkin kanssa.

Reaktio suoritetaan normaalisti ja edullisesti liuottimen läsnäollessa. Käytetyn liuottimen määrää ei erityisemmin rajoiteta, sillä edellytyksellä että sillä ei ole haitallista vaikutusta reaktioon tai siihen sisältyviin reagensseihin ja että se kykenee liuottamaan reagenssit ainakin jossain määrin. Esimerkkejä sopivista liuottimista ovat: eetterit, kuten esimerkiksi dietyylieetteri, tetrahydrofuraani, dioksaani tai dimetoksietaani; alkoholit, kuten esimerkiksi metanoli tai etanoli; ketonit, kuten esimerkiksi asetonit tai metyylietyyliketoni; ja vesi. Näistä pidämme edullisina alkoholeja (varsinkin metanolia).

15

Reaktio voi tapahtua laajalla lämpötila-alueella ja täsmällinen reaktion lämpötila ei ole kriittinen keksinnölle. Yleensä pidämme sopivana suorittaa reaktio lämpötilassa 10—50 °C, edullisemmin noin huoneen lämpötilassa. Reaktioon vaadittu aika voi myös vaihdella riippuen monista tekijöistä, joista huomattakoon reaktion lämpötila ja reagenssien laatu ja käytetty liuotin. Sillä edellytyksellä että reaktio kuitenkin suoritetaan edellä kuvatuissa edullisissa olosuhteissa, 1 tunti - 10 päivää, edullisemmin 10 tuntia - 8 päivää, tavallisesti riittää.

Tuloksena saatu karbamoyyliyhdiste dehydrataan sitten, jolloin saadaan syanoyhdiste.

25

Tämä reaktio voidaan suorittaa antamalla vastaavan karbamoyyliyhdisteen reagoida dehydrausaineen kanssa, edullisesti happoanhydridin, kuten esimerkiksi etikkahappohydridin, trifluorietikkahappoanhydridin, metaanisulfonianhydridin tai trifluorime-taanisulfonianhydridin tai tionyylikloridin kanssa. Reaktio suoritetaan normaalisti ja edullisesti liuottimen läsnäollessa. Käytetyn liuottimen laatua ei erityisemmin rajoiteta, sillä edellytyksellä että sillä ei ole haitallista vaikutusta reaktioon tai siihen liittyviin reagensseihin ja että se kykenee liuottamaan reagenssit ainakin jossain

30

määrin. Esimerkkejä sopivista liuottimista ovat: hiilivedyt, kuten esimerkiksi bentseeni, tolueeni, ksyleeni ja heptaani; halogenoidut hiilivedyt, erityisesti halogenoidut alifaattiset hiilivedyt, kuten esimerkiksi metyleenikloridi ja kloroformi; eetterit, kuten esimerkiksi dietyylieetteri, tetrahydrofuraani ja dioksaani; ja esterit, kuten esimerkiksi etyyliasetaatti ja butyyliasetaatti. Reaktio suoritetaan orgaanisen amiinin, edullisesti trietyyliamiinin, pyridiinin tai N-metyylimorfoliinin, läsnäollessa.

Reaktio voi tapahtua laajalla lämpötila-alueella ja täsmällinen reaktion lämpötila ei ole kriittinen keksinnölle. Yleensä pidämme sopivana suorittaa reaktio lämpötilassa -10 °C - 100 °C, edullisemmin 0—50 °C. Reaktioon vaadittu aika voi myös vaihdella laajasti riippuen monista tekijöistä, joista huomattakoon reaktion lämpötila ja reagenssien laatu ja käytetty liuotin. Sillä edellytyksellä että reaktio kuitenkin suoritetaan edellä kuvatuissa edullisissa olosuhteissa, 10 minuuttia - 16 tuntia, edullisemmin 30 minuuttia - 6 tuntia, tavallisesti riittää.

15

Reaktion mentyä loppuun tuote voidaan ottaa talteen reaktioseoksesta lisäämällä heikosti emäksistä vesiliuosta (kuten esimerkiksi natriumvetykarbonaatin vesiliuosta) ja veteen sekoittumatonta orgaanista liuotinta, kuten esimerkiksi etyyliasetaattia, erottamalla tuloksena saatu orgaaninen liuotinkerros ja tislaamalla liuotin pois. Tuote voidaan sitten haluttaessa edelleen puhdistaa tavanomaisin keinoin, esimerkiksi uudelleenkiteyttämällä tai erilaisilla kromatografiatekniikoilla, joista huomattakoon pylväskromatografia.

20

Vaihe H3:

25

Tässä vaiheessa tetratsolyylimetyyli- tai tetratsolyyliyhdiste valmistetaan muuntamalla syanometyyliyhdisteen sisältämä syanoryhmä, joka on saatu kuten kuvattiin vaiheessa H1, tai syanoryhmä, joka saatiin kuten kuvattiin vaiheessa H2, tetratsolyyliryhmäksi. Tämä vaihe voidaan suorittaa käyttämällä mitä tahansa seuraavaa kolmea reaktiota.

30

Reaktio (a): Reaktio alkalimetalliatsidin kanssa

Tämä reaktio suoritetaan antamalla vastaavan syanometyyli- tai syanoyhdisteen reagoida sopivan määrän, esimerkiksi 1—5 ekvivalenttia, edullisemmin 1—3 ekvivalenttia, alkalimetalliatsidia, kuten esimerkiksi litiumatsidia, natriumatsidia tai kaliumatsidia, edullisesti natriumatsidia, ammoniumhalidin läsnäollessa. Reaktio suoritetaan normaalisti ja edullisesti liuottimen läsnäollessa. Käytetyn liuottimen laatua ei erityisemmin rajoiteta, sillä edellytyksellä että sillä ei ole haitallista vaikutusta reaktioon tai siihen sisältyviin reagensseihin ja että se kykenee liuottamaan reagenssit ainakin jossain määrin. Esimerkkejä sopivista liuottimista ovat: eetterit, kuten esimerkiksi dioksaani tai 1,2-dimetoksietaani; alkoholit, kuten esimerkiksi metanoli tai etanoli; amidit, kuten esimerkiksi dimetyyliformamidi tai dimetyyliasetamidi; ja sulfoksidit, kuten esimerkiksi dimetyylisulfoksidi. Ammoniumhalidin määrä on edullisesti 0,5—2 ekvivalenttia, edullisemmin 1—1,2 ekvivalenttia, per mooli syanometyyliä tai syanoyhdistettä. Esimerkkejä sopivista ammoniumhalideista ovat ammoniumfluoridi, ammoniumkloridi ja ammoniumbromidi, edullisesti ammoniumkloridi.

Reaktio voi tapahtua laajalla lämpötila-alueella ja täsmällinen reaktion lämpötila ei ole kriittinen keksinnölle. Yleensä pidämme sopivana suorittaa reaktio lämpötilassa 70—150 °C, edullisemmin 90—120 °C. Reaktioon vaadittu aika voi myös vaihdella laajasti riippuen monista tekijöistä, joista huomattakoon reaktion lämpötila ja reagenssien laatu ja käytetty liuotin. Sillä edellytyksellä että reaktio kuitenkin suoritetaan edellä kuvatuissa edullisissa olosuhteissa, 10 tuntia - 7 päivää, edullisemmin 1—5 päivää, tavallisesti riittää.

Reaktion mentyä loppuun tuote voidaan ottaa talteen reaktioseoksesta tavanomaisin keinoin. Esimerkiksi vesi ja veteen sekoittumaton orgaaninen liuotin, kuten esimerkiksi etyyliasetatti, lisätään reaktioseokseen ja orgaaninen liuotinkerros erotetaan, jonka jälkeen liuotin haihdutetaan pois, jolloin saadaan tuote. Tarvittaessa tuloksena saatu tuote voidaan edelleen puhdistaa tavanomaisin keinoin, kuten esimerkiksi

uudelleenkiteyttämällä tai erilaisilla kromatografiatekniikoilla, joista huomattakoon pylväskromatografia.

Reaktio (b): Reaktio trialkyyli- tai triaryylitina-atsidin kanssa

5

Tämä reaktio suoritetaan antamalla syanoyhdisteen reagoida sopivan määrän, esimerkiksi 1—3 ekvivalenttia, edullisemmin 1—2 ekvivalenttia, trialkyylitina-atsidia tai triaryylitina-atsidia, kanssa. Esimerkkejä trialkyylitina-atsideista ovat ne, joissa jokaisessa alkyyliryhmässä on 1—6 hiiliatomia, kuten esimerkiksi trimetyylitina-atsidi, trietyylitina-atsidi tai tributyylitina-atsidi. Esimerkkejä triaryylitina-atsideista ovat trifenyylitina-atsidi ja tritolyylitina-atsidi. Reaktio suoritetaan normaalisti ja edullisesti mliuottimen läsnäollessa. Käytetyn liuottimen laatua ei erityisemmin rajoiteta, sillä edellytyksellä että sillä ei ole haitallista vaikutusta reaktioon tai siihen sisältyviin reagensseihin ja että se kykenee liuottamaan reagenssit ainakin jossain määrin. Esimerkkejä sopivista liuottimista ovat: hiilivedyt, kuten esimerkiksi bentseeni, tolueni, ksyleeni tai heptaani; halogenoidut hiilivedyt, kuten esimerkiksi dikloorietaani tai kloroformi; eetterit, kuten esimerkiksi dioksaani tai 1,2-dimetoksietaani; esterit, kuten esimerkiksi etyyliasetaatti tai butyyliasetaatti; amidit, kuten esimerkiksi dimetyyliformamidi tai dimetyyliasetamidi; ja sulfoksidit, kuten esimerkiksi dimetyylisulfoksidi. Tuloksena saatua tina-adduktia käsitellään sitten hapolla (edullisesti kloorivetyhapolla tai rikkihapolla), emäksellä (edullisesti alkalimetallihydroksidilla, kuten esimerkiksi natriumhydroksidilla tai kaliumhydroksidilla), alkalimetallikarbonaatilla (kuten esimerkiksi natriumkarbonaatilla tai kaliumkarbonaatilla) tai alkalimetallivetykarbonaatilla (kuten esimerkiksi natriumvetykarbonaatilla tai kaliumvetykarbonaatilla) tai alkalimetallifluoridilla (edullisesti natriumfluoridilla tai kaliumfluoridilla). Reaktio suoritetaan normaalisti ja edullisesti liuottimen läsnäollessa. Käytetyn liuottimen laatua ei erityisemmin rajoiteta, sillä edellytyksellä että sillä ei ole haitallista vaikutusta reaktioon tai siihen sisältyviin reagensseihin ja että se kykenee liuottamaan reagenssit ainakin jossain määrin. Esimerkkejä sopivista liuottimista ovat: ne liuottimet, jotka kuvattiin edellä; alkoholit, kuten esimerkiksi metanoli tai etanoli; vesi; ja vesipitoiset alkoholit.

- Reaktio voi tapahtua laajalla lämpötila-alueella ja täsmällinen reaktion lämpötila ei ole kriittinen keksinnölle. Yleensä pidämme sopivana suorittaa reaktio tinayhdisteen kanssa lämpötilassa 60—150 °C, edullisemmin 80—120 °C ja käsittelyn hapon, emäksen tai fluoridin kanssa noin huoneen lämpötilassa. Reaktioon vaadittu aika voi
- 5 myös vaihdella laajasti riippuen monista tekijöistä, joista huomattakoon reaktion lämpötila ja reagenssien laatu ja käytetty liuotin. Sillä edellytyksellä että reaktio kuitenkin suoritetaan edellä kuvatuissa edullisissa olosuhteissa, 8 tuntia - 7 päivää, edullisemmin 1—5 päivää, tavallisesti riittää reaktiolle tinayhdisteen kanssa, kun taas käsittely hapon, emäksen tai fluoridin kanssa vaatii normaalisti 30 minuuttia - 24
- 10 tuntia, edullisemmin 1—6 tuntia.

- Reaktion mentyä loppuun tuote voidaan ottaa talteen reaktioseoksesta tavanomaisin keinoin. Esimerkiksi vettä ja veteen sekoittumatonta orgaanista liuotinta, kuten esimerkiksi etyyliasetaattia, lisätään reaktioseokseen ja orgaaninen liuotinkerros
- 15 erotetaan, jonka jälkeen liuotin haihdutetaan pois, jolloin saadaan tuote. Tarvittaessa tuloksena saatu tuote voidaan edelleen puhdistaa tavanomaisin keinoin, kuten esimerkiksi uudelleenkiteyttämällä tai erilaisilla kromatografiatekniikoilla, joista huomattakoon pylväskromatografia.

20 **Reaktio (c): Reaktio trialkyyli- tai triaryylitinahalidin ja alkalimetalliatsidin kanssa**

- Tämä reaktio suoritetaan samanlaisella tavalla kuin reaktiossa (b), paitsi että sopiva määrä, esimerkiksi 1—3 ekvivalenttia, edullisemmin 1—2 ekvivalenttia, trialkyyli-
- 25 tai triaryylitinahalidia (esimerkiksi trimetyylitinakloridia, trietyylitinakloridia, tributyylinakloridia tai trifenyylitinakloridia) ja sopiva määrä, esimerkiksi 1—3 ekvivalenttia, edullisemmin 1—2 ekvivalenttia, alkalimetalliatsidia (edullisesti natriumatsidia tai kaliumatsidia) käytetään trialkyyli- tai triaryylitina-atsidin sijasta.

- 30 Reaktion mentyä loppuun tuote voidaan ottaa talteen reaktioseoksesta tavanomaisin keinoin. Esimerkiksi vettä ja veteen sekoittumatonta orgaanista liuotinta, kuten esimerkiksi etyyliasetaattia, lisätään reaktioseokseen ja orgaaninen liuotinkerros

erotetaan, jonka jälkeen liuotin haihdutetaan pois, jolloin saadaan tuote. Tarvittaessa tuloksena saatu tuote voidaan edelleen puhdistaa tavanomaisin keinoin, kuten esimerkiksi uudelleenkiteyttämällä tai erilaisilla kromatografiatekniikoilla, joista huomattakoon pylväskromatografia.

5

Reaktiokaavio I

Yhdisteet, jotka sisältävät karboksialkyyli-ryhmän, voidaan muuntaa vastaaviksi α -hydroksikarbonyyliyhdisteiksi karboksyyliosuuden α -hydroksyloinnin avulla antamalla karboksialkyyliä sisältävän yhdisteen reagoida emäksen kanssa ja sen jälkeen molekulaarisen hapen (edullisesti happikaasun) kanssa.

Käytetyn emäksen laatua ei erityisemmin rajoiteta ja mitä tahansa emästä, jota yleisesti käytetään tavanomaisissa α -hydroksylointireaktioissa, voidaan käyttää. Esimerkkejä sopivista emäksistä ovat orgaanisen metalliemäkset, kuten esimerkiksi butyyllitium, litiumdi-isopropyyliamidi, natriumheksametyylidisilatsidi ja litiumheksametyylidisilatsidi (joka voidaan valmistaa US-A-4,347,37:ssä kuvatuilla menetelmillä). Näistä pidämme edullisena natriumheksametyylidisilatsidia tai litiumheksametyylidisilatsidia (varsinkin litiumheksametyylidisilatsidia).

20

Reaktio suoritetaan normaalisti ja edullisesti liuottimen läsnäollessa. Käytetyn liuottimen laatua ei erityisemmin rajoiteta, sillä edellytyksellä että sillä ei ole haitallista vaikutusta reaktioon tai siihen sisältyviin reagensseihin ja että se kykenee liuottamaan reagenssit ainakin jossain määrin. Edulliset liuottimet ovat ei-polaarisia.

Esimerkkejä sopivista liuottimista ovat: aromaattiset hiilivedyt, kuten esimerkiksi bentseeni, tolueni tai ksyleeni; eetterit, kuten esimerkiksi dietyylieetteri, tetrahydrofuraani, dioksaani tai dimetoksietaani. Näissä pidämme edullisina eetteriä, varsinkin tetrahydrofuraania.

Reaktio voi tapahtua laajalla lämpötila-alueella ja täsmällinen reaktion lämpötila ei ole kriittinen keksinnölle. Edullinen reaktiolämpötila riippuu sellaisista tekijöistä, kuten liuottimen laatu ja lähtöaine tai käytetty reagenssi. Yleensä pidämme kuitenkin

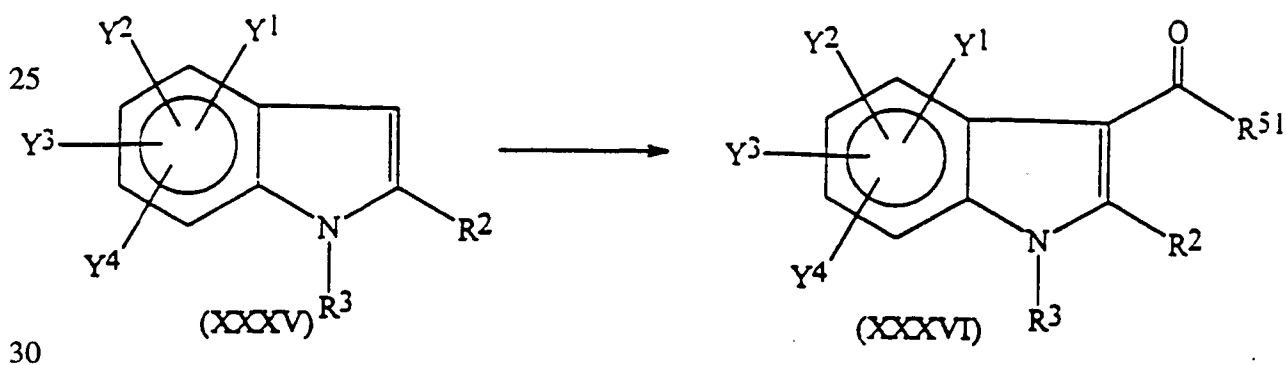
30

sopivana suorittaa reaktio lämpötilassa $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ - $100\text{ }^{\circ}\text{C}$, edullisemmin noin $0-50\text{ }^{\circ}\text{C}$.

- Reaktioon vaadittu aika voi myös vaihdella laajasti riippuen monista tekijöistä, joista huomattakoon reaktion lämpötila ja reagenssien laatu ja käytetty liuotin. Sillä edellytyksellä että reaktio kuitenkin suoritetaan edellä kuvatuissa edullisissa olosuhteissa, 10 minuuttia - 24 tuntia, edullisemmin 30 minuuttia - 60 tuntia, tavallisesti riittää.
- 10 Reaktio mentyä loppuun haluttu yhdiste voidaan ottaa talteen reaktioseoksesta tavanomaisin keinoin. Esimerkiksi eräs sopiva menetelmä käsittää: lisätään vettä ja veteen sekoittumaton orgaanista liuotinta, kuten esimerkiksi etyyliasetaattia; pestään orgaaninen faasi vedellä; erotetaan orgaaninen faasi, joka sisältää halutun yhdisteen; kuivataan tuloksena saatu liuos kuivatusaineella, kuten esimerkiksi vedettömällä magnesiumsulfaatilla; ja tislataan liuotin pois. Näin saatu haluttu yhdiste voidaan vaadittaessa edelleen puhdistaa sellaisin tavanomaisin keinoin, kuten uudelleenkiteyttämällä, uudelleensaostamalla tai yhdellä erilaisista kromatografiatekniikoista, joista huomattakoon pylväskromatografia.

20

Reaktiokaavio J



Edellä olevissa kaavoissa R^2 , R^3 , Y^1 , Y^2 , Y^3 ja Y^4 ovat kuten määriteltiin edellä ja R^{51} on metyyli-ryhmä tai vetyatomi.

Vaihe J:

5

Tässä vaiheessa kaavan (XXXVI) mukainen asetyyliyhdiste valmistetaan kaavan (XXXV) mukaisesta indolihdisteestä Vilsmeier-reaktiolla käyttämällä oksifosforyyli-kloridia ja dimetyyliformamidia tai dimetyyliasetamidia.

- 10 Reaktio suoritetaan normaalisti ja edullisesti liuottimen läsnäollessa. Käytetyn liuottimen laatua ei erityisemmin rajoiteta, sillä edellytyksellä että sillä ei ole haitallista vaikutusta reaktioon tai siihen sisältyviin reagensseihin ja että se kykenee liuottamaan reagenssit ainakin jossain määrin. Esimerkkejä sopivista liuottimista ovat: alifaattiset hiilivedyt, kuten esimerkiksi heksaani; halogenoidut hiilivedyt, kuten esimerkiksi metyleenikloridi, kloroformi tai dikloorietaani; eetterit, kuten esimerkiksi dietyylieetteri, tetrahydrofuraani, dioksaani tai dimetoksietaani; ja amidit, kuten esimerkiksi formamidi, dimetyyliformamidi tai dimetyyliasetamidi. Pidämme edullisena käyttää dimetyyliformamidia tai dimetyyliasetamidia liuottimena, erityisesti koska nämä yhdisteet ovat myös reaktantteja.

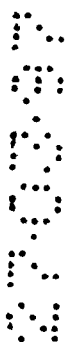
20

Reaktio voi tapahtua laajalla lämpötila-alueella ja täsmällinen reaktion lämpötila ei ole kriittinen keksinnölle. Edullinen reaktion lämpötila riippuu sellaisista tekijöistä, kuten liuottimen laatu ja lähtöaineet. Yleensä pidämme kuitenkin sopivana suorittaa reaktio lämpötilassa $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ - $200\text{ }^{\circ}\text{C}$, edullisemmin $0\text{—}100\text{ }^{\circ}\text{C}$ ja edullisimmin noin $5\text{—}10\text{ }^{\circ}\text{C}$. Reaktioon vaadittu aika voi myös vaihdella laajasti riippuen monista tekijöistä, joista huomattakoon reaktion lämpötila ja reagenssien laatu ja käytetty liuotin. Kuitenkin jos reaktio suoritetaan edellä mainituissa edullisissa olosuhteissa, 5 minuuttia - 24 tuntia, edullisesti 10 minuuttia - 12 tuntia, tavallisesti riittää.

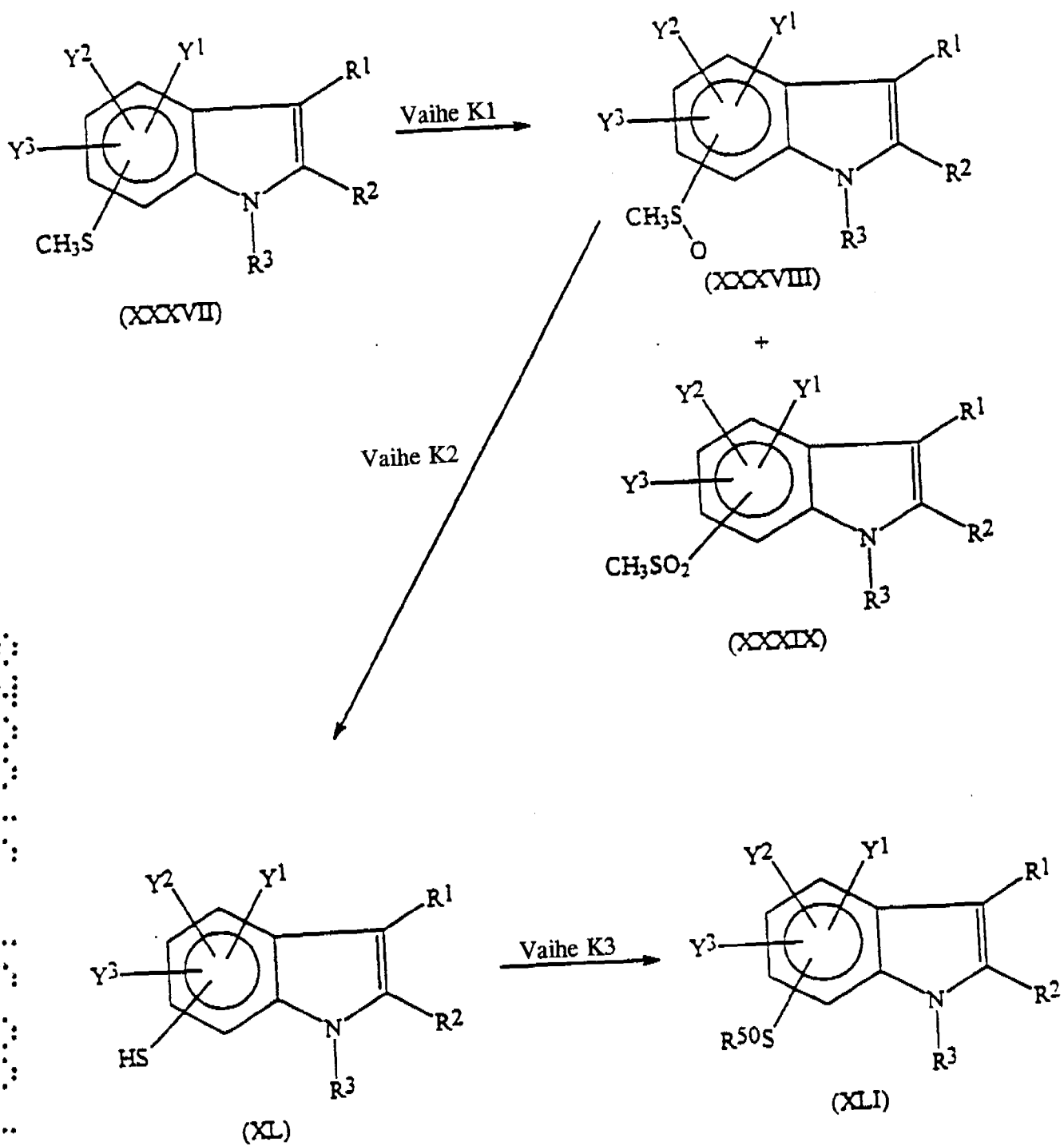
25

- 30 Reaktion mentyä loppuun haluttu yhdiste voidaan ottaa talteen reaktioseoksesta tavanomaisin keinoin. Esimerkiksi eräs sopiva menetelmä käsittää: neutraloidaan kunnolla reaktioseos; suodatetaan liukenemattomat aineet pois, jos niitä on; lisätään

- vettä ja veteen liukeneva orgaaninen liuotin, kuten esimerkiksi etyyliasetaatti; pestään orgaaninen faasi vedellä; erotetaan orgaaninen faasi, joka sisältää halutun yhdisteen; kuivataan uute kuivatusaineella, kuten vedettömällä magnesiumsulfaatilla; ja tislataan liuotin pois. Näin saatu haluttu yhdiste voidaan, haluttaessa, puhdistaa edelleen
- 5 sellaisilla tavanomaisilla menetelmillä, kuten uudelleenkiteyttämällä, uudelleenso-
ostamalla tai erilaisilla kromatografiatekniikoilla, joista huomattakoon pylväskroma-
tografia.



Reaktiokaavio K



Edellä olevissa kaavoissa R^1 , R^2 , R^3 , Y^1 , Y^2 ja Y^3 ovat kuten määriteltiin edellä, R^{50} on alkyyliryhmä, jossa on 1–6 hiiliatomia ja X on poistuva ryhmä.

Vaihe K1:

5

Tässä vaiheessa kaavan (XXXVII) mukaisen yhdisteen metyyli- tai metyyliryhmä hapetetaan kaavan (XXXVIII) tai vastaavasti kaavan (XXXIX) mukaisen yhdisteen sulfinyyl- tai sulforyhmäksi.

- 10 Mitä tahansa hapetusmenetelmää, jota yleisesti käytetään tämän tyyppisessä reaktiossa, voidaan käyttää tässä, vaikkakin katalyyttistä hapetusmenetelmää pidetään edullisena.

- Reaktio suoritetaan normaalisti ja edullisesti liuottimen läsnäollessa. Käytetyn
 15 liuottimen laatua ei erityisemmin rajoiteta, sillä edellytyksellä että sillä ei ole haitallista vaikutusta reaktioon tai siihen sisältyviin reagensseihin ja että se kykenee liuottamaan reagenssit ainakin jossain määrin. Edulliset liuottimet ovat ei-polaarisia ja esimerkkejä sopivista liuottimista ovat: alifaattiset hiilivedyt, kuten esimerkiksi heksaani; aromaattiset hiilivedyt, kuten esimerkiksi bentseeni, tolueni tai ksyleeni;
 20 eetterit, kuten esimerkiksi dietyylieetteri, tetrahydrofuraani, dioksaani tai dimetoksietaani; halogenoidut hiilivedyt, kuten esimerkiksi metyleenikloridi, kloroformi tai dikloorietaani; ja alkoholit, kuten esimerkiksi metanoli tai etanoli. Pidämme edullisena käyttää halogenoituja hiilivetyjä tai eettereitä liuottimina, varsinkin metyleenikloridia tai tetrahydrofuraania.

25

Samoin käytetyn katalyytin laatua ei erityisemmin rajoiteta ja mitä tahansa katalyyttiä, jota yleisesti käytetään tavanomaisissa reaktioissa, voidaan yhtä hyvin käyttää tässä. Esimerkki sopivasta katalyytistä on m-klooriperbentsoehappo.

30

Reaktio voi tapahtua laajalla lämpötila-alueella ja täsmällinen reaktion lämpötila ei ole kriittinen keksinnölle. Edullinen reaktion lämpötila riippuu sellaisista tekijöistä, kuten liuottimen laatu ja lähtöaine tai käytetty reagenssi. Yleensä pidämme kuitenkin

sopivana suorittaa reaktio lämpötilassa -78° - 80°C , edullisemmin 0 — 50°C ja edullisimmin noin huoneen lämpötilassa. Reaktioon vaadittu aika voi myös vaihdella laajasti riippuen monista tekijöistä, joista huomattakoon reaktion lämpötila ja reagenssien laatu ja käytetty liuotin. Kuitenkin, jos reaktio suoritetaan edellä

5 kuvatuissa edullisissa olosuhteissa, 5 minuuttia - 24 tuntia, edullisesti noin 10 minuuttia - 12 tuntia, tavallisesti riittää.

Reaktion annettu mennä loppuun kohdeyhdiste voidaan ottaa talteen reaktioseoksesta tavanomaisin keinoin. Esimerkiksi eräs sopiva menetelmä käsittää: neutraloidaan

10 kunnolla reaktioseos; suodatetaan liukenemattomat aineet pois, jos niitä on; lisätään vettä ja veteen liukeneva orgaaninen liuotin, kuten esimerkiksi etyyliasettaatti; pestään orgaaninen faasi vedellä; erotetaan orgaaninen faasi, joka sisältää halutun yhdisteen; kuivataan uute kuivatusaineella, kuten vedettömällä magnesiumsulfaatilla; ja tislataan liuotin pois. Näin saatu haluttu yhdiste voidaan, haluttaessa, puhdistaa edelleen

15 sellaisilla tavanomaisilla menetelmillä, kuten uudelleenkiteyttämällä, uudelleensoostamalla tai erilaisilla kromatografiatekniikoilla, joista huomattakoon pylväskromatografia.

Vaihe K2:

20 Tässä vaiheessa valmistetaan kaavan (XL) mukainen yhdiste kaavan (XXXVIII) tai (XXXIX) mukaisesta yhdisteestä Pummerer-toisiintumisen avulla, kuten kuvataan Tetrahedron Letters vol. 25, nro 17, 1753 (1984). Kaavan (XXXVIII) tai (XXXIX) mukainen yhdiste voidaan valmistaa menetelmällä, joka kuvattiin edellä olevassa

25 vaiheessa K1.

Kaavan (XXXVIII) tai (XXXIX) mukaisen yhdisteen annetaan reagoida vahvan karboksyylihapponhydridin kanssa, tässä tapauksessa edullisesti trihalogenoidun etikkahapponhydridin, kuten esimerkiksi trifluorietikkahapponhydridin kanssa,

30 olosuhteissa, jotka ovat tavanomaisia tämän tyyppisessä reaktiossa. Sitten reaktioseos kuivataan sopivasti, kuten esimerkiksi käsittelemällä vedettömällä magnesiumsulfaatilla ja sitten hydrolysoimalla. Hydrolyysi voidaan suorittaa joko alkoholin, kuten

metanolin tai etanolin tai hapon vesiliuoksella, kuten esimerkiksi vesipitoisella etikkahapolla.

- Reaktio suoritetaan normaalisti ja edullisesti liuottimen läsnäollessa. Käytetyn
- 5 liuottimen laatua ei erityisemmin rajoiteta, sillä edellytyksellä että sillä ei ole haitallista vaikutusta reaktioon tai siihen sisältyviin reagensseihin ja että se kykenee liuottamaan reagenssit ainakin jossain määrin. Esimerkkejä sopivista liuottimista ovat: aromaattiset hiilivedyt, kuten esimerkiksi bentseeni, tolueni tai ksyleeni; halogenoidut hiilivedyt, kuten esimerkiksi metyleenikloridi, kloroformi tai dikloori-
- 10 rietaani; eetterit, kuten esimerkiksi dietyylieetteri, tetrahydrofuraani, dioksaani tai dimetoksietaani; nitrilit, kuten esimerkiksi asetnitrili tai isobutyronitrili; amidit, kuten esimerkiksi formamidi, dimetyyliformamidi, dimetyyliasetamidi tai heksame-
- tyylifosforitriamidi; ja sulfoksidit, kuten esimerkiksi dimetyylisulfoksidi tai sulfolaa-
- ni. Näistä pidämme edullisina halogenoituja hiilivetyjä, kuten esimerkiksi mety-
- 15 leenikloridia.

- Reaktio voi tapahtua laajalla lämpötila-alueella ja täsmällinen reaktion lämpötila ei ole kriittinen keksinnölle. Yleensä pidämme sopivana suorittaa reaktio lämpötilassa -50 °C - 80 °C, edullisemmin 0–30 °C ja edullisimmin noin huoneen lämpötilassa.
- 20 Reaktioon vaadittu aika voi myös vaihdella laajasti riippuen monista tekijöistä, joista huomattakoon reaktion lämpötila ja reagenssien laatu ja käytetty liuotin. Kuitenkin, jos reaktio suoritetaan edellä kuvatuissa edullisissa olosuhteissa, 5 minuuttia - 5 tuntia, edullisemmin 10 minuuttia - 30 minuuttia, tavallisesti riittää.
- 25 Reaktion annettua mennä loppuun kohdeyhdiste voidaan ottaa talteen reaktioseoksesta tavanomaisin keinoin. Esimerkiksi eräs sopiva menetelmä käsittää: suodatetaan pois liukenemattomat aineet, jos niitä on; lisätään vettä ja veteen sekoittumatonta orgaanista liuotinta, kuten esimerkiksi etyyliasetaatia; pestään orgaaninen faasi vedellä tai vesipitoisella liuoksella; erotetaan orgaaninen faasi, joka sisältää kohdeyhdisteen;
- 30 kuivataan uute kuivatusaineella, kuten esimerkiksi vedettömällä magnesiumsulfaatilla; ja tislataan liuotin pois. Kohdeyhdiste voidaan tarvittaessa sitten edelleen puhdistaa sellaisilla tavanomaisilla keinoilla, kuten uudelleenkiteyttämällä, uudelleensaostamalla

tai millä tahansa erilaisista kromatografiatekniikoista, erityisesti pylväskromatografialla.

Vaihe K3:

5

Tässä reaktiossa annetaan kaavan (XL) mukaisen yhdisteen reagoida kaavan $R^{50}\text{-X}$ mukaisen yhdisteen kanssa (jossa R^{50} ja X ovat kuten määriteltiin edellä), jolloin saadaan kaavan (XLI) mukainen yhdiste. Sopiva määrä kaavan $R^{50}\text{X}$ mukaista yhdistettä, esimerkiksi 1—4 ekvivalenttia (edullisemmin 2—3 ekvivalenttia) ja on
10 edullisesti liuottimessa emäksen läsnä- tai poissaollessa, mutta edullisesti emäksen läsnäollessa.

Käytetyn poistuvan ryhmän, jota X edustaa, laatua ei erityisemmin rajoiteta, sillä edellytyksellä että se on ryhmä, joka kykenee poistumaan nukleofiilisena jäännöksenä, kuten alalla hyvin tiedetään. Esimerkkejä sopivista poistuvista ryhmistä ovat:
15 halogeeniatomit, kuten esimerkiksi kloori-, bromi- ja jodiatomit; alemmat alkoksikarbonyylioksiryhmät, kuten esimerkiksi metoksikarbonyylioksi- ja etoksikarbonyylioksiryhmät; halogenoidut alkyylisulfonyylioksiryhmät, kuten esimerkiksi klooriasetoksi-, diklooriasetoksi-, triklooriasetoksi- ja trifluoriasetoksiryhmät; alemmat al-
20 kaanisulfonyylioksiryhmät, kuten esimerkiksi metaanisulfonyylioksi- ja etaanisulfonyylioksiryhmät; alemmat haloalkaanisulfonyylioksiryhmät, kuten esimerkiksi trifluorimetaanisulfonyylioksi- ja pentafluorietaanisulfonyylioksiryhmät; ja aryyli-
sulfonyylioksiryhmät, kuten esimerkiksi bentseenisulfonyylioksi-, p-tolueenisulfonyylioksi- ja p-nitrobentseenisulfonyylioksiryhmät. Näistä pidämme edullisina halo-
25 geeniatomeita, alempia haloalkaanisulfonyylioksiryhmiä ja aryyli-
sulfonyylioksiryhmiä.

Reaktio suoritetaan normaalisti ja edullisesti liuottimen läsnäollessa. Käytetyn liuottimen laatua ei erityisemmin rajoiteta, sillä edellytyksellä että sillä ei ole
30 haitallista vaikutusta reaktioon tai siihen sisältyviin reagensseihin ja että se kykenee liuottamaan reagenssit ainakin jossain määrin. Esimerkkejä sopivista liuottimista ovat: alifaattiset hiilivedyt, kuten esimerkiksi heksaani ja heptaani; aromaattiset

hiilivedyt, kuten esimerkiksi bentseeni, tolueni ja ksyleeni; halogenoidut hiilivedyt, kuten esimerkiksi metyleenikloridi, kloroformi, hiilitetrakloridi, dikloorietaani, klooribentseeni ja diklooribentseeni; esterit, kuten esimerkiksi etyyliformaatti, etyyliasetaatti, propyyliasetaatti, butyyliasetaatti ja dietylikarbonaatti; eetterit, kuten
 5 esimerkiksi dietylieetteri, di-isopropyylieetteri, tetrahydrofuraani, dioksaani, dimetoksietaani ja dietyleeniglykolidimetylieetteri; ntriilit, kuten esimerkiksi asetntriili ja isobutyronitriili; ja amidit, kuten esimerkiksi formamidi, dimetyyliformamidi, dimetyyliasetamidi, N-metyyli-2-pyrrolidoni, N-metyylipyrrolidinoni ja heksametyylifosforitriamidi. Pidämme edullisena käyttää eettereitä tai amideja
 10 liuottimina, varsinkin dimetoksietaania, tetrahydrofuraania tai dimetyyliformamidia.

Käytetyn emäksen laatua ei erityisemmin rajoiteta ja mitä tahansa emästä, jota voidaan käyttää tavanomaisissa tämän tyyppisissä reaktioissa, voidaan yhtä hyvin käyttää tässä. Esimerkkejä edullisista emäksistä ovat orgaaniset emäkset, kuten
 15 esimerkiksi N-metyylimorfoliini, trietyyliamiini, tributyyliamiini, di-isobutylylietyyliamiini, disykloheksyyliamiini, N-metyylipiperidiini, pyridiini, 4-(1-pyrrolidinyyli)pyridiini, pikoliini, 4-(N,N-dimetyyliamino)pyridiini, 2,6-di-*t*-butyyli-4-metyylipyridiini, kinoliini, N,N-dimetyylianiiliini ja N,N-dietyylianiiliini. Haluattaessa katalyyttinen määrä 4-(N,N-dimetyyliamino)pyridiiniä, 4-(1-pyrrolidinyyli)pyridiiniä
 20 tai muitten emästen yhdistelmää voidaan käyttää. Reaktion nopeuttamiseksi kvaternääristä ammoniumsuolaa (kuten esimerkiksi bentsyylietrietyyliammoniumkloridia tai tetrabutyliammoniumkloridia) tai kruunueetteriä (kuten esimerkiksi dibentso-18-kruunu-6) voidaan lisätä reaktiosysteemiin.

25 Reaktio voi tapahtua laajalla lämpötila-alueella ja täsmällinen reaktion lämpötila ei ole kriittinen keksinnölle. Edullinen reaktion lämpötila riippuu sellaisista tekijöistä, kuten liuottimen laatu ja lähtöaine tai käytetty reagenssi. Yleensä pidämme kuitenkin sopivana suorittaa mikä tahansa alkylointi- tai aralkylointireaktio lämpötilassa -20° - 60 °C, edullisemmin 0—20 °C. Pidämme sopivana suorittaa mikä tahansa asylointi-
 30 reaktio lämpötilassa -78 °C - huoneen lämpötila, edullisemmin -78 °C - 0 °C.

Reaktioon vaadittu aika voi myös vaihdella laajasti riippuen monista tekijöistä, joista huomattakoon reaktion lämpötila ja reagenssien laatu ja käytetty liuotin. Kuitenkin, jos reaktio suoritetaan edellä kuvatuissa edullisissa olosuhteissa, 5 minuuttia - 24 tuntia, edullisemmin 5 minuuttia - 6 tuntia, tavallisesti riittää.

5

Reaktion annettua mennä loppuun kohdeyhdiste voidaan ottaa talteen reaktioseoksesta tavanomaisin keinoin. Esimerkiksi eräs sopiva menetelmä käsittää: neutraloidaan kunnolla reaktioseos; suodatetaan liukenemattomat aineet pois, jos niitä on; lisätään vettä ja veteen liukeneva orgaaninen liuotin, kuten esimerkiksi etyyliasetaatti; pestään orgaaninen faasi vedellä; erotetaan orgaaninen faasi, joka sisältää halutun yhdisteen; kuivataan uute kuivatusaineella, kuten vedettömällä magnesiumsulfaatilla; ja tislataan liuotin pois. Näin saatu haluttu yhdiste voidaan, haluttaessa, puhdistaa edelleen sellaisilla tavanomaisilla menetelmillä, kuten uudelleenkiteyttämällä, uudelleensaostamalla tai erilaisilla kromatografiatekniikoilla, joista huomattakoon pylväskromatografia.

15

Vaihtoehtoisesti vaiheet K2 ja K3 voidaan suorittaa "one-pot" -reaktioina. Siten vahvan karboksyylihappoanhydridireaktion jälkeen sopiva hydrolysointiaine $R^{50}-X$ ja emäs kaikki lisätään reaktioseokseen yhdellä kertaa. Reaktio suoritetaan samantyyppisissä olosuhteissa, mukaanlukien liuotin, lämpötilat ja aika, kuin niissä, jotka kuvattiin edellä.

20

Esillä olevan keksinnön erilaisten yhdisteiden valmistusta kuvataan seuraavissa rajoittavissa esimerkeissä.

25

ESIMERKKI 1

tert-Butyyli-(2-hydroksi-1,1-bismetyyllitio)-1,2,3,4-tetrahydrokarbatsol-2-yyli)asetaat

5

1(a) Metyyli-3-(indol-3-yyli)propionaatti

36,2 g jauhattua kaliumkarbonaattia lisättiin jäällä jäähdyttäen liuokseen, joka sisälsi 24,8 g 3-(indol-3-yyli)propionihappoa 500 ml:ssa N,N-dimetyyliformamidia, sen jälkeen lisättiin liuos, joka sisälsi 10,2 ml metyylijodidia 50 ml:ssa N,N-dimetyyliformamidia. Sitten reaktioseos lämmitettiin huoneen lämpötilaan ja sekoitettiin 3 tuntia. Tämän jälkeen reaktioseokseen lisättiin jäävettä ja vesikerros uutettiin etyyliasetaatilla. Orgaaninen uute pestiin sitten vedellä, kuivattiin vedettömällä magnesiumsulfaatilla ja väkevöitiin haihduttamalla alennetussa paineessa. Tuloksena saatu jäännös käsiteltiin pylväskromatografisesti käyttämällä 500 g silikageeliä ja heksaanin ja etyyliasetaatin 4:1 t/t seosta eluenttina, jolloin saatiin 25,8 g otsikkoyhdistettä amorfisena kiinteänä aineena.

1(b) 3-(4-Metyyllitio-4-metyylisulfinyyli-3-oksobuten-1-yyli)indoli

20

Liuos, joka sisälsi 11,2 g metyylimetyylisulfonyylisulfidia tetrahydrofuraanissa, lisättiin jäällä jäähdyttäen suspensioon, joka sisälsi 13,1 g natriumhydridiä (55 % p/p dispersio mineraaliöljyssä) 100 ml:ssa tetrahydrofuraania. Reaktioseos kuumennettiin sitten huoneen lämpötilaan ja sekoitettiin kaksi tuntia. Liuos, joka sisälsi 12,2 g metyyli-3-(indol-3-yyli)propionaattia, kuten saatiin esimerkissä 1(a) edellä, 50 ml:ssa tetrahydrofuraania lisättiin sen jälkeen reaktioseokseen, joka seuraavaksi refluksoitiin kaksi tuntia ja tehtiin sitten happamaksi lisäämällä kloorivetyhapon 1N vesiliuosta. Vesikerros uutettiin etyyliasetaatilla ja tuloksena saatu orgaaninen uute pestiin vedellä, kuivattiin vedettömällä magnesiumsulfaatilla ja väkevöitiin haihduttamalla alennetussa paineessa. Siten saatu jäännös käsiteltiin pylväskromatografisesti käyttämällä 400 g silikageeliä ja heksaanin ja etyyliasetaatin 1:2 t/t seosta eluenttina, jolloin saatiin 16,8 g otsikkoyhdistettä amorfisena kiinteänä aineena.

1(c) 1,1-Bismetyylitio-1,2,3,4-tetrahydrokarbatsol-3-oni

680 mg p-tolueenisulfonihappoa lisättiin seokseen, joka sisälsi 10,6 g 3-(4-metyylitio-4-metyylisulfinyyli-3-oksobuteeni-1-yyli)indolia, kuten saatiin esimerkissä 1(b),
 5 150 ml:ssa tetrahydrofuraania ja 40 ml bentseeniä. Seuraavaksi reaktioseosta refluksoitiin 3 tuntia ja neutraloitiin sitten lisäämällä natriumvetykarbonaatin kyllästettyä vesiliuosta. Liuotin poistettiin tuloksena saadusta seoksesta haihduttamalla alennetussa paineessa ja etyyliasetaattia lisättiin jäännökseen. Sitten vesikerros uutettiin etyyliasetaatilla ja orgaaninen uute pestiin natriumkloridin kyllästetyllä
 10 vesiliuoksella, kuivattiin vedettömällä magnesiumsulfaatilla ja väkevöitiin haihduttamalla alennetussa paineessa. Tuloksena saatu jäännös käsiteltiin pylväskromatografisesti käyttämällä 300 g silikageeliä ja heksaanin ja etyyliasetaatin 9:1 t/t seosta eluenttina, jolloin saatiin 9,7 g otsikkoyhdistettä amorfisena kiinteänä aineena.

15 1(d) tert-Butyyli-(2-hydroksi-1,1-bismetyylitio-1,2,3,4-tetrahydrokarbatsol-2-yyli)asetaatti

53 ml n-butyylilitiumin 1,7 M liuosta heksaanissa lisättiin lämpötilassa -78 °C liuokseen, joka sisälsi 13,9 g di-isopropyyliamiinia 50 ml:ssa tolueenia. Reaktioseos
 20 lämmitettiin sitten lämpötilaan 0 °C ja sekoitettiin 15 minuuttia. Sitten reaktioseos jäähdytettiin lämpötilaan -78 °C ja liuos, joka sisälsi 5,0 g 1,1-bismetyylitio-1,2,3,4-tetrahydrokarbatsol-3-onia, kuten saatiin esimerkissä 1(c), 10 ml:ssa tolueenia, lisättiin jäähdytettiin liuokseen. Reaktioseosta sekoitettiin seuraavaksi 30 minuuttia ja kuumennettiin sitten huoneen lämpötilaan ja sekoitettiin kaksi tuntia. Tämän
 25 jälkeen ammoniumkloridin kyllästetty vesiliuos lisättiin reaktioseokseen. Vesikerros uutettiin tolueenilla ja orgaaninen uute pestiin natriumkloridin kyllästetyllä vesiliuoksella, kuivattiin vedettömällä magnesiumsulfaatilla ja väkevöitiin haihduttamalla alennetussa paineessa. Tuloksena saatu jäännös käsiteltiin pylväskromatografisesti käyttämällä 250 g silikageeliä ja bentseenin kanssa eluenttina, jolloin saatiin 6,8 g
 30 otsikkoyhdistettä amorfisena kiinteänä aineena.

ESIMERKKI 2

tert-Butyyli-(1-metyylitiokarbatsol-2-yyli)asetaat

- 5 2,5 ml jäätikkää lisättiin liuokseen, joka sisälsi 3,37 g tert-butyyl-(2-hydroksi-1,1-bismetyylitio-1,2,3,4-tetrahydrokarbatsol-2-yyli)asetaatia, kuten saatiin esimerkissä 1, 40 ml:ssa ksyleeniä. Sen jälkeen reaktioseosta refluksottiin yksi tunti ja neutraloitiin sitten lisäämällä natriumvetykarbonaatin kyllästettyä vesiliuosta. Vesikerros uutettiin etyyliasetaatilla ja orgaaninen uute pestiin natriumkloridin kyllästetyllä vesiliuoksella, kuivattiin vedettömällä magnesiumsulfaatilla ja väkevöitiin haihduttamalla alennetussa paineessa. Tuloksena saatu jäännös käsiteltiin pylväskromatografisesti käyttämällä 80 g silikageeliä ja bentseenin ja etyyliasetaatin 19:1 t/t seosta eluenttina, jolloin saatiin 2,40 g otsikkoyhdistettä, jonka sulamispiste oli 137—138 °C, 50 mg 2-hydroksi-1-metyylitiokarbatsolia (sulamispiste 138—140 °C), 15 85 mg tert-butyyl-(2-hydroksi-1-okso-1,2,3,4-tetrahydrokarbatsol-2-yyli)asetaatia (sulamispiste 156—157 °C) ja 125 mg 3,3a,4,5,10,10b-heksahydro-3a-hydroksi-10b-metyylitiofuro[2,3-a]karbatsol-2-onia (saatu amorfisena kiinteänä aineena).

- 20 Ydinmagneettinen resonanssispektri [(CDCl₃, 270 MHz), δ ppm] tulokset jokaiselle yllä olevalle yhdisteelle ovat seuraavat:

tert-Butyyli-(1-metyylitiokarbatsol-2-yyli)asetaat

- 1,46 (9H, singletti);
 25 2,36 (3H, singletti);
 4,05 (2H, singletti);
 7,21 (1H, dubletti, J = 7,8 Hz);
 7,24 (1H, tripletti, J = 7,9 Hz);
 7,42 (1H, tripletti, J = 7,9 Hz);
 30 7,49 (1H, dubletti, J = 7,9 Hz);
 7,99 (1H, dubletti, J = 7,9 Hz);
 8,04 (1H, dubletti, J = 7,8 Hz);

8,62 (1H, leveä singletti).

2-Hydroksi-1-metyylitiokarbatsoli

- 5 2,33 (3H, singletti);
 6,77 (1H, singletti);
 6,93 (1H, singletti, $J = 8,4$ Hz);
 7,22 (1H, tripletti, $J = 7,7$ Hz);
 7,36 (1H, tripletti, $J = 7,7$ Hz);
 10 7,45 (1H, dubletti, $J = 7,7$ Hz);
 7,94 (1H, dubletti, $J = 8,4$ Hz);
 7,96 (1H, dubletti, $J = 7,7$ Hz);
 8,39 (1H, leveä singletti).

15 tert-Butyyli-(2-hydroksi-1-okso-1,2,3,4-tetrahydrokarbatsol-2-yyli)asettaatti

- 1,49 (9H, singletti);
 2,3—2,5 (2H, multipletti);
 2,60 (1H, dubletti, $J = 14,6$ Hz);
 20 2,69 (1H, dubletti, $J = 14,6$ Hz);
 3,02 (1H, dublettien kaksinkertainen dubletti, $J = 5,1, 8,7, 17,4$ Hz);
 3,23 (1H, dublettien tripletti, $J = 5,1, 17,4$ Hz);
 4,59 (1H, singletti);
 7,1—7,2 (1H, multipletti);
 25 7,3—7,5 (2H, multipletti);
 7,66 (1H, dubletti, $J = 7,9$ Hz);
 8,81 (1H, leveä singletti).
 3,3a,4,5,10,10b-Heksahydro-3a-hydroksi-10b-metyylitiofuro[2,3-a]karbatsol-2-oni
 30 2,08 (3H, singletti);
 2,12 (1H, dublettien kaksinkertainen dubletti, $J = 5,9, 9,9, 13,9$ Hz);

- 2,27 (1H, dublettien kaksinkertainen dubletti, $J = 3,3, 5,9, 13,9$ Hz);
 2,70 (1H, dubletti, $J = 16,8$ Hz);
 2,74 (1H, dublettien kaksinkertainen dubletti, $J = 5,9, 9,9, 17,2$ Hz);
 2,78 (1H, dubletti, $J = 16,8$ Hz);
 5 3,02 (1H, dublettien kaksinkertainen dubletti, $J = 3,3, 5,9, 17,2$ Hz);
 3,17 (1H, singletti);
 7,14 (1H, tripletti, $J = 7,6$ Hz);
 7,28 (1H, tripletti, $J = 7,6$ Hz);
 7,38 (1H, dubletti, $J = 7,6$ Hz);
 10 7,53 (1H, dubletti, $J = 7,6$ Hz);
 8,40 (1H, leveä singletti).

ESIMERKKI 3

15 (1-Metyylitiokarbatsol-2-yyli)etikkahappo

- 5 ml muurahaishappoa lisättiin 51 mg:aan tert-butyli-(1-metyylitiokarbatsol-2-yyli)asetaatia, kuten saatiin esimerkissä 2. Sitten reaktioseos lämmitettiin huoneen lämpötilaan ja sekoitettiin 4 tuntia. Seuraavaksi muurahaishappo poistettiin alennetussa paineessa ja jäännös uudelleenkiteytettiin etyyliasetaatista ja heksaanista, jolloin saatiin 44 mg otsikkoyhdistettä, jonka yhdisteen sulamispiste oli 210–212 °C.

Ydinmagneettinen resonanssispektri (CDCl_3 , 270 MHz), δ ppm:

- 2,36 (3H, singletti);
 25 4,20 (2H, singletti);
 7,22 (1H, dubletti, $J = 7,9$ Hz);
 7,2–7,3 (1H, muletiplekti);
 7,44 (1H, tripletti, $J = 7,6$ Hz);
 7,48 (1H, tripletti, $J = 7,6$ Hz);
 30 8,01 (1H, dubletti, $J = 7,9$ Hz);
 8,04 (1H, dubletti, $J = 7,6$ Hz);
 8,63 (1H, leveä singletti).

ESIMERKKI 4

tert-Butyyli-(9-bentsyyli-1-metyyliotiokarbatsol-2-yyli)asettaatti

- 5 Liuos, joka sisälsi 98 mg tert-butyli-(1-metyyliotiokarbatsol-2-yyli)asettaattia, kuten saatiin esimerkissä 2, 1 ml:ssa N,N-dimetyyliformamidia, lisättiin jäällä jäähdyttäen suspensioon, joka sisälsi 13 mg natriumhydriä (55 % p/p dispersio mineraaliöljyssä) 2 ml:ssa N,N-dimetyyliformamidia. 51 mg bentsyylibromidia lisättiin reaktioseokseen, jota sitten sekoitettiin yhden tunnin ajan. Tämän jälkeen ammoniumkloridin kyllästetty vesiliuos lisättiin reaktioseokseen. Vesikerros uutettiin etyyliasetaatilla ja orgaaninen uute pestiin vedellä, kuivattiin vedettömällä magnesiumsulfaatilla ja väkevöitiin haihuttamalla alennetussa paineessa. Tuloksena saatu jäännös käsiteltiin pylväskromatografisesti käyttämällä 4 g silikageeliä ja heksaanin ja bentseenin 1:2 t/t seosta eluenttina, jolloin saatiin 120 mg otsikkoyhdistettä öljynä.

15

Ydinmagneettinen resonanssispektri (CDCl_3 , 270 MHz), δ ppm:

1,43 (9H, singletti);

1,98 (3H, singletti);

4,09 (2H, singletti);

20 6,35 (2H, singletti);

7,03 (2H, dubletti, $J = 6,5$ Hz);

7,1—7,5 (7H, multipletti);

8,08 (2H, dubletti, $J = 7,9$ Hz).

25

ESIMERKKI 5

(9-Bentsyyli-1-metyyliotiokarbatsol-2-yyli)etikkahappo

- Seurattaessa esimerkissä 3 kuvattua menettelytapaa ja siinä kuvattua lähtöaineiden suhteellisia määriä käyttäen, mutta käyttäen esimerkissä 4 saatua tert-butyli-(9-bentsyyli-1-metyyliotiokarbatsol-2-yyli)asettaattia lähtöaineena, saatiin otsikkoyhdiste kvantitatiivisella saannolla, jonka yhdisteen yhdisteen sulamispiste oli 182—183 °C.

Ydinmagneettinen resonanssispektri (CDCl_3 , 270 MHz), δ ppm:

1,95 (3H, singletti);

4,22 (2H, singletti);

6,34 (2H, singletti);

5 7,03 (2H, dubletti, $J = 7,7$ Hz);

7,1—7,5 (7H, multipletti);

8,0—8,2 (2H, multipletti).

ESIMERKKI 6

10

tert-Butyyli-[9-(4-klooribentsyyli)-1-metyylitiokarbatsol-2-yyli]asetatti

Seurattaessa esimerkissä 4 kuvattua menettelytapaa ja siinä kuvattuja lähtöaineiden suhteellisia määriä käyttäen, mutta käyttäen 4-klooribentsyylikloridia lähtöaineena,

15 saatiin otsikkoyhdiste öljynä 96 %:n saannolla.

ESIMERKKI 7

[9-(4-Klooribentsyyli)-1-metyylitiokarbatsol-2-yyli]etikkahappo

20

Seurattaessa esimerkissä 3 kuvattua menettelytapaa ja lähtöaineiden suhteellisia määriä käyttäen, mutta käyttäen esimerkissä 6 saatua tert-butyyl-[9-(4-klooribentsyyli)-1-metyylitiokarbatsol-2-yyli]asetattia lähtöaineena, saatiin otsikkoyhdiste kvantitatiivisella saannolla, jonka yhdisteen sulamispiste oli 176—178 °C.

25

Ydinmagneettinen resonanssispektri (CDCl_3 , 270 MHz), δ ppm:

2,01 (3H, singletti);

4,23 (2H, singletti);

6,30 (2H, singletti);

30 6,96 (2H, dubletti, $J = 8,4$ Hz);

7,1—7,4 (5H, multipletti);

7,43 (1H, tripletti, $J = 7,6$ Hz);

8,0—8,2 (2H, multipletti).

ESIMERKKI 8

5 tert-Butyyli-[9-(4-fluoribentsyyli)-1-metyylitiokarbatsol-2-yyli]asetaat

Seurattaessa esimerkissä 4 kuvattua menettelytapaa ja siinä kuvattuja lähtöaineiden suhteellisia määriä käyttäen, mutta käyttäen 4-fluoribentsyylibromidia lähtöaineena, saatiin otsikkoyhdiste öljynä 98 %:n saannolla.

10

ESIMERKKI 9

[9-(4-Fluoribentsyyli)-1-metyylitiokarbatsol-2-yyli]etikkahappo

- 15 Seurattaessa esimerkissä 3 kuvattua menettelytapaa ja siinä kuvattuja lähtöaineiden suhteellisia määriä käyttäen, mutta käyttäen esimerkissä 8 saatua tert-butyyl-(9-fluoribentsyyli-1-metyylitiokarbatsol-2-yyli)asetaatia lähtöaineena, saatiin otsikkoyhdiste kvantitatiivisella saannolla, jonka yhdisteen sulamispiste oli 156—157 °C.

- 20 Ydinmagneettinen resonanssispektri (CDCl_3 , 270 MHz), δ ppm:

2,00 (3H, singletti);

4,22 (2H, singletti);

6,30 (2H, singletti);

6,8—7,1 (4H, multipletti);

- 25 7,2—7,4 (3H, multipletti);

7,43 (1H, tripletti, $J = 8,0$ Hz);

8,08 (1H, dubletti, $J = 7,8$ Hz);

8,10 (1H, dubletti, $J = 7,9$ Hz).

30

ESIMERKKI 10**tert-Butyyli-[9-(4-nitrobentsyyli)-1-metyyllitiokarbatsol-2-yyli]asetaat**

- 5 Seurattaessa esimerkissä 4 kuvattua menettelytapaa ja siinä kuvattuja lähtöaineiden suhteellisia määriä käyttäen, mutta käyttäen 4-nitrobentsyylibromidia lähtöaineena, saatiin otsikkoyhdiste öljynä 94 %:n saannolla.

ESIMERKKI 11

10

[9-(4-Nitrobentsyyli)-1-metyyllitiokarbatsol-2-yyli]etikkahappo

- Seurattaessa esimerkissä 3 kuvattua menettelytapaa ja siinä kuvattuja lähtöaineiden suhteellisia määriä käyttäen, mutta käyttäen esimerkissä 10 saatua tert-butyyl-[9-(4-nitrobentsyyli)-1-metyyllitiokarbatsol-2-yyli]asetaatia lähtöaineena, saatiin otsikkoyhdiste kvantitatiivisella saannolla amorfisena kiinteänä aineena.

- Ydinmagneettinen resonanssispektri (CDCl_3 , 270 MHz), δ ppm:
- 2,02 (3H, singletti);
- 20 4,21 (2H, singletti);
- 6,41 (2H, singletti);
- 7,17 (2H, dubletti, $J = 8,5$ Hz);
- 7,2—7,4 (5H, multiplletti);
- 7,44 (1H, triplletti, $J = 7,5$ Hz);
- 25 8,0—8,2 (4H, multiplletti).

ESIMERKKI 12**tert-Butyyli-(9-bentsyyli-1-metyyllitiokarbatsol-2-yyli)hydroksiasetaatti**

30

0,47 ml litiumheksametyylidisilatsidin 1,0 M liuosta tetrahydrofuraanissa lisättiin jäällä jäähdyttäen liuokseen, joka sisälsi 65 mg tert-butyyl-(9-bentsyyli-1-metyyli-

tiokarbatsol-2-yyli)asetaatia, kuten saatiin esimerkissä 4, 5 ml:ssa tetrahydrofuraa-
 nia. Reaktioseosta sekoitettiin sitten yhden tunnin ajan ilmakehän hapen läsnäollessa.
 Tämän jälkeen ammoniumkloridin kyllästettyä vesiliuosta lisättiin reaktioseokseen.
 Vesikerros uutettiin etyyliasetaatilla ja orgaaninen uute pestiin natriumkloridin
 5 kyllästetyllä vesiliuoksella, kuivattiin vedettömällä magnesiumsulfaatilla ja väkevöi-
 tiin haihduttamalla alennetussa paineessa. Tuloksena saatu jäännös käsiteltiin
 pylväskromatografisesti käyttämällä 1,5 g silikageeliä ja heksaanin ja etyyliasetaatin
 3:1 t/t seosta eluenttina, jolloin saatiin 43 mg otsikkoyhdistettä öljynä.

10 Ydinmagneettinen resonanssispektri (CDCl_3 , 270 MHz), δ ppm:

1,34 (9H, singletti);

2,09 (3H, singletti);

3,69 (1H, leveä singletti);

6,23 (1H, singletti);

15 6,37 (2H, singletti);

7,01 (2H, dubletti, $J = 7,8$ Hz);

7,1—7,5 (7H, multipletti);

8,09 (1H, dubletti, $J = 7,9$ Hz);

8,13 (1H, dubletti, $J = 8,0$ Hz).

20

ESIMERKKI 13

Bentsyyli-(9-bentsyyli-4-metyyli-1-metyyli-tiokarbatsol-2-yyli)asetaat

25 a) Seurattaessa esimerkeissä 1 ja 2 kuvattua menettelytapaa ja niissä kuvattuja
 lähtöaineiden suhteellisia määriä käyttäen, mutta käyttäen 3-(indol-3-yyli)voihappoa
 lähtöaineena, saatiin bentsyyli-(4-metyyli-1-metyyli-tiokarbatsol-2-yyli)asetaatia ja
 sitä käytettiin ilman lisäpuhdistusta seuraavassa vaiheessa.

30 b) Liuos, joka sisälsi 2,42 g bentsyyli-(4-metyyli-1-metyyli-tiokarbatsol-2-yyli)asetaat-
 tia, kuten saatiin edellä olevassa kohdassa a), 40 ml:ssa N,N-dimetyyli-formamidia,
 lisättiin jäällä jäähdyttäen suspensioon, joka sisälsi 280 mg natriumhydridiä (55 %

p/p dispersio mineraaliöljyssä) 30 ml:ssa N,N-dimetyyliformamidia. Seuraavaksi 1,1 g bentsyylibromidia lisättiin reaktioseokseen, jota sekoitettiin sitten yhden tunnin ajan. Tämän jälkeen ammoniumkloridin kyllästettyä vesiliuosta lisättiin reaktioseokseen. Vesikerros uutettiin etyyliasetaatilla ja orgaaninen uute pestiin vedellä,
 5 kuivattiin vedettömällä magnesiumsulfaatilla ja väkevöitiin haihduttamalla alennetussa paineessa. Tuloksena saatu jäännös käsiteltiin pylväskromatografisesti käyttämällä 80 g silikageeliä ja heksaanin ja bentseenin 1:2 t/t seosta eluenttina, jolloin saatiin 2,7 g bentsyyli-2-(4-metyyli-1-metyylitiokarbatsol-2-yyli)3-fenyylipropionaattia, myös öljynä.

10

ESIMERKKI 14

(9-Bentsyyli-4-metyyli-1-metyylitiokarbatsol-2-yyli)etikkahappo

15 50 ml etanolia ja 50 ml natriumhydroksidin 2N vesiliuosta lisättiin 1,16 g:aan bentsyyli-(9-bentsyyli-4-metyyli-1-metyylitiokarbatsol-2-yyli)asettaattia, kuten saatiin esimerkissä 13 a). Reaktioseosta sekoitettiin kaksi tuntia huoneen lämpötilassa, jonka jälkeen se tehtiin happamaksi lisäämällä kloorivetyhapon 1N vesiliuosta ja väkevöitiin sitten haihduttamalla alennetussa paineessa. Etyyliasetaattia lisättiin näin saatuun
 20 jäännökseen. Vesikerros uutettiin etyyliasetaatilla ja orgaaninen uute pestiin natriumkloridin kyllästetyllä vesiliuoksella, kuivattiin vedettömällä magnesiumsulfaatilla ja väkevöitiin haihduttamalla alennetussa paineessa. Tuloksena saatu jäännös käsiteltiin pylväskromatografisesti käyttämällä 20 g silikageeliä ja heksaanin ja etyyliasetaatin 1:1 t/t seosta eluenttina, ja uudelleenkiteytettiin sitten etyyliasetaatista ja heksaanista,
 25 jolloin saatiin 0,90 g otsikkoyhdistettä, jonka yhdisteen sulamispiste oli 219–220 °C.

Ydinmagneettinen resonanssispektri (CDCl_3 , 270 MHz), δ ppm:

1,96 (3H, singletti);
 30 2,89 (3H, singletti);
 4,15 (1H, singletti);
 6,40 (2H, singletti);

7,0—7,5 (9H, multiplletti);

8,19 (1H, dubletti, $J = 7,9$ Hz).

ESIMERKKI 15

5

2-(4-Metyyli-1-metyylitiokarbatsol-2-yyli)-3-fenyylipropionihappo

Seurattaessa esimerkissä 14 kuvattua menettelytapaa ja siinä kuvattuja lähtöaineiden suhteellisia määriä käyttäen, mutta käyttäen esimerkissä 13 saatua bentsyyli-2-(4-metyyli-1-metyylitiokarbatsol-2-yyli)3-fenyylipropionaattia lähtöaineena, saatiin 10
otsikkoyhdiste 93 %:n saannolla, jonka yhdisteen sulamispiste oli 186—187 °C.

Ydinmagneettinen resonanssispektri (CDCl_3 , 270 MHz), δ ppm:

2,16 (3H, singletti);

15 2,91 (3H, singletti);

3,11 (1H, dublettien dubletti, $J = 7,5, 13,7$ Hz);

3,53 (1H, dublettien dubletti, $J = 7,5, 13,7$ Hz);

5,18 (1H, tripletti, $J = 7,5$ Hz);

7,1—7,6 (9H, multiplletti);

20 8,17 (1H, dubletti, $J = 7,9$ Hz);

8,70 (1H, leveä singletti).

ESIMERKKI 16

25 tert-Butyyli-2-(9-bentsyyli-1-metyylitiokarbatsol-2-yyli)-3-fenyylipropionaatti

Liuos, joka sisälsi 826 mg tert-butyli-(1-metyylitiokarbatsol-2-yyli)asetaatia, kuten saatiin esimerkissä 2, 5 ml:ssa N,N-dimetyyliformamidia, lisättiin jäällä jäähdyttäen suspensioon, joka sisälsi 220 mg natriumhydridiä (55 % p/p dispersio mineraaliöljys- 30
sä) 10 ml:ssa N,N-dimetyyliformamidia. Sitten lisättiin 855 mg bentsyylibromidia reaktioseokseen, joka sitten lämmitettiin huoneen lämpötilaan ja sekoitettiin yhden tunnin ajan. Tämän jälkeen ammoniumkloridin kyllästetty vesiliuos lisättiin reak-

tioseokseen. Vesikerros uutettiin etyyliasetaatilla ja orgaaninen uute pestiin vedellä, kuivattiin vedettömällä magnesiumsulfaatilla ja väkevöitiin haihduttamalla alennetussa paineessa. Tuloksena saatu jäännös käsiteltiin pylväskromatografisesti käyttämällä 10 g silikageeliä ja heksaanin ja bentseenin 1:2 t/t seosta eluenttina, jolloin saatiin 1,21 g otsikkoyhdistettä öljynä.

Ydinmagneettinen resonanssispektri (CDCl_3 , 270 MHz), δ ppm:

- 1,30 (9H, singletti);
- 1,89 (3H, singletti);
- 10 2,99 (1H, dublettien dubletti, $J = 7,2, 13,7$ Hz);
- 3,41 (1H, dublettien dubletti, $J = 8,0, 13,7$ Hz);
- 5,23 (1H, dublettien dubletti, $J = 7,2, 8,0$ Hz);
- 6,31 (2H, singletti);
- 6,9—7,5 (14H, multipletti);
- 15 8,07 (1H, dubletti, $J = 7,7$ Hz);
- 8,13 (1H, dubletti, $J = 8,2$ Hz).

ESIMERKKI 17

20 2-(9-Bentsyyli-1-metyyli-1-oksokarbatsol-2-yyli)-3-fenyylipropionihappo

- Seurattaessa esimerkissä 3 kuvattua menettelytapaa ja siinä kuvattuja lähtöaineiden suhteellisia määriä käyttäen, mutta käyttäen esimerkissä 16 saatua tert-butyyl-2-(9-bentsyyli-1-metyyli-1-oksokarbatsol-2-yyli)fenyylipropionaattia lähtöaineena, saatiin 25 otsikkoyhdiste 99 %:n saannolla, jonka yhdisteen sulamispiste oli 154—156 °C.

Ydinmagneettinen resonanssispektri (CDCl_3 , 270 MHz), δ ppm:

- 1,86 (3H, singletti);
- 3,06 (1H, dublettien dubletti, $J = 7,5, 13,7$ Hz);
- 30 3,48 (1H, dublettien dubletti, $J = 7,5, 13,7$ Hz);
- 5,39 (1H, tripletti, $J = 7,5$ Hz);
- 6,32 (2H, singletti);

6,9—7,0 (2H, multipletti);
 7,1—7,5 (12H, multipletti);
 8,09 (1H, dubletti, $J = 7,8$ Hz);
 8,15 (1H, dubletti, $J = 8,2$ Hz).

5

ESIMERKKI 18

tert-Butyyli-2-[9-(4-klooribentsyyli)-1-metyylitiokarbatsol-2-yyli]-3-(4-kloorifenyyli)propionaatti

10

Seurattaessa esimerkissä 16 kuvattua menettelytapaa ja siinä kuvattuja lähtöaineiden suhteellisia määriä käyttäen, mutta käyttäen 4-klooribentsyylikloridia lähtöaineena, saatiin otsikkoyhdiste öljynä 95 %:n saannolla.

15

ESIMERKKI 19

2-[9-(4-Klooribentsyyli)-1-metyylitiokarbatsol-2-yyli]-3-(4-kloorifenyyli)propionihappo

20

Seurattaessa esimerkissä 3 kuvattua menettelytapaa ja siinä kuvattuja lähtöaineiden suhteellisia määriä käyttäen, mutta käyttäen esimerkissä 18 saatua tert-butyyl-2-(9-(4-klooribentsyyli)-1-metyylitiokarbatsol-2-yyli)-3-(4-kloorifenyyli)propionaattia lähtöaineena, saatiin otsikkoyhdiste kvantitatiivisella saannolla, jonka yhdisteen sulamispiste oli 104—107 °C.

25

Ydinmagneettinen resonanssispektri (CDCl_3 , 270 MHz), δ ppm:

1,95 (3H, singletti);
 3,02 (1H, dublettien dubletti, $J = 7,5, 13,8$ Hz);
 3,43 (1H, dublettien dubletti, $J = 7,5, 13,8$ Hz);

30

5,35 (1H, tripletti, $J = 7,5$ Hz);
 6,27 (2H, singletti);
 6,8—7,5 (12H, multipletti);

8,0—8,2 (2H, multipletti).

ESIMERKKI 20

- 5 **tert-Butyyli-2-[9-(4-fluoribentsyyli)-1-metyylitiokarbatsol-2-yyli]-3-(4-fluorifenyyli)propionaatti**

Seurattaessa esimerkissä 16 kuvattua menettelytapaa ja siinä kuvattuja lähtöaineiden suhteellisia määriä käyttäen, mutta käyttäen 4-fluoribentsyylibromidia lähtöaineena, 10 saatiin otsikkoyhdiste öljynä 97 %:n saannolla.

ESIMERKKI 21

- 15 **2-[9-(4-Fluoribentsyyli)-1-metyylitiokarbatsol-2-yyli]-3-(4-fluorifenyyli)propionihappo**

Seurattaessa esimerkissä 3 kuvattua menettelytapaa ja siinä kuvattuja lähtöaineiden suhteellisia määriä käyttäen, mutta käyttäen esimerkissä 20 saatua tert-butyyl-2-[9-(4-fluoribentsyyli)-1-metyylitiokarbatsol-2-yyli]-3-(4-fluorifenyyli)propionaattia 20 lähtöaineena, saatiin otsikkoyhdiste kvantitatiivisella saannolla, jonka yhdisteen sulamispiste oli 90—94 °C.

Ydinmagneettinen resonanssispektri (CDCl_3 , 270 MHz), δ ppm:

- 1,93 (3H, singletti);
 25 3,03 (1H, dublettien dubletti, $J = 7,5, 13,7$ Hz);
 3,44 (1H, dublettien dubletti, $J = 7,5, 13,7$ Hz);
 5,36 (1H, tripletti, $J = 7,5$ Hz);
 6,25 (2H, singletti);
 6,7—7,5 (12H, multipletti);
 30 8,0—8,2 (2H, multipletti).

ESIMERKKI 22

tert-Butyyli-2-[9-(4-nitrobentsyyli)-1-metyylitiokarbatsol-2-yyli]-3-(4-nitrofenyyli)propionaatti

5

Seurattaessa esimerkissä 16 kuvattua menettelytapaa ja siinä kuvattuja lähtöaineiden suhteellisia määriä käyttäen, mutta käyttäen 4-nitrobentsyylibromidia lähtöaineena, saatiin otsikkoyhdiste öljynä 92 %:n saannolla.

10

ESIMERKKI 23

2-[9-(4-Nitrobentsyyli)-1-metyylitiokarbatsol-2-yyli]-3-(4-nitrofenyyli)propionihappo

15 Seurattaessa esimerkissä 3 kuvattua menettelytapaa ja siinä kuvattuja lähtöaineiden suhteellisia määriä käyttäen, mutta käyttäen esimerkissä 22 saatua tert-butyli-2-[(9-(4-nitrofenyyli)-1-metyylitiokarbatsol-2-yyli]-3-(4-nitrofenyyli)propionaattia lähtöaineena, saatiin otsikkoyhdiste kvantitatiivisella saannolla amorfisena kiinteänä aineena.

20

Ydinmagneettinen resonanssispektri (CDCl_3 , 270 MHz), δ ppm:

1,96 (3H, singletti);

3,13 (1H, dublettien dubletti, $J = 7,5, 13,7$ Hz);

3,56 (1H, dublettien dubletti, $J = 7,5, 13,7$ Hz);

25 5,37 (1H, tripletti, $J = 7,5$ Hz);

6,28 (1H, dubletti, $J = 17,8$ Hz);

6,47 (1H, dubletti, $J = 17,8$ Hz);

7,12 (2H, dubletti, $J = 8,7$ Hz);

7,2—7,5 (6H, multiplletti);

30 8,0—8,2 (6H, multiplletti).

ESIMERKKI 24

Bentsyyli-2-[9-bentsyyli-4-metyyli-1-metyyllitiokarbatsol-2-yyli]-3-fenyylipropionaatti

5

Liuos, joka sisälsi 100 mg bentsyyli-(9-bentsyyli-4-metyyli-1-metyyllitiokarbatsol-2-yyli)asetaatia, kuten saatiin esimerkissä 13 a), 1 ml:ssa N,N-dimetyyliformamidia, lisättiin jäällä jäähdyttäen suspensioon, joka sisälsi 23 mg natriumhydridiä (55 % p/p dispersio mineraaliöljyssä) 3 ml:ssa N,N-dimetyyliformamidia. Sitten lisättiin 91 mg bentsyylibromidia reaktioseokseen, joka sitten lämmitettiin huoneen lämpötilaan ja sekoitettiin yhden tunnin ajan. Tämän jälkeen ammoniumkloridin kyllästettyä vesiliuosta lisättiin reaktioseokseen. Vesikerros uutettiin etyyliasetaatilla ja orgaaninen uute pestiin vedellä, kuivattiin vedettömällä magnesiumsulfaatilla ja väkevöitiin haihduttamalla alennetussa paineessa. Tuloksena saatu jäännös käsiteltiin pylväskromatografisesti käyttämällä 3 g silikageeliä ja heksaanin ja bentseenin 1:2 t/t seosta eluenttina, jolloin saatiin 142 mg otsikkoyhdistettä öljynä.

10

15

ESIMERKKI 25

20 **2-(9-Bentsyyli)-4-metyyli-1-metyyllitiokarbatsol-2-yyli)-3-fenyylipropionihappo**

Seurattaessa esimerkissä 14 kuvattua menettelytapaa ja siinä kuvattuja lähtöaineiden suhteellisia määriä käyttäen, mutta käyttäen esimerkissä 20 saatua bentsyyli-2-(9-bentsyyli-4-metyyli-1-metyyllitiokarbatsol-2-yyli)-3-fenyylipropionattia lähtöaineena, saatiin otsikkoyhdiste 91 %:n saannolla, jonka yhdisteen sulamispiste oli 199–200 °C.

25

Ydinmagneettinen resonanssispektri (CDCl_3 , 270 MHz), δ ppm:

1,85 (3H, singletti);

30

2,92 (3H, singletti);

3,03 (1H, dublettien dubletti, $J = 7,4, 13,7$ Hz);

3,46 (1H, dublettien dubletti, $J = 7,4, 13,7$ Hz);

- 5,38 (1H, tripletti, $J = 7,4$ Hz);
 6,36 (2H, singletti);
 6,99 (2H, dubletti, $J = 7,9$ Hz);
 7,1–7,5 (12H, multipletti);
 5 8,20 (1H, dubletti, $J = 7,8$ Hz).

ESIMERKKI 26

1-Metyylikarbatsoli-2-karboksylihappo

10

- 4 ml etanolia ja 4 ml kaliumhydroksidin 2N vesiliuosta lisättiin 100 mg:aan etyyli-1-metyylikarbatsoli-2-karboksylaattia [saatu menetelmillä, jotka on kuvannut C.J. Moody ja K.F. Rahimtoola, J. Chem. Soc. Parkin. Trans. I, 673 (1990)]. Reaktioseosta sekoitettiin kaksi tuntia huoneen lämpötilassa ja tehtiin sitten happamaksi
 15 lisäämällä kloorivetyhapon 1N vesiliuosta, jonka jälkeen se väkevöitiin haihduttamalla alennetussa paineessa. Etyyliasetaattia lisättiin jäännökseen. Vesikerros uutettiin etyyliasetaatilla ja orgaaninen uute pestiin natriumkloridin kyllästetyllä vesiliuoksella, kuivattiin vedettömällä magnesiumsulfaatilla ja väkevöitiin haihduttamalla alennetussa paineessa. Tuloksena saatu jäännös uudelleenkiteytettiin etyyliasetaatista
 20 ja heksaanista, jolloin saatiin 81 mg otsikkoyhdistettä, jonka yhdisteen sulamispiste oli >240 °C.

Ydinmagneettinen resonanssispektri (CDCl_3 , 270 MHz), δ ppm:

- 2,89 (3H, singletti);
 25 7,24 (1H, tripletti, $J = 8,0$ Hz);
 7,45 (1H, tripletti, $J = 8,0$ Hz);
 7,52 (1H, dubletti, $J = 8,0$ Hz);
 7,90 (1H, dubletti, $J = 8,4$ Hz);
 7,94 (1H, dubletti, $J = 8,4$ Hz);
 30 8,09 (1H, dubletti, $J = 8,0$ Hz);
 8,89 (1H, leveä singletti).

ESIMERKKI 27**1-Metyylikarbatsoli-3-karboksylihappo**

- 5 Seurattaessa esimerkissä 26 kuvattua menettelytapaa ja siinä kuvattuja lähtöaineiden suhteellisia määriä käyttäen, mutta käyttäen etyyli-1-metyylikarbatsol-3-karboksylaattia lähtöaineena, saatiin otsikkoyhdiste 92 %:n saannolla, jonka yhdisteen sulamispiste oli $> 240\text{ }^{\circ}\text{C}$.
- 10 Ydinmagneettinen resonanssispektri (CDCl_3 , 270 MHz), δ ppm:
- 2,61 (3H, singletti);
- 7,26 (1H, tripletti, $J = 7,8\text{ Hz}$);
- 7,43 (1H, tripletti, $J = 7,8\text{ Hz}$);
- 7,51 (1H, dubletti, $J = 7,8\text{ Hz}$);
- 15 7,98 (1H, singletti);
- 8,10 (1H, dubletti, $J = 7,8\text{ Hz}$);
- 8,71 (1H, singletti);
- 9,20 (1H, leveä singletti).

20

ESIMERKKI 28**Etyyli-9-bentsyyli-1-metyylikarbatsoli-2-karboksylaatti**

- 25 Liuos, joka sisälsi 29 mg etyyli-1-metyylikarbatsoli-2-karboksylaattia 1 ml:ssa N,N-dimetyyliformamidia, lisättiin jäällä jäähdyttäen suspensioon, joka sisälsi 10 mg natriumhydridiä (55 % p/p dispersio mineraaliöljyssä) 2 ml:ssa N,N-dimetyyliformamidia. Sitten lisättiin 29 mg bentsyylibromidia reaktioseokseen, jota sekoitettiin sitten yhden tunnin ajan jäällä jäähdyttäen. Tämän jälkeen ammoniumkloridin kyllästetty vesiliuos lisättiin reaktioseokseen. Vesikerros uutettiin etyyliasetaatilla ja orgaaninen
- 30 uute pestiin vedellä, kuivattiin vedettömällä magnesiumsulfaatilla ja väkevöitiin haihuttamalla alennetussa paineessa. Tuloksena saatu jäännös käsiteltiin pylväskromatografisesti käyttämällä 1 g silikageeliä ja heksaanin ja etyyliasetaatin 9:1 t/t

seosta eluenttina, jolloin saatiin 38 mg otsikkoyhdistettä, jonka yhdisteen sulamispiste oli 79—80 °C.

Ydinmagneettinen resonanssispektri (CDCl_3 , 270 MHz), δ ppm:

- 5 1,40 (3H, tripletti, $J = 7,1$ Hz);
 2,80 (3H, singletti);
 4,38 (2H, kvartetti, $J = 7,1$ Hz);
 5,79 (2H, singletti);
 7,07 (2H, dubletti, $J = 6,5$ Hz);
 10 7,2—7,5 (6H, multipletti);
 7,66 (1H, dubletti, $J = 8,2$ Hz);
 7,99 (1H, dubletti, $J = 8,2$ Hz);
 8,12 (1H, dubletti, $J = 8,0$ Hz).

15

ESIMERKKI 29

9-Bentsyyli-1-metyylikarbatsoli-2-karboksyylihappo

- 20 Seurattaessa esimerkissä 26 kuvattua menettelytapaa ja siinä kuvattuja lähtöaineiden suhteellisia määriä käyttäen, mutta käyttäen esimerkissä 28 saatua etyyli-9-bentsyyli-1-metyylikarbatsoli-2-karboksylaattia lähtöaineena, saatiin otsikkoyhdiste 94 %:n saannolla, jonka yhdisteen sulamispiste oli 215—216 °C.

- 25 Ydinmagneettinen resonanssispektri (CDCl_3 , 270 MHz), δ ppm:
 2,85 (3H, singletti);
 5,80 (2H, singletti);
 7,0—7,1 (2H, multipletti);
 7,2—7,4 (5H, multipletti);
 30 7,44 (1H, tripletti, $J = 7,5$ Hz);
 7,76 (1H, dubletti, $J = 8,1$ Hz);
 7,99 (1H, dubletti, $J = 8,1$ Hz);

8,12 (1H, dubletti, $J = 7,5$ Hz).

ESIMERKKI 30

5 Etyyli-9-bentsyyli-1-metyylikarbatsoli-3-karboksylaatti

Seurattaessa esimerkissä 28 kuvattua menettelytapaa ja siinä kuvattuja lähtöaineiden suhteellisia määriä käyttäen, mutta käyttäen etyyli-1-metyylikarbatsoli-3-karboksylaattia lähtöaineena, saatiin otsikkoyhdiste öljynä 96 %:n saannolla, jonka yhdisteen -
10 sulamispiste oli 118—119 °C.

Ydinmagneettinen resonanssispektri (CDCl_3 , 270 MHz), δ ppm:

- 1,44 (3H, tripletti, $J = 7,1$ Hz);
- 2,64 (3H, singletti);
- 15 4,43 (2H, kvartetti, $J = 7,1$ Hz);
- 5,74 (2H, singletti);
- 6,9—7,0 (2H, multiplletti);
- 7,2—7,5 (6H, multiplletti);
- 7,87 (1H, singletti);
- 20 8,16 (1H, dubletti, $J = 8,2$ Hz);
- 8,72 (1H, singletti).

ESIMERKKI 31

25 9-Bentsyyli-1-metyylikarbatsoli-3-karboksyylihappo

Seurattaessa esimerkissä 26 kuvattua menettelytapaa ja siinä kuvattuja lähtöaineiden suhteellisia määriä käyttäen, mutta käyttäen esimerkissä 30 saatua etyyli-9-bentsyyli-1-metyylikarbatsoli-3-karboksylaattia lähtöaineena, saatiin otsikkoyhdiste 92 %:n
30 saannolla, jonka yhdisteen sulamispiste oli >240 °C.

Ydinmagneettinen resonanssispektri (CDCl_3 , 270 MHz), δ ppm:

- 2,70 (3H, singletti);
 5,83 (2H, singletti);
 7,0—7,1 (2H, multipletti);
 7,2—7,4 (5H, multipletti);
 5 7,46 (1H, tripletti, $J = 7,6$ Hz);
 7,93 (1H, singletti);
 8,18 (1H, dubletti, $J = 7,6$ Hz);
 8,79 (1H, singletti).

10

ESIMERKKI 32**Metyyli-(1-metyylikarbatsol-3-yyli)asettaatti**

- 73 mg oksalylikloridia lisättiin jäällä jäähdyttäen liuokseen, joka sisälsi 92 mg 1-
 15 metyylikarbatsoli-3-karboksyylihappoa, kuten saatiin esimerkissä 27, 5 ml:ssa
 metyleenikloridia. Sitten lisättiin yksi pisara N,N-dimetyyliformamidia reaktioseok-
 seen, jota seuraavaksi lämmitettiin huoneen lämpötilaan, sekoitettiin kaksi tuntia ja
 väkevöitiin sitten haihduttamalla alennetussa paineessa. 10 ml dietyylieetteriä ja
 diatsometaaniliuoksen ylimäärä dietyylieetterissä lisättiin näin saatuun jäännökseen
 20 ja reaktioseosta sekoitettiin yksi yö huoneen lämpötilassa. Etikkahappoa ja sitten
 natriumvetykarbonaatin kyllästettyä vesiliuosta lisättiin reaktioseokseen. Vesikerros
 uutettiin etyyliasetaatilla ja orgaaninen uute pestiin vedellä, kuivattiin vedettömällä
 magnesiumsulfaatilla ja väkevöitiin haihduttamalla alennetussa paineessa. Tuloksena
 saatu jäännös käsiteltiin pylväskromatografisesti käyttämällä 2 g silikageeliä ja
 25 heksaanin ja etyyliasetaatin 1:1 t/t seosta eluenttina. Sen jälkeen lisättiin 6 mg
 hopeaoksidia liuokseen, joka sisälsi eluoitua jäännöstä 5 ml:ssa metnaolia. Reak-
 tioseosta refluksoitettiin 5 tuntia, suodatettiin epäorgaanisten aineiden poistamiseksi ja
 väkevöitiin haihduttamalla alennetussa paineessa. Tuloksena saatu jäännös käsiteltiin
 pylväskromatografisesti käyttämällä 2 g silikageeliä ja heksaanin ja etyyliasetaatin
 30 2:1 t/t seosta eluenttina, jolloin saatiin 90 mg otsikkoyhdistettä öljynä.

ESIMERKKI 33

(1-Metyylikarbatsol-3-yyli)etikkahappo

- 5 Seurattaessa esimerkissä 26 kuvattua menettelytapaa ja siinä kuvattuja lähtöaineiden suhteellisia määriä käyttäen, mutta käyttäen esimerkissä 32 saatua metyyli-(1-metyylikarbatsol-3-yyli)asetaatia lähtöaineena, saatiin otsikkoyhdiste 93 %:n saannolla, jonka yhdisteen sulamispiste oli 177–179 °C.
- 10 Ydinmagneettinen resonanssispektri (CDCl_3 , 270 MHz), δ ppm:
 2,56 (3H, singletti);
 3,81 (2H, singletti);
 7,1–7,5 (5H, multiplletti);
 7,85 (1H, singletti);
- 15 7,97 (1H, leveä singletti);
 8,04 (1H, dubletti, $J = 7,9$ Hz).

ESIMERKKI 34

20 9-Bentsyyli-1-metyylikarbatsoli-2-karbaldehydi

- 1,6 ml 1,5 M di-isobutyylialuminiumhydridiliuosta heksaanissa lisättiin lämpötilassa -78 °C liuokseen, joka sisälsi 213 mg etyyli-9-bentsyyli-1-metyylikarbatsoli-2-karboksylaattia, kuten saatiin esimerkissä 28, 5 ml:ssa metyleenikloridia. Reaktioseosta sekoitettiin yhden tunnin ajan tässä lämpötilassa, lämmitettiin huoneen lämpötilaan ja sekoitettiin sitten vielä yhden tunnin ajan huoneen lämpötilassa. Tämän jälkeen 0,1 ml vettä, 0,1 ml 1N natriumhydroksidin vesiliuosta ja 0,3 ml vettä lisättiin peräjälkeen reaktioseokseen. Saostuneet kiteet suodatettiin pois ja suodos väkevöitiin sitten haihduttamalla alennetussa paineessa. 187 mg pyridiinidikromaattia ja molekyyliseula A4, sen jälkeen 2 ml metyleenikloridia, lisättiin 100 mg:aan näin saatua jäännöstä. Tuloksena saatua seosta sekoitettiin kaksi tuntia huoneen lämpötilassa, suodatettiin käyttämällä Florisil:iä (tavaramerkki) ja tuloksena

saatu jäännös käsiteltiin pylväskromatografisesti käyttämällä 2 g silikageeliä heksaanin ja etyyliasetaatin 5:1 t/t seosta eluenttina, jolloin saatiin 944 mg otsikkoyhdistettä amorfisena kiinteänä aineena.

5

ESIMERKKI 35**Etyyli-3-(9-1-metyylikarbatsol-2-yyli)-3-propenoaatti**

90 mg etyyli-dietyylifosfonoasetaattia lisättiin jäällä jäähdyttäen suspensioon, joka sisälsi 18 mg natriumhydridiä (55 % p/p dispersio mineraaliöljyssä) 2 ml:ssa tetrahydrofuraania ja reaktioseosta sekoitettiin 15 minuuttia. Liuos, joka sisälsi 83 mg 9-bentsyyli-1-metyylikarbatsoli-2-karbaldehydiä, kuten saatiin esimerkissä 34, tetrahydrofuraanissa, lisättiin sitten reaktioseokseen, jota sekoitettiin sitten 15 minuuttia. Tämän jälkeen ammoniumkloridin kyllästettyä vesiliuosta lisättiin reaktioseokseen. Vesikerros uutettiin etyyliasetaatilla ja orgaaninen uute pestiin natriumkloridin kyllästetyllä vesiliuoksella, kuivattiin vedettömällä magnesiumsulfaatilla ja väkevöitiin haihduttamalla alennetussa paineessa. Tuloksena saatu jäännös käsiteltiin pylväskromatografisesti käyttämällä 2 g silikageeliä ja heksaanin ja etyyliasetaatin 5:1 t/t seosta eluenttina, jolloin saatiin 97 mg otsikkoyhdistettä amorfisena kiinteänä aineena.

20

ESIMERKKI 36**Etyyli-3-(9-bentsyyli-1-metyylikarbatsol-2-yyli)propionaatti**

25

10 mg 10 %:sta p/p palladiumhiiltä lisättiin liuokseen, joka sisälsi 89 mg etyyli-(9-bentsyyli-1-metyylikarbatsol-2-yyli)-3-propenoaattia, kuten saatiin esimerkissä 35, 1 ml:ssa sekä metanolia että tetrahydrofuraania. Reaktioseosta sekoitettiin yhden tunnin ajan vetykaasuvirrassa huoneen lämpötilassa, suodatettiin katalyytin poistamiseksi ja väkevöitiin haihduttamalla alennetussa paineessa. Tuloksena saatu jäännös käsiteltiin pylväskromatografisesti käyttämällä 2 g silikageeliä ja heksaanin ja etyyliasetaatin

30

5:1 t/t seosta eluenttina, jolloin saatiin 85 mg otsikkoyhdistettä, jonka yhdisteen sulamispiste oli 114–115 °C.

Ydinmagneettinen resonanssispektri (CDCl_3 , 270 MHz), δ ppm:

- 5 1,24 (3H, tripletti, $J = 7,2$ Hz);
 2,57 (3H, singletti);
 2,59 (2H, tripletti, $J = 8,2$ Hz);
 3,11 (2H, tripletti, $J = 8,2$ Hz);
 4,13 (2H, kvartetti, $J = 7,2$ Hz);
 10 5,76 (2H, singletti);
 7,0–7,4 (8H, multipletti);
 7,37 (1H, tripletti, $J = 7,0$ Hz);
 7,91 (1H, dubletti, $J = 7,9$ Hz);
 8,06 (1H, dubletti, $J = 7,8$ Hz).

15

ESIMERKKI 37

3-(9-Bentsyyli-1-metyylikarbatsol-2-yyli)propionihappo

- 20 Seurattaessa esimerkissä 26 kuvattua menettelytapaa ja siinä kuvattuja lähtöaineiden suhteellisia määriä käyttäen, mutta käyttäen esimerkissä 36 saatua etyyli-3-(9-bentsyyli-1-metyylikarbatsol-2-yyli)propionaattia lähtöaineena, saatiin otsikkoyhdiste 97 %:n saannolla, jonka yhdisteen sulamispiste oli 160–162 °C.

- 25 Ydinmagneettinen resonanssispektri (CDCl_3 , 270 MHz), δ ppm:

- 2,57 (3H, singletti);
 2,66 (2H, tripletti, $J = 8,1$ Hz);
 3,13 (2H, tripletti, $J = 8,1$ Hz);
 5,77 (2H, singletti);
 30 7,0–7,4 (9H, multipletti);
 7,92 (1H, dubletti, $J = 7,9$ Hz);
 8,07 (1H, dubletti, $J = 7,7$ Hz).

ESIMERKKI 38**(Karbatsol-2-yyli)tioasetomorfolidi**

- 5 96 mg morfoliinia ja 18 mg rikkijauhetta lisättiin 157 mg:aan 2-asetyylikarbatsolia [saatu menetelmillä, jotka on kuvattu S.G.P. Plant ja S.B.C. Williams, J. Chem. Soc., 1142 (1934)]. Reaktioseosta sekoitettiin 5 tuntia lämpötilassa 80 °C ja tehtiin sitten happamaksi lisäämällä 0,5N kloorivetyhapon vesiliuosta. Vesikerros uutettiin etyyliasetaatilla. Orgaaninen uute pestiin natriumkloridin kyllästetyllä vesiliuoksella,
- 10 kuivattiin vedettömällä magnesiumsulfaatilla ja väkevöitiin haihduttamalla alennetussa paineessa. Tuloksena saatu jäännös käsiteltiin pylväskromatografisesti käyttämällä 5 g silikageeliä ja heksaanin ja etyyliasetaatin 2:1 t/t seosta eluenttina, jolloin saatiin 195 mg otsikkoyhdistettä amorfisena kiinteänä aineena.

15

ESIMERKKI 39**(Karbatsol-2-yyli)etikkahappo**

- 1 ml 4N kaliumhydroksidin vesiliuosta lisättiin liuokseen, joka sisälsi 100 mg
- 20 (karbatsol-2-yyli)tioasetomorfolidia, kuten saatiin esimerkissä 38, 2 ml:ssa etanolia. Reaktioseos refluksoitettiin 10 tuntia, jonka jälkeen se tehtiin happamaksi lisäämällä 1N kloorivetyhapon vesiliuosta ja väkevöitiin sitten haihduttamalla alennetussa paineessa. Etyyliasetaattia lisättiin jäännökseen. Vesikerros uutettiin etyyliasetaatilla ja orgaaninen uute pestiin natriumkloridin kyllästetyllä vesiliuoksella, kuivattiin vedettömällä
- 25 magnesiumsulfaatilla ja väkevöitiin haihduttamalla alennetussa paineessa. Tuloksena saatu jäännös uudelleenkiteytettiin etyyliasetaatilla ja heksaanilla, jolloin saatiin 68 mg otsikkoyhdistettä, jonka yhdisteen sulamispiste oli 150—152 °C.

- Ydinmagneettinen resonanssispektri (heksadeuteroitu dimetyylisulfoksidi, 270 MHz),
- 30 δ ppm:
 3,76 (2H, singletti);
 7,1—7,5 (5H, multipletti);

7,99 (1H, dubletti, $J = 8,2$ Hz);

8,02 (1H, dubletti, $J = 9,2$ Hz);

9,21 (1H, leveä singletti).

5

ESIMERKKI 40

2-Asetyyli-9-bentsyylikarbatsoli

Seurattaessa esimerkissä 28 kuvattua menettelytapaa ja siinä kuvattuja lähtöaineiden
10 suhteellisia määriä käyttäen, mutta käyttäen 2-asetyylikarbatsolia lähtöaineena, saatiin
otsikkoyhdiste amorfisena kiinteänä aineena 95 %:n saannolla.

ESIMERKKI 41

15

(9-Bentsyylikarbatsol-2-yyli)asetomorfolidi

Seurattaessa esimerkissä 38 kuvattua menettelytapaa ja siinä kuvattuja lähtöaineiden
suhteellisia määriä käyttäen, mutta käyttäen esimerkissä 40 saatua 2-asetyyli-9-
bentsyylikarbatsolia lähtöaineena, saatiin otsikkoyhdiste amorfisena kiinteänä aineena
20 88 %:n saannolla.

ESIMERKKI 42

(9-Bentsyylikarbatsol-2-yyli)etikkahappo

25

Seurattaessa esimerkissä 39 kuvattua menettelytapaa ja siinä kuvattuja lähtöaineiden
suhteellisia määriä käyttäen, mutta käyttäen esimerkissä 41 saatua (9-bentsyylikar-
batsol-2-yyli)asetomorfolidia lähtöaineena, saatiin otsikkoyhdiste 86 %:n saannolla,
jonka yhdisteen sulamispiste oli 149—150 °C.

30

Ydinmagneettinen resonanssispektri (CDCl_3 , 270 MHz), δ ppm:
3,80 (2H, singletti);

5,50 (2H, singletti);
 7,1—7,5 (10H, multipletti);
 8,07 (1H, dubletti, $J = 7,6$ Hz);
 8,10 (1H, dubletti, $J = 6,6$ Hz).

5

ESIMERKKI 43**tert-Butyyli-(1-metyylitiokarbatsol-2-yyli)asetaat**

- 10 135 mg jauhemaista kaliukarbonaattia lisättiin liuokseen, joka sisälsi 112 mg 2-hydroksi-1-metyylitiokarbatsolia, kuten saatiin esimerkissä 2, 4 ml:ssa asetonia. 956 mg tert-butylibromiasetaattia lisättiin reaktioseokseen, jota sitten sekoitettiin kaksi tuntia huoneen lämpötilassa. Tämän jälkeen reaktioseos kaadettiin jääveteen ja väkevöitiin haihduttamalla alennetussa paineessa. Vesikerros uutettiin etyyliasetaatilla.
- 15 la. Orgaaninen uute pestiin natriumkloridin kyllästetyllä vesiliuoksella, kuivattiin vedettömällä magnesiumsulfaatilla ja väkevöitiin haihduttamalla alennetussa paineessa. Tuloksena saatu jäännös käsiteltiin pylväskromatografisesti käyttämällä 3 g silikaageeliä ja heksaanin ja etyyliasetaatin 9:1 t/t seos eluentina, jolloin saatiin 140 mg otsikkoyhdistettä öljynä.

20

ESIMERKKI 44**(1-Metyylitiokarbatsol-2-yylioksi)etikkahappo**

- 25 Seurattaessa esimerkissä 3 kuvattua menettelytapaa ja siinä kuvattuja lähtöaineiden suhteellisia määriä käyttäen, mutta käyttäen esimerkissä 43 saatua tert-butyli-(1-metyylitiokarbatsol-2-yylioksi)asetaatia lähtöaineena, saatiin otsikkoyhdiste kvantitatiivisella saannolla, jonka yhdisteen sulamispiste oli 179—180 °C.
- 30 Ydinmagneettinen resonanssispektri (CDCl_3 , 270 MHz), δ ppm:
 2,50 (3H, singletti);
 4,82 (2H, singletti);

- 6,79 (1H, dubletti, $J = 8,6$ Hz);
 7,20 (1H, tripletti, $J = 7,9$ Hz);
 7,37 (1H, tripletti, $J = 7,9$ Hz);
 7,47 (1H, dubletti, $J = 7,9$ Hz);
 5 7,92 (1H, dubletti, $J = 8,6$ Hz);
 7,96 (1H, dubletti, $J = 7,9$ Hz);
 8,89 (1H, leveä singletti).

ESIMERKKI 45

10

tert-Butyyli-(9-bentsyyli-1-metyylitiokarbatsol-2-yylioksi)asetatti

- Seurattaessa esimerkissä 28 kuvattua menettelytapaa ja siinä kuvattuja lähtöaineiden
 suhteellisia määriä käyttäen, mutta käyttäen esimerkissä 43 saatua tert-butyyl-
 15 metyylitiokarbatsol-2-yylioksi)asetattia lähtöaineena, saatiin otsikkoyhdiste öljynä
 94 %:n saannolla.

ESIMERKKI 46

20

(9-Bentsyyli-1-metyylitiokarbatsol-2-yylioksi)etikkahappo

- Seurattaessa esimerkissä 3 kuvattua menettelytapaa ja siinä kuvattuja lähtöaineiden
 suhteellisia määriä käyttäen, mutta käyttäen esimerkissä 45 saatua tert-butyyl-
 25 bentsyyli-1-metyylitiokarbatsol-2-yylioksi)asetattia lähtöaineena, saatiin otsikkoyh-
 diste kvantitatiivisella saannolla, jonka yhdisteen sulamispiste oli 188—189 °C.

Ydinmagneettinen resonanssispektri (CDCl_3 , 270 MHz), δ ppm:

- 2,04 (3H, singletti);
 4,85 (2H, singletti);
 30 6,25 (2H, singletti);
 6,89 (1H, dubletti, $J = 8,2$ Hz);
 7,01 (2H, dubletti, $J = 6,7$ Hz);

7,1—7,5 (6H, multipletti);
 8,05 (1H, dubletti, $J = 7,9$ Hz);
 8,10 (1H, dubletti, $J = 8,4$ Hz).

5

ESIMERKKI 47**(2-Hydroksi-1-okso-1,2,3,4-tetrahydrokarbatsol-2-yyli)etikkahappo**

Seurattaessa esimerkissä 3 kuvattua menettelytapaa ja siinä kuvattuja lähtöaineiden
 10 suhteellisia määriä käyttäen, mutta käyttäen esimerkissä 2 saatua tert-butyyl-2-
 hydroksi-1-okso-1,2,3,4-tetrahydrokarbatsol-2-yyli)asetaatia lähtöaineena, saatiin
 otsikkoyhdiste 98 %:n saannolla, jonka yhdisteen sulamispiste oli 156—157 °C.

Ydinmagneettinen resonanssispektri (heksadeuteroitu dimetyylisulfoksidi, 270 MHz),
 15 δ ppm:

2,34 (1H, dublettien kaksinkertainen dubletti, $J = 5,2, 8,3, 13,5$ Hz);
 2,55 (1H, dublettien tripletti, $J = 5,2, 13,5$ Hz);
 2,72 (2H, singletti);
 3,03 (1H, dublettien kaksinkertainen dubletti, $J = 5,2, 8,3, 17,3$ Hz);
 20 3,20 (1H, dublettien tripletti, $J = 5,2, 17,3$ Hz);
 7,10 (1H, tripletti, $J = 7,8$ Hz);
 7,32 (1H, tripletti, $J = 7,8$ Hz);
 7,46 (1H, dubletti, $J = 7,8$ Hz);
 7,62 (1H, dubletti, $J = 7,8$ Hz);
 25 11,1 (1H, leveä singletti).

ESIMERKKI 48**Etyyli-1,2,3,4-tetrahydrokarbatsoli-3-karboksylaatti**

30

Liuos, joka sisälsi 1,08 fenyylihydratsiinia ja 1,84 g etyyli-4-oksosykloheksaanikar-
 boksylaattia 25 ml:ssa etikkahappoa, refluksoitii 30 minuuttia ja kaadettiin sitten

- jääveteen. Vesikerros uutettiin etyyliasetaatilla. Orgaanien uute pestiin perusteellisesti natriumvetykarbonaatin kyllästetyllä vesiliuoksella, kuivattiin vedettömällä magnesiumsulfaatilla ja väkevöitiin haihuttamalla alennetussa paineessa. Tuloksena saatu jäännös käsiteltiin pylväskromatografisesti käyttämällä 50 g silikageeliä ja heksaanin ja etyyliasetaatin 4:1 t/t seos eluenttina ja uudelleenkiteytettiin sitten etyyliasetaatista ja heksaanista, jolloin saatiin 2,28 g otsikkoyhdistettä, jonka yhdisteen sulamispiste oli 95–96 °C.

Ydinmagneettinen resonanssispektri (CDCl_3 , 270 MHz), δ ppm:

- 10 1,30 (3H, tripletti, $J = 7,1$ Hz);
 1,9–2,1 (1H, multipletti);
 2,2–2,4 (1H, multipletti);
 2,7–3,0 (4H, multipletti);
 3,08 (1H, dublettien dubletti, $J = 5,1, 15,1$ Hz);
 15 4,20 (2H, kvartetti, $J = 7,1$ Hz);
 7,08 (1H, tripletti, $J = 7,1$ Hz);
 7,13 (1H, tripletti, $J = 7,1$ Hz);
 7,27 (1H, dubletti, $J = 7,1$ Hz);
 7,47 (1H, dubletti, $J = 7,1$ Hz);
 20 7,72 (1H, leveä singletti).

ESIMERKKI 49

1,2,3,4-Tetrahydrokarbatsoli-3-karboksyylihappo

25

Seurattaessa esimerkissä 26 kuvattua menettelytapaa ja siinä kuvattuja lähtöaineiden suhteellisia määriä käyttäen, mutta käyttäen esimerkissä 48 saatua etyyli-1,2,3,4-tetrahydrokarbatsol-3-karboksylaattia lähtöaineena, saatiin otsikkoyhdiste 95 %:n saannolla, jonka yhdisteen sulamispiste oli 198–199 °C.

30

Ydinmagneettinen resonanssispektri (CDCl_3 , 270 MHz), δ ppm:

2,0–2,2 (1H, multipletti);

- 2,2—2,4 (1H, multiplletti);
 2,7—3,2 (5H, multiplletti);
 7,09 (1H, triplletti, J = 6,8 Hz);
 7,14 (1H, triplletti, J = 6,8 Hz);
 5 7,29 (1H, dubletti, J = 6,8 Hz);
 7,48 (1H, dubletti, J = 6,8 Hz);
 7,73 (1H, leveä singletti).

ESIMERKKI 50

10

Bentsyyli-1,2,3,4-tetrahydrokarbatsoli-3-karboksylaatti

- 5,53 g jauhattua kaliumkarbonaattia lisättiin liuokseen, joka sisälsi 4,34 g 1,2,3,4-tetrahydrokarbatsoli-3-karboksyylihappoa, kuten saatiin esimerkissä 49, 100 ml:ssa
 15 N,N-dimetyyliformamidia. 3,76 g bentsyylibromidia lisättiin reaktioseokseen, jota sekoitettiin sitten 1,5 tuntia huoneen lämpötilassa, jonka jälkeen seos neutraloitiin lisäämällä 0,5N kloorivetyhapon vesiliuosta. Vesikerros uutettiin etyyliasetaatilla. Orgaaninen uute pestiin vedellä, kuivattiin vedettömällä magnesiumsulfaatilla ja väkevöitiin haihduttamalla alennetussa paineessa. Tuloksena saatu jäänös käsiteltiin
 20 pylväskromatografisesti käyttämällä 150 g silikageeliä ja hekseenin ja etyyliasetaatin 4:1 t/t seos eluenttina ja uudelleenkiteytettiin etyyliasetaatista ja hekseenistä, jolloin saatiin 6,04 g otsikkoyhdistettä, jonka yhdisteen sulamispiste oli 104—105 °C.

ESIMERKKI 51

25

Bentsyyli-9-bentsoyyli-1,2,3,4-tetrahydrokarbatsoli-3-karboksylaatti

- Liuos, joka sisälsi 291 mg bentsyyli-1,2,3,4-tetrahydrokarbatsoli-3-karboksylaattia, kuten saatiin esimerkissä 50, 2 ml:ssa N,N-dimetyyliformamidia, lisättiin jäällä
 30 jäähdyttäen suspensioon, joka sisälsi 87 mg natriumhydridiä (55 % dispersio mineraaliöljyssä) 4 ml:ssa N,N-dimetyyliformamidia. 0,12 ml bentsoyylikloridia lisättiin reaktioseokseen, jota sekoitettiin sitten yhden tunnin ajan. Tämän jälkeen

ammoniumkloridia kyllästettyä vesiliuosta lisättiin reaktioseokseen. Vesikerros uutettiin etyyliasetaatilla ja orgaaninen uute pestiin vedellä, kuivattiin vedettömällä magnesiumsulfaatilla ja väkevöitiin haihduttamalla alennetussa paineessa. Tuloksena saatu jäännös käsiteltiin pylväskromatografisesti käyttämällä 10 g silikageeliä ja
 5 heksaanin ja etyyliasetaatin 5:1 t/t seosta eluenttina, jolloin saatiin 384 mg otsikkoyhdistettä öljynä.

ESIMERKKI 52

10 9-Bentsoyyli-1,2,3,4-tetrahydrokarbatsoli-3-karboksyylihappo

20 mg 10 %:sta p/p palladiumhiiltä lisättiin liuokseen, joka sisälsi 100 mg bentsyyli-9-bentsoyyli-1,2,3,4-tetrahydrokarbatsoli-3-karboksylaattia, kuten saatiin esimerkissä 51, 5 ml:ssa metanolia ja tetrahydrofuraania. Reaktioseosta sekoitettiin kolme tuntia
 15 vetyvirrassa huoneen lämpötilassa, suodatettiin katalyytin poistamiseksi ja väkevöitiin haihduttamalla alennetussa paineessa. Tuloksena saatu jäännös uudelleenkiteytettiin etyyliasetaatista ja heksaanista, jolloin saatiin 75 mg otsikkoyhdistettä, jonka sulamispiste oli 189—190 °C.

20 Ydinmagneettinen resonanssispektri (CDCl_3 , 270 MHz), δ ppm:

1,9—2,0 (1H, multipletti);

2,2—2,4 (1H, multipletti);

2,8—3,2 (5H, multipletti);

7,07 (2H, dubletti, $J = 3,8$ Hz);

25 7,20 (1H, dublettien tripletti, $J = 4,0, 7,9$ Hz);

7,4—7,8 (6H, multipletti).

ESIMERKKI 53**Bentsyyli-9-i-butyryyli-1,2,3,4-tetrahydrokarbatsoli-3-karboksylaatti**

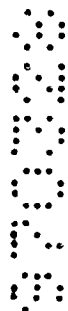
- 5 Seurattaessa esimerkissä 51 kuvattua menettelytapaa ja siinä kuvattuja lähtöaineiden suhteellisia määriä käyttäen, mutta käyttäen 1-butyryylikloridia lähtöaineena, saatiin otsikkoyhdiste öljynä 83 %:n saannolla.

ESIMERKKI 54

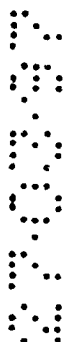
10

9-i-Butyryyli-1,2,3,4-tetrahydrokarbatsoli-3-karboksyylihappo

- Seurattaessa esimerkissä 52 kuvattua menettelytapaa ja siinä kuvattuja lähtöaineiden suhteellisia määriä käyttäen, mutta käyttäen esimerkissä 53 saatua bentsyyli-9-i-butyryyli-1,2,3,4-tetrahydrokarbatsoli-3-karboksylaattia lähtöaineena, saatiin otsikkoyhdiste 98 %:n saannolla amorfisena kiinteänä aineena.
- 15



- Ydinmagneettinen resonanssispektri (CDCl_3 , 270 MHz), δ ppm:
- 1,34 (3H, dubletti, $J = 6,6$ Hz);
- 20 1,36 (3H, dubletti, $J = 6,6$ Hz);
- 1,9—2,1 (1H, multiplletti);
- 2,3—2,4 (1H, multiplletti);
- 2,8—3,3 (5H, multiplletti);
- 3,50 (1H, septetti, $J = 6,6$ Hz);
- 25 7,2—7,4 (2h, multiplletti);
- 7,44 (1H, dublettien dubletti, $J = 1,8, 7,2$ Hz);
- 7,88 (1H, dublettien dubletti, $J = 2,1, 6,8$ Hz).



ESIMERKKI 55**Etyyli-9-bentsyyli-1,2,3,4-tetrahydrokarbatsoli-3-karboksylaatti**

- 5 Seurattaessa esimerkissä 48 kuvattua menettelytapaa ja siinä kuvattuja lähtöaineiden suhteellisia määriä käyttäen, mutta käyttäen bentsyylifenyylhydratsiinia lähtöaineena, saatiin otsikkoyhdiste öljynä 89 %:n saannolla.

Ydinmagneettinen resonanssispektri (CDCl_3 , 270 MHz), δ ppm:

- 10 1,28 (3H, tripletti, $J = 7,1$ Hz);
 1,9—2,1 (1H, multipletti);
 2,2—2,4 (1H, multipletti);
 2,6—3,0 (4H, multipletti);
 3,12 (1H, dublettien dubletti, $J = 5,3, 15,3$ Hz);
 15 4,19 (2H, kvartetti, $J = 7,1$ Hz);
 5,20 (1H, dubletti, $J = 17,0$ Hz);
 5,27 (1H, dubletti, $J = 17,0$ Hz);
 6,9—7,0 (2H, multipletti);
 7,0—7,4 (6H, multipletti);
 20 7,5—7,6 (1H, multipletti).

ESIMERKKI 56**9-Bentsyyli-1,2,3,4-tetrahydrokarbatsoli-3-karboksyylihappo**

- 25 Seurattaessa esimerkissä 26 kuvattua menettelytapaa ja siinä kuvattuja lähtöaineiden suhteellisia määriä käyttäen, mutta käyttäen esimerkissä 55 saatua etyyli-9-bentsyyli-1,2,3,4-tetrahydrokarbatsoli-3-karboksylaattia lähtöaineena, saatiin otsikkoyhdiste 93 %:n saannolla, jonka yhdisteen sulamispiste oli 195—196 °C.

- 30 Ydinmagneettinen resonanssispektri (CDCl_3 , 270 MHz), δ ppm:
 1,9—2,2 (1H, multipletti);

- 2,3—2,4 (1H, multipletti);
 2,6—3,1 (4H, multipletti);
 3,17 (1H, dublettien dubletti, $J = 5,1, 10,1$ Hz);
 5,22 (1H, dubletti, $J = 16,9$ Hz);
 5 5,29 (1H, dubletti, $J = 16,9$ Hz);
 6,9—7,0 (2H, multipletti);
 7,0—7,3 (6H, multipletti);
 7,52 (1H, dublettien dubletti, $J = 3,1, 5,8$ Hz).

10

ESIMERKKI 57**Etyyli-4-okso sykloheksyyliideneasettietyleeniasetaali**

- Seurattaessa esimerkissä 35 kuvattua menettelytapaa ja siinä kuvattuja lähtöaineiden
 15 suhteellisia määriä käyttäen, mutta käyttäen sykloheksaani-1,4-dionimonety-
 leeniasetaalia lähtöaineena, saatiin otsikkoyhdiste öljynä 87 %:n saannolla.

ESIMERKKI 58

20

Etyyli-4-okso sykloheksyyliasetaattietyleeniasetaali

- Seurattaessa esimerkissä 36 kuvattua menettelytapaa ja siinä kuvattuja lähtöaineiden
 suhteellisia määriä käyttäen, mutta käyttäen esimerkissä 57 saatua etyyli-4-okso-
 sykloheksyyliidieniasetaattietyleeniasetaalia lähtöaineena, saatiin otsikkoyhdiste öljynä
 25 95 %:n saannolla.

ESIMERKKI 59

30

Etyyli-4-okso sykloheksyyliasetaatti

50 ml 1N kloorivetyhapon vesiliuosta lisättiin liuokseen, joka sisälsi 5,0 g etyyli-4-
 oksosykloheksyyliaseaattietyleeniasetaalia, kuten saatiin esimerkissä 58, 50 ml:ssa

- asetonia. Reaktioseosta sekoitettiin 10 minuuttia huoneen lämpötilassa, neutraloitiin lisäämällä natriumvetykarbonaatin kyllästettyä vesiliuosta ja väkevöitiin sitten haihduttamalla alennetussa paineessa. Tuloksena saatu jäännös uutettiin etyyliasetaatilla. Orgaaninen uute pestiin natriumkloridin kyllästetyllä vesiliuoksella, kuivattiin
- 5 vedettömällä magnesiumsulfaatilla ja väkevöitiin haihduttamalla alennetussa paineessa. Tuloksena saatu jäännös käsiteltiin pylväskromatografisesti käyttämällä 100 g silikageeliä ja heksaanin ja etyyliasetaatin 4:1 t/t seos eluenttina, jolloin saatiin 3,9 g otsikkoyhdistettä öljynä.

10

ESIMERKKI 60**Etyyli-(1,2,3,4-tetrahydrokarbatsol-3-yyli)asetaat**

- Seurattaessa esimerkissä 48 kuvattua menettelytapaa ja siinä kuvattuja lähtöaineiden
- 15 suhteellisia määriä käyttäen, mutta käyttäen esimerkissä 59 saatua etyyli-4-okso-sykloheksyyliasetaatia lähtöaineena, saatiin otsikkoyhdiste 90 %:n saannolla, jonka yhdisteen sulamispiste oli 122–123 °C.

- Ydinmagneettinen resonanssispektri (CDCl_3 , 270 MHz), δ ppm:
- 20 1,29 (3H, tripletti, $J = 7,1$ Hz);
 1,6–1,8 (1H, multiplatti);
 2,0–2,2 (1H, multiplatti);
 2,3–2,5 (4H, multiplatti);
 2,7–3,0 (3H, multiplatti);
- 25 4,18 (2H, kvartetti, $J = 7,1$ Hz);
 7,07 (1H, tripletti, $J = 7,0$ Hz);
 7,12 (1H, tripletti, $J = 7,0$ Hz);
 7,27 (1H, dubletti, $J = 7,0$ Hz);
 7,44 (1H, dubletti, $J = 7,0$ Hz);
- 30 7,70 (1H, leveä singletti).

ESIMERKKI 61**(1,2,3,4-Tetrahydrokarbatsol-3-yyli)etikkahappo**

- 5 Seurattaessa esimerkissä 26 kuvattua menettelytapaa ja siinä kuvattuja lähtöaineiden suhteellisia määriä käyttäen, mutta käyttäen esimerkissä 60 saatua etyyli-(1,2,3,4-tetrahydrokarbatsol-3-yyli)asetaatia lähtöaineena, saatiin otsikkoyhdiste 95 %:n saannolla, jonka yhdisteen sulamispiste oli 209—210 °C.
- 10 Ydinmagneettinen resonanssispektri (CDCl_3 , 270 MHz), δ ppm:
- 1,6—1,8 (1H, multipletti);
 2,0—2,3 (1H, multipletti);
 2,3—3,0 (7H, multipletti);
 7,01 (1H, tripletti, $J = 7,5$ Hz);
 7,07 (1H, tripletti, $J = 7,5$ Hz);
 7,29 (1H, dubletti, $J = 7,5$ Hz);
 7,41 (1H, dubletti, $J = 7,5$ Hz);
 8,98 (1H, leveä singletti).

20 **ESIMERKKI 62****Etyyli-(9-bentsyyli-1,2,3,4-tetrahydrokarbatsol-3-yyli)asetaat**

- 25 Seurattaessa esimerkeissä 55 ja 56 kuvattua menettelytapaa ja siinä kuvattuja lähtöaineiden suhteellisia määriä käyttäen, mutta käyttäen esimerkissä 59 saatua etyyli-4-oksosykloheksyyliasetaattia lähtöaineena, saatiin otsikkoyhdiste öljynä 91 %:n saannolla.

- Ydinmagneettinen resonanssispektri (CDCl_3 , 270 MHz), δ ppm:
- 30 1,28 (3H, tripletti, $J = 7,1$ Hz);
 1,5—1,7 (1H, multipletti);
 2,0—2,1 (1H, multipletti);

- 2,3—2,5 (4H, multipletti);
 2,6—2,7 (2H, multipletti);
 2,9—3,0 (1H, multipletti);
 4,17 (2H, kvartetti, $J = 7,1$ Hz);
 5 5,21 (1H, dubletti, $J = 17,7$ Hz);
 5,28 (1H, dubletti, $J = 17,7$ Hz);
 6,9—7,3 (8H, multipletti);
 7,49 (1H, dubletti, $J = 6,5$ Hz).

10

ESIMERKKI 63**(9-Bentsyyli-1,2,3,4-tetrahydrokarbatsol-3-yyli)etikkahappo**

- Seurattaessa esimerkissä 26 kuvattua menettelytapaa ja siinä kuvattuja lähtöaineiden
 15 suhteellisia määriä käyttäen, mutta käyttäen esimerkissä 61 saatua etyyli-(9-bentsyyli-
 1,2,3,4-tetrahydrokarbatsol-3-yyli)asetaatia lähtöaineena, saatiin otsikkoyhdiste
 97 %:n saannolla, jonka yhdisteen sulamispiste oli 156—158 °C.

- Ydinmagneettinen resonanssispektri (CDCl_3 , 270 MHz), δ ppm:
 20 1,6—1,8 (1H, multipletti);
 2,0—2,1 (1H, multipletti);
 2,3—2,8 (6H, multipletti);
 3,01 (1H, dublettien dubletti, $J = 4,1, 14,9$ Hz);
 5,20 (1H, dubletti, $J = 17,9$ Hz);
 25 5,27 (1H, dubletti, $J = 17,9$ Hz);
 6,9—7,3 (8H, multipletti);
 7,50 (1H, dubletti, $J = 6,3$ Hz).

ESIMERKKI 64

Allyyli-2-(indol-6-yyli)asetaat

- 5 750 mg 1-etyyli-3-(3-dimetyyliaminopropyli)karbodi-imidihiydrokloridia lisättiin liuokseen, joka sisälsi 450 mg 2-(indol-6-yyli)etikkahappoa [syntetisoitiin menetelmien mukaisesti, jotka on kuvattu Chem. Pharm. Bull., 20, 2163 (1972)], 0,27 ml allyylialkoholia ja 480 mg 4-dimetyyliaminopyridiiniä 20 ml:ssa metyleenikloridia huoneen lämpötilassa ja tuloksena saatua seosta sekoitettiin yön yli. Reaktion mentyä
- 10 loppuun reaktioseos tehtiin happamaksi lisäämällä kloorivetyhapon 3 %:sta vesiliuosta, sen jälkeen uutettiin etyyliasetaatilla. Uute pestiin vedellä ja kuivattiin vedettömällä magnesiumsulfaatilla ja sitten liuotin poistettiin haihduttamalla alennetussa paineessa. Tuloksena saatu jäännös käsiteltiin pylväskromatografisesti käyttämällä 10 g silikageeliä ja heksaanin ja etyyliasetaatin 4:1 t/t seos eluenttina, jolloin saatiin 480
- 15 mg otsikkoyhdistettä öljynä.

Ydinmagneettinen resonanssispektri (CDCl_3 , 270 MHz), δ ppm:

- 8,10 (1H leveä singletti);
- 7,58 (1H, dubletti, $J = 8,0$ Hz);
- 20 7,34 (1H, singletti);
- 7,18 (1H, multipletti);
- 7,05 (1H, dubletti, $J = 8,0$ Hz);
- 6,52 (1H, multipletti);
- 5,80—6,00 (1H, multipletti);
- 25 5,15—5,35 (2H, multipletti);
- 4,55—4,65 (2H, multipletti);
- 3,75 (2H, singletti).

ESIMERKKI 65

Allyyli-2-bentsyyli-2-(1-bentsyyli-indol-6-yyli)asetaat

ja

5

Allyyli-2-(1-bentsyyli-indol-6-yyli)asetaat

Liuos, joka sisälsi 100 mg allyyli-2-(indol-6-yyli)asetaatia, kuten saatiin esimerkissä 64, 1 ml:ssa N,N-dimetyyliformamidia, lisättiin jäällä jäähdyttäen suspensioon, joka sisälsi 20 mg natriumhydridiä (55 % p/p dispersio mineraaliöljyssä) 1 ml:ssa N,N-dimetyyliformamidia ja reaktioseosta sekoitettiin tässä lämpötilassa 15 minuuttia, Reaktioseokseen lisättiin 0,06 ml bentsyylibromidia jäällä jäähdyttäen ja tuloksena saatua seosta sekoitettiin vielä 30 minuuttia. Reaktion mentyä loppuun reaktioseokseen lisättiin vettä, sen jälkeen uutettiin etyyliasetaatilla. Uute pestiin vedellä ja kuivattiin vedettömällä natriumsulfaatilla ja sitten liuotin poistettiin haihduttamalla alennetussa paineessa. Jäännös puhdistettiin pylväskromatografisesti käyttämällä 10 g silikageeliä ja eluoimalla peräjälkeen 5 %:ssa t/t etyyliasetaattiliuoksella heksaanissa ja 10 %:ssa etyyliasetaattiliuoksella heksaanissa.

44 mg allyyli-2-bentsyyli-2-(1-bentsyyli-indol-6-yyli)asetaatia saatiin ensimmäisestä fraktiosta (5 % eluentti) ja

70 mg allyyli-2-(1-bentsyyli-indol-6-yyli)asetaatia saatiin toisesta fraktiosta (10 % eluentti).

Ydinmagneettinen resonanssispektri [(CDCl₃, 270 MHz), δ ppm] tulokset jokaiselle yllä olevalle yhdisteelle ovat seuraavat:

Allyyli-2-bentsyyli-2-(1-bentsyyli-indol-6-yyli)asetaat

7,61 (1H, dubletti, J = 8,2 Hz);
7,05—7,40 (13H, multipletti);
6,54 (1H, dubletti, J = 3,0 Hz);

- 5,65—5,85 (1H, multipletti);
 5,33 (2H, singletti);
 5,05—5,20 (2H, multipletti);
 4,50—4,60 (2H, multipletti);
 5 3,99 (1H, dublettien dubletti, $J = 8,8, 6,6$ Hz);
 3,46 (1H, dublettien dubletti, $J = 13,6, 8,8$ Hz);
 3,09 (1H, dublettien dubletti, $J = 13,6, 6,6$ Hz).

Allyyli-2-(1-bentsyyli-indol-6-yyli)asettaatti

10

- 7,59 (1H, dubletti, $J = 8,2$ Hz);
 7,00—7,30 (8H, multipletti);
 6,51 (1H, dubletti, $J = 3,4$ Hz);
 5,75—5,95 (1H, multipletti);
 15 5,29 (2H, singletti);
 5,10—5,30 (2H, multipletti);
 4,50—4,60 (2H, multipletti);
 3,71 (2H, singletti).

20

ESIMERKKI 66

2-Bentsyyli-2-(1-bentsyyli-indol-6-yyli)etikkahappo

- 6 mg tetrakistrifenyylifosfiinipalladiumia, 7 mg trifenyylifosfiinia ja 65 mg natrium-
 25 2-etyyliheksanoaattia lisättiin liuokseen, joka sisälsi 107 mg allyyli-2-bentsyyli-2-(1-bentsyyli-indol-6-yyli)asettaattia, kuten saatiin esimerkissä 65, 5 ml:ssa metyleenikloridia ja tuloksena saatua seosta sekoitettiin huoneen lämpötilassa yön yli. Reaktion
 mentyä loppuun reaktioseos tehtiin happamaksi lisäämällä kloorivetyhapon 3 %:sta
 vesiliuosta, sen jälkeen uutettiin etyyliasetaatilla. Uute pestiin vedellä ja kuivattiin
 30 vedettömällä natriumsulfaatilla ja sitten liuotin poistettiin haihduttamalla alennetussa
 paineessa. Tuloksena saatu jäännös käsiteltiin pylväskromatografisesti käyttämällä
 5 g silikageeliä ja heksaanin ja etyyliasetaatin 1:1 t/t seos eluenttina, jolloin saatiin

61 mg otsikkoyhdistettä kiinteänä aineena, jonka yhdisteen sulamispiste oli 148—150 °C.

Ydinmagneettinen resonanssispektri (CDCl_3 , 270 MHz), δ ppm:

- 5 7,58 (1H, dubletti, $J = 8,0$ Hz);
 7,00—7,30 (13H, multipletti);
 6,50 (1H, dubletti, $J = 8,0$ Hz);
 5,28 (2H, singletti);
 3,93 (1H, tripletti, $J = 8,0$ Hz);
 10 3,42 (1H, dublettien dubletti, $J = 13,8, 8,0$ Hz);
 3,05 (1H, dublettien dubletti, $J = 13,8, 8,0$ Hz).

ESIMERKKI 67

15 2-(1-Bentsyyli-indol-6-yyli)etikkahappo

- Seurattaessa esimerkissä 66 kuvattua menettelytapaa ja siinä kuvattuja lähtöaineiden suhteellisia määriä käyttäen, mutta käyttäen esimerkissä 65 saatua allyyli-2-(1-bentsyyli-indol-6-yyli)asetaatia lähtöaineena, saatiin 6 mg otsikkoyhdistettä kiinteänä aineena, jonka yhdisteen sulamispiste oli 109—111 °C.

- Ydinmagneettinen resonanssispektri (CDCl_3 , 270 MHz), δ ppm:
 7,60 (1H, dubletti, $J = 8,0$ Hz);
 7,00—7,35 (8H, multipletti);
 25 6,51 (1H, dubletti, $J = 4,0$ Hz);
 5,30 (2H, singletti);
 3,72 (2H, singletti).

ESIMERKKI 68**Allyyli-2-(1-bentsoyyli-indol-6-yyli)asetaat**

- 5 Seurattaessa esimerkissä 65 kuvattua menettelytapaa ja siinä kuvattuja lähtöaineiden suhteellisia määriä käyttäen, mutta käyttäen 100 mg esimerkissä 64 saatua allyyli-2-(indol-6-yyli)asetaatia ja 0,05 ml bentsoyylikloridia lähtöaineina, saatiin 65 mg otsikkoyhdistettä öljynä.
- 10 Ydinmagneettinen resonanssispektri (CDCl_3 , 270 MHz), δ ppm:
 8,41 (1H, singletti);
 7,20—7,80 (8H, multipletti);
 6,61 (1H, dubletti, $J = 4,0$ Hz);
 5,80—6,00 (1H, multipletti);
- 15 5,20—5,40 (2H, multipletti);
 4,55—4,70 (2H, multipletti);
 3,84 (2H, singletti).

ESIMERKKI 69

20

2-(1-Bentsoyyli-indol-6-yyli)etikkahappo

- Seurattaessa esimerkissä 66 kuvattua menettelytapaa ja siinä kuvattuja lähtöaineiden suhteellisia määriä käyttäen, mutta käyttäen 65 mg esimerkissä 68 saatua allyyli-2-(1-bentsoyyli-indol-6-yyli)asetaatia lähtöaineena, saatiin 26 mg otsikkoyhdistettä kiinteänä aineena, jonka yhdisteen sulamispiste oli 113—115 °C.
- 25 Ydinmagneettinen resonanssispektri (CDCl_3 , 270 MHz), δ ppm:
 8,38 (1H, singletti);
 7,20—7,80 (8H, multipletti);
 6,59 (1H, dubletti, $J = 4,0$ Hz);
- 30 3,82 (2H, singletti).

ESIMERKKI 70**1-Fenyyli-1,2,3,4-tetrahydro- β -karboliini**

- 5 Seosta, joka sisälsi 1,0 g (6,24 mmoolia) tryptamiinia ja 0,73 g (0,87 mmoolia) bentsaldehydiä 10 ml:ssa etikkahappoa, refluksoitiin kolme tuntia. Reaktion mentyä loppuun liuotin tislattiin pois ja jäännös tehtiin emäksiseksi lisäämällä natriumvetykarbonaatin kyllästettyä vesiliuosta, sen jälkeen se uutettiin etyyliasetaatilla. Uute pestiin natriumkloridin kyllästetyllä vesiliuoksella ja kuivattiin vedettömän natriumsulfaatin avulla ja sitten liuotin poistettiin haihduttamalla alennetussa paineessa, jolloin saatiin 1,82 g raakaseosta. Tuloksena saatu jäännös käsiteltiin pylväskromatografisesti käyttämällä 35 g silikageeliä ja metyleenikloridin ja metanolin 9:1 t/t seosta eluenttina, jolloin saatiin 1,43 g (92 %) otsikkoyhdistettä. Sen jälkeen tuote uudelleenkiteytettiin dikloorietaanista ja heksaanista, jolloin saatiin 0,72 g vaalean
- 10 kellertävän ruskeita kiteitä.
- 15

Esimerkki 71**Bentsyyli-(1-fenyyli-1,2,3,4-tetrahydro- β -karbolin-2-yyli)asetaat**

- 20 147 mg (1,45 mmoolia) trietyyliamiinia ja 277 mg (1,21 mmoolia) bentsyylibromiasetaattia lisättiin peräjälkeen liuokseen, joka sisälsi 300 mg (1,21 mmoolia) 1-fenyyli-1,2,3,4-tetrahydro- β -karboliinia, kuten saatiin esimerkissä 70, 10 ml:ssa metyleenikloridia, jäällä jäähdyttäen ja tuloksena saatua seosta sekoitettiin huoneen lämpötilassa kolme tuntia. Tämän jälkeen reaktioseokseen lisättiin 277 mg bentsyylibromiasetaattia ja 183 mg trietyyliamiinia ja tuloksena saadun seoksen annettiin seistä kaksi päivää. Tämän jälkeen lisättiin ensiksi natriumvetykarbonaatin kyllästettyä vesiliuosta ja sitten lisättiin vettä peräkkäin reaktioseokseen, joka sitten uutettiin etyyliasetaatilla. Tuloksena saatu uute pestiin natriumkloridin kyllästetyllä vesiliuoksella ja kuivattiin vedettömällä natriumsulfaatilla ja etyyliasetaatti poistettiin haihduttamalla alennetussa paineessa, jolloin saatiin 0,61 g raakaseosta. Tuloksena saatu jäännös käsiteltiin pylväskromatografisesti käyttämällä 13 g silikageeliä ja heksaanin
- 25
- 30

ja etyyliasetaatin 9:1 t/t seos eluenttina, jolloin saatiin 0,49 g otsikkoyhdistettä keltaisina kiteinä kvantitatiivisena saantona. Sen jälkeen tuote uudelleenkiteytettiin etyyliasetaatista, jolloin saatiin 0,37 g otsikkoyhdistettä keltaisina kiteinä, joiden sulamispiste oli 130,8–132,0 °C.

5

Ydinmagneettinen resonanssispektri (CDCl_3 , 270 MHz), δ ppm:

2,80–3,30 (4H, multipletti);

3,36 (1H, dubletti, $J = 16$ Hz);

3,50 (1H, dubletti, $J = 16$ Hz);

10 5,07 (1H, singletti);

5,12 (1H, dubletti, $J = 16$ Hz);

5,18 (1H, dubletti, $J = 16$ Hz);

7,05–7,57 (15H, multipletti).

15

ESIMERKKI 72

(1-Fenyyl-1,2,3,4-tetrahydro- β -karbolin-2-yyli)etikkahappo

Katalyyttinen määrä 10 %:sta p/p palladiumhiiltä lisättiin vetyvirrassa liuokseen, joka sisälsi 260,2 mg (0,656 mmoolia) bentsyyli-(1-fenyyl-1,2,3,4-tetrahydro- β -karbolin-2-yyli)asetaatia, kuten saatiin esimerkissä 71, 2 ml:ssa sekä metanolia että tetrahydrofuraania ja hydrauksen annettiin edetä kolme tuntia. Palladiumhiilikatalyytti poistettiin reaktioseoksesta suodattamalla ja liuotin poistettiin haihduttamalla alennetussa paineessa, jolloin saatiin 0,32 g raakaseosta. Tuloksena saatu jäännös käsiteltiin pylväskromatografisesti käyttämällä 5 g silikageeliä ja metyleenikloridin ja metanolin 19:1 t/t seos eluenttina, jolloin saatiin 0,05 g otsikkoyhdistettä vaaleankeltaisena jauheena, jonka sulamispiste oli 157–164 °C (hajotessa).

25

Ydinmagneettinen resonanssispektri (CDCl_3 , 270 MHz), δ ppm:

30 3,20–4,13 (6H, multipletti);

6,11 (1H, singletti);

7,15–7,65 (10H, multipletti);

8,07 (1H, singletti).

ESIMERKKI 73

5 tert-Butyyli-[9-(4-metoksibentsyyli)-1-metyylitiokarbatsol-2-yyli]asetatti

Seurattaessa esimerkissä 4 kuvattua menettelytapaa ja siinä kuvattuja lähtöaineiden suhteellisia määriä käyttäen, mutta käyttäen 4-metoksibentsyylibromidia lähtöaineena, saatiin otsikkoyhdiste öljynä 98 %:n saannolla.

10

ESIMERKKI 74

[9-(4-Metoksibentsyyli)-1-metyylitiokarbatsol-2-yyli]etikkahappo

15 Seurattaessa esimerkissä 3 kuvattua menettelytapaa ja siinä kuvattuja lähtöaineiden suhteellisia määriä käyttäen, mutta käyttäen esimerkissä 73 saatua tert-butyli-[9-(4-metoksibentsyyli)-1-metyylitiokarbatsol-2-yyli]asetattia lähtöaineena, saatiin otsikkoyhdiste kvantitatiivisella saannolla amorfisena kiinteänä aineena.

20 Ydinmagneettinen resonanssispektri (CDCl_3 , 270 MHz), δ ppm:

2,01 (3H, singletti);

3,71 (3H, singletti);

4,22 (2H, singletti);

6,28 (2H, singletti);

25 6,75 (2H, dubletti, $J = 8,7$ Hz);

6,96 (2H, dubletti, $J = 8,7$ Hz);

7,2—7,5 (4H, multipletti);

8,07 (1H, dubletti, $J = 7,6$ Hz);

8,09 (1H, dubletti, $J = 7,9$ Hz).

30

ESIMERKKI 75**9-Bentsyyli-1-metyylitiokarbatsoli-2-asetamidi**

- 5 Dietyylieetterissä olevan diatsometaaniliuoksen ylimäärä lisättiin liuokseen, joka sisälsi 150 mg 9-bentsyyli-1-metyylitiokarbatsoli-2-etikkahappoa, kuten saatiin esimerkissä 5, 3 ml:ssa dietyylieetteriä. Tuloksena saatua seosta sekoitettiin 10 minuuttia huoneen lämpötilassa ja sitten lisättiin jääetikkaa. Seuraavaksi reaktioseos väkevöitiin haihduttamalla alennetussa paineessa. Tuloksena saatuun jäännösluokseen
- 10 5 ml:ssa metanolia lisättiin 10 ml kyllästettyä metanoli-ammoniakkia ja reaktioseosta sekoitettiin 7 päivää huoneen lämpötilassa. Tämän jälkeen reaktioseos väkevöitiin haihduttamalla alennetussa paineessa ja tuloksena saatu jäännös käsiteltiin pylväskromatografisesti käyttämällä 400 mg silikageeliä ja hekseenin ja etyyliasetaatin 4:1 t/t seosta eluenttina, jolloin saatiin 131 mg otsikkoyhdistettä amorfisena kiinteänä
- 15 aineena.

ESIMERKKI 76**9-Bentsyyli-1-metyylitiokarbatsoli-2-asetonitrili**

- 20 32 mg p-tolueenisulfonyylikloridia lisättiin liuokseen, joka sisälsi 20 mg 9-bentsyyli-1-metyylitiokarbatsoli-2-asetamidia, kuten saatiin esimerkissä 75, 0,6 ml:ssa pyridiiniä huoneen lämpötilassa. Sitten reaktioseos kuumennettiin lämpötilaan 60 °C ja sekoitettiin kaksi tuntia. Reaktioseos jäädytettiin sitten huoneen lämpötilaan ja
- 25 lisättiin vettä. Vesikerros uutettiin etyyliasetaatilla ja orgaaninen uute pestiin 0,5N kloorivetyhapon vesiliuoksella, kuivattiin vedettömällä magnesiumsulfaatilla ja väkevöitiin haihduttamalla alennetussa paineessa. Tuloksena saatu jäännös käsiteltiin pylväskromatografisesti käyttämällä 50 mg silikageeliä ja hekseenin ja etyyliasetaatin 4:1 t/t seosta eluenttina, jolloin saatiin 18 mg otsikkoyhdistettä öljynä.

30

ESIMERKKI 77

5-[(9-Bentsyyli-1-metyylitiokarbatsol)-2-yylimetyyli]-1H-tetratsoli

- 5 64 mg ammoniumkloridia ja 78 mg natriumatsidia lisättiin liuokseen, joka sisälsi 13 mg 9-bentsyyli-1-metyylitiokarbatsoli-2-asetnitriliä, kuten saatiin esimerkissä 76, 3 ml:ssa N,N-dimetyyliformamidia, huoneen lämpötilassa. Sitten reaktioseosta kuumennettiin lämpötilaan 130 °C ja sekoitettiin yhden päivän ajan. Tämän jälkeen reaktioseos jäähdytettiin huoneen lämpötilaan ja lisättiin vettä. Vesikerros uutettiin
- 10 etyyliasetaatilla ja orgaaninen uute pestiin natriumkloridin ykllästetyllä vesiliuoksella, kuivattiin vedettömällä magnesiumsulfaatilla ja väkevöitiin haihuttamalla alennetussa paineessa. Tuloksena saatu jäännös käsiteltiin pylväskromatografisesti käyttämällä 40 mg silikageeliä ja heksaanin ja etyyliasetaatin 1:5 t/t seosta eluenttina, jolloin saatiin 14 mg otsikkoyhdistettä amorfisena kiinteänä aineena.

15

Ydinmagneettinen resonanssispektri (CDCl₃, 270 MHz), δ ppm:

1,91 (3H, singletti);

4,81 (2H, singletti);

6,30 (2H, singletti);

20 6,9—7,1 (2H, multipletti);

7,1—7,5 (7H, multipletti);

8,1—8,2 (2H, multipletti).

ESIMERKKI 78

2-[4-tert-Butyylidifenyylisilyylioksi-2-(indol-2-yylitio)butyyli]-4,4-dimetyyli-2-oksatsoliini

5

a) 2-(4-tert-Butyylidifenyylisilyylioksi-2-hydroksibutyyli)-4,4-dimetyyli-2-oksatsoliini

5,2 ml 1,6 M n-butyylilitiumliuosta heksaanissa lisättiin pisaroittain liuokseen, joka sisälsi 940 mg 2,4,4-trimetyyli-2-oksatsoliinia 20 ml:ssa tetrahydrofuraania sekoittaen lämpötilassa -78 °C. Tuloksena saatua seosta sekoitettiin lämpötilassa -78 °C yhden tunnin ajan. Tämän jälkeen reaktioseokseen lisättiin 2,00 g 3-tert-butyylidifenyylisilyylioksi-1-propanaalia [valmistettu kuten on kuvattu Can. J. Cehm., 71, 695 (1993)] 10 ml:ssa tetrahydrofuraania samalla sekoittaen ylläpitäen lämpötilaa -78 °C. Sekoittamista jatkettiin lämpötilassa -78 °C 15 minuuttia, sitten reaktioseos tuotiin huoneen lämpötilaan ja sekoitettiin 30 minuuttia. Tämän jälkeen reaktioseos laimennettiin vedellä ja uutettiin etyyliasetaatilla. Etyyliasetaattifraktio pestiin vedellä, kuivattiin vedettömällä natriumsulfaatilla ja liuotin poistettiin haihduttamalla alennetussa paineessa. Tuloksena saatu jäännös puhdistettiin silikageelipylväskromatografisesti käyttämällä 50 %:sta t/t etyyliasetaatin ja heksaanin seosta eluenttina, jolloin saatiin 2,18 g otsikkoyhdistettä öljynä.

Ydinmagneettinen resonanssispektri (CDCl_3 , 270 MHz), δ ppm:

- 1,05 (9H, singletti);
- 1,26 (6H, singletti);
- 1,70—1,80 (2H, multipletti);
- 2,35—2,45 (2H, multipletti);
- 3,75—3,90 (2H, multipletti);
- 3,90 (2H, singletti);
- 4,15—4,20 (1H, multipletti);
- 4,25 (2H, leveä singletti);
- 7,30—7,70 (10H, multipletti).

b) 2-[4-tert-Butyylidifenyylisilylioksi-2-(indol-2-yylitio)butyyli]-4,4-dimetyyli-2-oksatsoliini

960 mg hiilitetrabromidia lisättiin seokseen, joka sisälsi 800 mg 2-(4-tert-butyylidifenyylisilylioksi-2-hydroksibutyli)-4,4-dimetyyli-2-oksatsoliinia [valmistettu kuten kuvattiin kohdassa a) edellä] ja 760 mg trifenyylifosfiinia 20 ml:ssa dikloorimetaania sekoittaen huoneen lämpötilassa ja sekoittamista jatkettiin tässä lämpötilassa 30 minuuttia. Tämän jälkeen liuotin poistettiin haihduttamalla alennetussa paineessa ja jäännös liuotettiin 10 ml:aan asetonia. Tuloksena saatu liuos lisättiin suspensioon, joka sisälsi 280 mg indoliini-2-tionia [valmistettu kuten on kuvattu Chem. Pharm. Bull., 32, 877 (1984)] ja 400 mg kaliumkarbonaattia 20 ml:ssa asetonia ja tätä seosta sekoitettiin huoneen lämpötilassa yhden tunnin ajan. Tämän jälkeen liuotin poistettiin haihduttamalla alennetussa paineessa ja tuloksena saatu jäännös laimennettiin vedellä ja uutettiin sitten etyyliasetaatilla. Etyyliasetaattifraktio pestiin sitten vedellä ja kuivattiin vedettömän natriumsulfaatin avulla. Sitten liuotin poistettiin haihduttamalla alennetussa paineessa ja tuloksena saatu jäännös puhdistettiin silikageelipylväskromatografisesti käyttämällä 20 %:sta t/t etyyliasetaattiheksaaniseosta eluenttina, jolloin saatiin 460 mg otsikkoyhdistettä öljynä.

20 Ydinmagneettinen resonanssispektri (CDCl_3 , 270 MHz), δ ppm:

1,05 (9H, singletti);

1,38 (3H, singletti);

1,42 (3H, singletti);

1,70—1,80 (2H, multipletti);

25 2,30—2,60 (2H, multipletti);

3,35—3,45 (1H, multipletti);

3,70—3,85 (2H, multipletti);

4,02 (2H, singletti);

6,58 (1H, singletti);

30 7,05—7,70 (14H, multipletti).

ESIMERKKI 79

2-[4-Hydroksi-2-(indol-2-yyli-2-tyyli)butyyli]-4,4-dimetyyli-2-oksatsoliini

- 5 1 ml 1M tetra-n-butyylammoniumfluoridiliuosta tetrahydrofuraanissa lisättiin liuokseen, joka sisälsi 460 mg 2-[4-tert-butyylidifenyylisilyylioksi-2-(indol-2-yyli-
tio)butyyli]-4,4-dimetyyli-2-oksatsoliinia [valmistettu kuten kuvattiin esimerkissä
78 b)] 20 ml:ssa tetrahydrofuraania sekoittaen huoneen lämpötilassa ja sekoittamista
jatkettiin tässä lämpötilassa 30 minuuttia. Tämän jälkeen reaktioseos laimennettiin
10 vedellä ja uutettiin sitten etyyliasetaatilla. Etyyliasetaattifraktio pestiin sitten vedellä
ja kuivattiin vedettömällä natriumsulfaatilla. Liuotin poistettiin sitten haihduttamalla
alennetussa paineessa ja tuloksena saatu jäännös puhdistettiin silikageelipylväskroma-
tografisesti käyttämällä 60 %:sta t/t etyyliasetaattiheksaaniseosta eluenttina, jolloin
saatiin 165 mg otsikkoyhdistettä öljynä.

15

Ydinmagneettinen resonanssispektri (CDCl_3 , 270 MHz), δ ppm:

1,36 (3H, singletti);

1,40 (3H, singletti);

1,70—1,85 (2H, multipletti);

20 2,45—2,55 (2H, multipletti);

3,30—3,45 (1H, multipletti);

3,70—4,00 (2H, multipletti);

4,02 (2H, singletti);

6,67 (1H, singletti);

25 7,05—7,60 (4H, multipletti).

ESIMERKKI 80

2-(2,3,4,9-Tetrahydrothiopyrano[2,3-b]indol-2-yyli)metyyli-4,4-dimetyyli-2-oksatsoliini

5

0,05 ml metaanisulfonyylikloridia lisättiin seokseen, joka sisälsi 165 mg 2-[4-hydroksi-2-(indol-2-yyli)butyyli]-4,4-dimetyyli-2-oksatsoliinia (valmistettu kuten kuvattiin esimerkissä 79) ja 0,10 ml trietyyliamiinia 5 ml:ssa dikloorimetaania sekoittaen ja jäällä jäähdyttäen ja sekoittamista jatkettiin 30 minuuttia. Tämän jälkeen

10

reaktioseos laimennettiin vedellä ja uutettiin sitten etyyliasetaatilla. Etyyliasetaattifraktio pestiin sitten vedellä ja kuivattiin vedettömän natriumsulfaatin avulla. Liuotin poistettiin sitten haihduttamalla alennetussa paineessa ja tuloksena saatu jäännös liuotettiin seokseen, joka sisälsi 5 ml dikloorimetaania ja 5 ml bentseeniä. Sitten tähän seokseen lisättiin 0,26 ml 3 M etyylimagnesiumbromidliuosta dietyylieetterissä

15

sekoittaen huoneen lämpötilassa ja sekoittamista jatkettiin tässä lämpötilassa 30 minuuttia. Tämän jälkeen reaktioseos laimennettiin ammoniumkloridin kyllästetyllä vesiliuoksella ja uutettiin sitten etyyliasetaatilla. Etyyliasetaattifraktio pestiin sitten vedellä ja kuivattiin vedettömällä natriumsulfaatilla. Liuotin poistettiin sitten haihduttamalla alennetussa paineessa ja tuloksena saatu jäännös puhdistettiin silikageelipylväskromatografisesti käyttämällä 30 %:sta t/t etyyliasetaattiheksaaniseosta eluenttina, jolloin saatiin 73 mg otsikkoyhdistettä kiinteänä aineena.

20

Ydinmagneettinen resonanssispektri (CDCl_3 , 270 MHz), δ ppm:

1,38 (6H, singletti);

25

2,05—2,40 (2H, multipletti);

2,68 (2H, dubletti, $J = 7,0$ Hz);

2,88 (2H, tripletti, $J = 7,0$ Hz);

3,75—3,85 (1H, multipletti);

3,95 (2H, singletti);

30

7,05—7,40 (4H, multipletti);

7,73 (1H, leveä singletti).

ESIMERKKI 81

2-(9-Bentsyyli-2,3,4,9-tetrahydrotiopyrano[2,3-b]indol-2-yyli)metyyli-4,4-dimetyyli-2-oksatsoliini

5

71 mg 2-(2,3,4,9-tetrahydrotiopyrano[2,3-b]indol-2-yyli)metyyli-4,4-dimetyyli-2-oksatsoliinia (valmistettu kuten kuvattiin esimerkissä 80) 1 ml:ssa dimetyyliformamidia lisättiin suspensioon, joka sisälsi 11 mg natriumhydridiä (55 % dispersio mineraaliöljyssä) 1 ml:ssa dimetyyliformamidia sekoittaen ja jäällä jäähdyttäen. Sekoittamista
 10 jatkettiin tässä lämpötilassa 30 minuuttia ja reaktioseokseen lisättiin 0,03 ml bentsyylibromidia sekoittaen ja jäällä jäähdyttäen. Sekoittamista jatkettiin vielä tunnin ajan. Tämän jälkeen reaktioseos laimennettiin vedellä ja uutettiin sitten etyyliasetaatilla. Etyyliasetaattifraktio pestiin sitten vedellä ja kuivattiin vedettömällä natriumsulfaattilla. Liuotin poistettiin sitten haihduttamalla alennetussa paineessa ja tuloksena saatu
 15 jäännös puhdistettiin silikageelipylväskromatografialla käyttämällä 20 %:sta t/t etyyliasetaattiseosta heksaanissa eluenttina, jolloin saatiin 71 mg otsikkoyhdistettä öljynä.

Ydinmagneettinen resonanssispektri (CDCl_3 , 270 MHz), δ ppm:

20

1,28 (6H, singletti);
 2,05—2,40 (2H, multipletti);
 2,68 (2h, dubletti, $J = 7,0$ Hz);
 2,94 (2h, tripletti, $J = 7,0$ Hz);
 3,75—3,85 (1H, multipletti);

25

3,93 (2H, singletti);
 5,19 (2H, singletti);
 7,05—7,45 (9H, multipletti).

ESIMERKKI 82

Etyyli-2-(9-bentsyyli-2,3,4,9-tetrahydrotiopyrano[2,3-b]indol-2-yyli)asetatti

5 60 mg 2-(9-bentsyyli-2,3,4,9-tetrahydrotiopyrano[2,3-b]indol-2-yyli)metyyli-4,4-dimetyyli-2-oksatsoliinia (valmistettu kuten kuvattiin esimerkissä 81) liuotettiin 5 %:seen t/t rikkihappoon etanolissa ja seosta refluksoitiin kuusi tuntia. Tämän jälkeen reaktioseos neutraloitiin lisäämällä natriumvetykarbonaatin kyllästettyä vesiliuosta ja uutettiin sitten etyyliasetaatilla. Etyyliasetaattifraktio pestiin sitten 10 vedellä ja kuivattiin vedettömällä natriumsulfaatilla. Liuotin poistettiin sitten haihduttamalla alennetussa paineessa ja tuloksena saatu jäännös puhdistettiin silikageelipylväskromatografialla käyttämällä 20 %:sta t/t etyyliasetaattiseosta heksaanissa eluenttina, jolloin saatiin 46 mg otsikkoyhdistettä öljynä.

15 Ydinmagneettinen resonanssispektri (CDCl_3 , 270 MHz), δ ppm:

1,25 (3h, tripletti, $J = 7,0$ Hz);

2,05—2,35 (2H, multipletti);

2,65—2,80 (2H, multipletti);

2,80—2,95 (2H, multipletti);

20 3,80—3,90 (1H, multipletti);

4,16 (2H, kvartetti, $J = 7,0$ Hz);

5,20 (2H, singletti);

7,05—7,45 (9H, multipletti).

25

ESIMERKKI 83

2-(9-Bentsyyli-2,3,4,9-tetrahydrotiopyrano[2,3-b]indol-2-yyli)etikkahappo

0,5 ml 3 %:sta p/t kaliumhydroksidin vesiliuosta lisättiin seokseen, joka sisälsi 30 44 mg etyyli-2-(9-bentsyyli-2,3,4,9-tetrahydrotiopyrano[2,3-b]indol-2-yyli)asetattia (valmistettu kuten kuvattiin esimerkissä 82) 2 ml:ssa etanolia. Reaktioseosta sekoitettiin sitten huoneen lämpötilassa kaksi tuntia. Tämän jälkeen reaktioseos tehtiin

happamaksi lisäämällä 3 %:sta p/t kloorivetyhapon vesiliuosta ja uutettiin etyyliasetaatilla. Etyyliasetaatifraktio pestiin sitten vedellä ja kuivattiin vedettömällä natriumsulfaatilla. Sitten liuotin poistettiin haihduttamalla alennetussa paineessa ja tuloksena saatu jäännös uudelleenkiteytettiin heksaanista ja etyyliasetaatista, jolloin
 5 saatiin 37 mg otsikkoyhdistettä kiiteänä aineena, jonka yhdisteen sulamispiste oli 164—167 °C.

Ydinmagneettinen resonanssispektri (CDCl_3 , 270 MHz), δ ppm:
 2,18—2,40 (2H, multipletti);
 10 2,70—2,85 (2H, multipletti);
 2,85—3,05 (2H, multipletti);
 3,80—3,90 (1H, multipletti);
 5,20 (2H, singletti);
 7,05—7,50 (9H, multipletti).

15

ESIMERKKI 84

(1) 0,015 ml etyylikloroformaattia lisättiin seokseen, joka sisälsi 45 mg 2-(9-bentsyyli-2,3,4,9-tetrahydroitiopyrano[2,3-b]indol-2-yyli)etikkahappoa (valmistettu kuten
 20 kuvattiin esimerkissä 83) ja 0,02 ml trietyyliamiinia 2 ml:ssa tetrahydrofuraania, sekoittaen ja jäällä jäähdyttäen ja sekoittamista jatkettiin 15 minuuttia. Tämän jälkeen methanoli ammoniakkiin ylimäärä lisättiin reaktioseokseen, jota sitten sekoitettiin vielä 15 minuuttia. Tämän jälkeen tuloksena saatu seos laimennettiin vedellä ja uutettiin etyyliasetaatilla. Etyyliasetaatifraktio pestiin sitten vedellä ja kuivattiin vedettömällä
 25 natriumsulfaatilla. Liuotin poistettiin sitten haihduttamalla alennetussa paineessa, jolloin saatiin 21 mg amidia kiiteänä aineena.

Ydinmagneettinen resonanssispektri (CDCl_3 , 270 MHz), δ ppm:
 2,05—2,35 (2H, multipletti);
 30 2,55 (2H, dubletti, $J = 7,0$ Hz);
 2,80—3,00 (2H, multipletti);
 3,85—3,95 (1H, multipletti);

5,19 (2h, singletti);
 5,42 (1H, leveä singletti);
 ,67 (1H, leveä singletti);
 7,05—7,45 (9H, multipletti).

5

(b) 0,017 ml trifluorietikkahappoanhydridiä lisättiin seokseen, joka sisälsi 20 mg yhdistettä, joka oli valmistettu kohdassa (a) ja 0,02 ml pyridiiniä 1 ml:ssa dikloorimetaania sekoittaen ja jäällä jäähdyttäen ja sekoittamista jatkettiin 30 minuuttia jäällä jäähdyttäen. Tämän jälkeen reaktioseos laimennettiin vedellä ja uutettiin etyyliasetaatilla. Etyyliasetaattifraktio pestiin sitten 3 %:lla p/t kloorivetyhapon vesiliuoksella, natriumvetykarbonaatin kyllästetyllä vesiliuoksella ja sitten vedellä tässä järjestyksessä, ennen kuin se kuivattiin vedettömällä natriumsulfaatilla. Liuotin poistettiin sitten haihduttamalla alennetussa paineessa, jolloin saatiin 20 mg nitriliä öljynä.

15 Ydinmagneettinen resonanssispektri (CDCl_3 , 270 MHz), δ ppm:

2,20—2,40 (2H, multipletti);
 2,75 (2H, dubletti, $J = 7,0$ Hz);
 2,80—3,05 (2H, multipletti);
 3,60—3,70 (1H, multipletti);

20 5,18 (2H, singletti);

7,05—7,45 (9H, multipletti).

(c) 30 mg natriumatsidia ja 30 mg ammoniumkloridia lisättiin seokseen, joka sisälsi 20 mg yhdistettä, joka oli valmistettu kohdassa (b) 2 ml:ssa dimetyyliformamidia.

25 Reaktioseosta sekoitettiin lämpötilassa 130 °C 12 tuntia. Tämän jälkeen reaktioseos tehtiin happamaksi lisäämällä 3 %:sta p/t kloorivetyhapon vesiliuosta. Seos uutettiin sitten etyyliasetaatilla ja etyyliasetaattifraktio pestiin vedellä ja kuivattiin vedettömällä natriumsulfaatilla. Liuotin poistettiin sitten haihduttamalla alennetussa paineessa ja tuloksena saatu jäännös puhdistettiin silikageelipylväskromatografialla käyttämällä etyyliasetaattia eluenttina, jolloin saatiin 14 mg otsikkoyhdistettä kiinteänä aineena, jonka yhdisteen sulamispiste oli 160—165 °C.

30

Ydinmagneettinen resonanssispektri (CDCl_3 , 270 MHz), δ ppm:

2,10—2,35 (2H, multipletti);

2,85—3,00 (2H, multipletti);

3,15—3,35 (2H, multipletti);

5 3,70—3,80 (1H, multipletti);

5,20 (2H, singletti);

7,00—7,45 (10H, multipletti).

ESIMERKKI 85

10

Difenyylimetyyli-2-(9-bentsyyli-2,3,4,9-tetrahydrotiopyrano[2,3-b]indol-2-yyli)asetaat

15 Difenyylidiatsometaanin ylimäärä lisättiin seokseen, joka sisälsi 100 mg 2-(9-bentsyyli-2,3,4,9-tetrahydrotiopyrano[2,3-b]indol-2-yyli)etikkahappoa (valmistettukuten kuvattiin esimerkissä 83) 5 ml:ssa etyyliasetaattia sekoittaen huoneen lämpötilassa ja sekoittamista jatkettiin tässä lämpötilassa yön yli. Tämän jälkeen liuotin poistettiin haihduttamalla alennetussa paineessa ja tuloksena saatu jäännös puhdistettiin silika-

20 geelipylväskromatografialla käyttämällä 6 % t/t etyyliasetaattia heksaanissa eluenttina, jolloin saatiin 139 mg otsikkoyhdistettä öljynä.

Ydinmagneettinen resonanssispektri (CDCl_3 , 270 MHz), δ ppm:

2,00—2,30 (2H, multipletti);

2,70—3,00 (4H, multipletti);

25 3,80—3,90 (1H, multipletti);

5,15 (2H, singletti);

6,92 (1H, singletti);

7,00—7,50 (19H, multipletti).

30

ESIMERKKI 86

2-(9-Bentsyyli-1-oksi-2,3,4,9-tetrahydrotiopyrano[2,3-b]indol-2-yyli)etikkahappo

- 5 40 mg m-klooriperbentsoehappoa lisättiin seokseen, joka sisälsi 100 mg difenyylime-
tyyli-2-(9-bentsyyli-2,3,4,9-tetrahydrotiopyrano[2,3-b]indol-2-yyli)asetaatia (valmis-
tettu kuten kuvattiin esimerkissä 85) 5 ml:ssa dikloorimetaania sekoittaen ja jäällä
jäähdyttäen ja sekoittamista jatkettiin 30 minuuttia. Tämän jälkeen reaktioseos
laimennettiin dikloorimetaanilla ja pestiin sitten ensin natriumvetykarbonaatin
10 kyllästetyllä vesiliuoksella ja sitten vedellä ennen kuivaamista vedettömällä natrium-
sulfaatilla. Liuotin poistettiin sitten haihduttamalla alennetussa paineessa. 2,5 ml
anisolia ja 2,5 ml trifluorietikkahappoa lisättiin 101 mg:aan tuloksena saatua jäännös-
tä sekoittaen ja jäällä jäähdyttäen ja sekoittamista jatkettiin 15 minuuttia. Tämän
jälkeen reaktioseos laimennettiin vedellä ja uutettiin etyyliasetaatilla. Etyyliasetaatti-
15 fraktio pestiin sitten vedellä ja kuivattiin vedettömällä natriumsulfaatilla. Liuotin
poistettiin sitten haihduttamalla alennetussa paineessa ja tuloksena saatu jäännös
puhdistettiin silikageelipylväskromatografialla käyttämällä etyyliasetaattia eluenttina,
jolloin saatiin 38 mg otsikkoyhdistettä jauheena.

- 20 Ydinmagneettinen resonanssispektri (CDCl_3 , 270 MHz), δ ppm:
2,30—2,70 (2H, multipletti);
3,05—3,15 (2H, multipletti);
3,20—3,35 (2H, multipletti);
4,05—4,15 (1H, multipletti);
25 5,55 (2H, singletti);
7,05—7,60 (9H, multipletti).

ESIMERKKI 87

2-(9-Bentsyyli-1,1-dioksi-2,3,4,9-tetrahydrotiopyrano[2,3-b]indol-2-yyli)etikka-
happo

5

40 mg m-klooriperbentsoehappoa lisättiin liuokseen, joka sisälsi 50 mg difenyylime-
tyyli-2-(9-bentsyyli-2,3,4,9-tetrahydrotiopyrano[2,3-b]indol-2-yyli)asetaatia
(valmistettu kuten kuvattiin esimerkissä 85) 5 ml:ssa dikloorimetaania sekoittaen ja
jäällä jäähdyttäen ja sekoittamista jatkettiin huoneen lämpötilassa yhden tunnin ajan.

- 10 Tämän jälkeen reaktioseos laimennettiin dikloorimetaanilla ja pestiin sitten ensin
natriumvetykarbonaatin kyllästetyllä vesiliuoksella ja sitten vedellä ennen vedettömäl-
lä natriumsulfaatilla kuivaamista. Liuotin poistettiin sitten haihduttamalla alennetussa
paineessa. 1 ml anisolia ja 1 ml trifluoretikkahappoa lisättiin 48 mg:aan tuloksena
saatua jäännöstä sekoittaen ja jäällä jäähdyttäen ja sekoittamista jatkettiin 30 minuut-
15 tia. Tämän jälkeen reaktioseos laimennettiin vedellä ja uutettiin etyyliasetaatilla.
Etyyliasetaattifraktio pestiin sitten vedellä ja kuivattiin vedettömällä natriumsulfaatil-
la. Liuotin poistettiin sitten haihduttamalla alennetussa paineessa ja tuloksena saatu
jäännös puhdistettiin silikageelipylväskromatografialla käyttämällä etyyliasetaattia
eluenttina, jolloin saatiin 22 mg otsikkoyhdistettä jauheena.

20

Ydinmagneettinen resonanssispektri (CDCl_3 , 270 MHz), δ ppm:

2,40—2,80 (2H, multipletti);

3,05—3,15 (2H, multipletti);

3,20—3,35 (2H, multipletti);

- 25 4,10—4,20 (1H, multipletti);

5,55 (2H, singletti);

7,05—7,60 (9H, multipletti).

ESIMERKKI 88**1-Bentsyyli-4-syanoindoli**

- 5 Seurattaessa esimerkissä 65 kuvattua menettelytapaa ja siinä kuvattuja lähtöaineiden suhteellisia määriä käyttäen, mutta käyttäen 4-syanoindolia lähtöaineena, saatiin otsikkoyhdiste 94 %:n saannolla.

Ydinmagneettinen resonanssispektri (CDCl_3 , 270 MHz), δ ppm:

- 10 5,37 (2H, singletti);
6,77 (1H, dubletti, $J = 3,4$ Hz);
7,05—7,50 (9H, multipletti).

ESIMERKKI 89

15

4-Asetyyli-1-bentsyyli-indoli

3,3 ml 2 M metyyylimagnesiumjodiliuosta dietyylieetterissä lisättiin seokseen, joka sisälsi 1,00 g 1-bentsyyli-4-syanoindolia (valmistettu kuten kuvattiin esimerkissä 88)

- 20 50 ml:ssa tetrahydrofuraania jäällä jäähdyttäen ja reaktioseosta sekoitettiin yhden tunnin ajan. Tämän jälkeen natriumkloridin kyllästettyä vesiliuosta lisättiin reaktioseokseen. Vesikerros uutettiin dietyylieetterillä ja tuloksena saatu orgaaninen fraktio pestiin vedellä, kuivattiin vedettömällä magnesiumsulfaatilla ja väkevöitiin haihduttamalla alennetussa paineessa. Tuloksena saatu jäännös käsiteltiin pylväskromatografisesti käyttämällä 50 g silikageeliä ja heksaanin ja etyyliasetaatin 4:1 t/t
- 25 seosta eluenttina, jolloin saatiin 1,00 g otsikkoyhdistettä öljynä.

Ydinmagneettinen resonanssispektri (CDCl_3 , 270 MHz), δ ppm:

- 30 2,57 (3H, singletti);
5,45 (2H, singletti);
7,00—7,50 (10H, multipletti).

ESIMERKKI 90**(1-Bentsyyli-indol-4-yyli)tioasetomorfolidi**

- 5 Seurattaessa esimerkissä 38 kuvattua menettelytapaa ja siinä kuvattuja lähtöaineiden suhteellisia määriä käyttäen, mutta käyttäen esimerkissä 89 saatua 4-asetyyli-1-bentsyyli-indolia lähtöaineena, saatiin otsikkoyhdiste öljynä 53 %:n saannolla.

Ydinmagneettinen resonanssispektri (CDCl_3 , 270 MHz), δ ppm:

- 10 3,29 (2H, tripletti, $J = 5,2$ Hz);
 3,56 (2H, tripletti, $J = 5,2$ Hz);
 3,76 (2H, tripletti, $J = 5,2$ Hz);
 4,41 (2H, tripletti, $J = 5,2$ Hz);
 4,63 (2H, singletti);
 15 5,33 (2H, singletti);
 6,60 (1H, dubletti, $J = 3,2$ Hz);
 7,00—7,35 (9H, multiplletti).

ESIMERKKI 91

20

(1-Bentsyyli-indol-4-yyli)etikkahappo

- Seurattaessa esimerkissä 39 kuvattua menettelytapaa ja siinä kuvattuja lähtöaineiden suhteellisia määriä käyttäen, mutta käyttäen esimerkissä 90 saatua (1-bentsyyli-indol-
 25 4-yyli)tioasetomorfolidia lähtöaineena, saatiin otsikkoyhdiste 42 %:n saannolla, jonka yhdisteen sulamispiste oli 138—140 °C.

Ydinmagneettinen resonanssispektri (CDCl_3 , 270 MHz), δ ppm:

- 30 3,93 (2H, singletti);
 5,31 (2H, singletti);
 6,59 (1H, dubletti, $J = 3,4$ Hz);
 7,00—7,35 (9H, multiplletti).

ESIMERKKI 92

5-(1-Bentsyyli-indol-4-yyli)metyyli-1H-tetratsoli

- 5 Seurattaessa esimerkissä 84 kuvattua menettelytapaa ja siinä kuvattuja lähtöaineiden suhteellisia määriä käyttäen, mutta käyttäen esimerkissä 91 saatua (1-bentsyyli-indol-4-yyli)etikkahappoa lähtöaineena, saatiin 12 mg otsikkoyhdistettä värittömänä kiinteänä aineena, jonka sulamispiste oli 201—205 °C (hajoaa).
- 10 Ydinmagneettinen resonanssispektri (CDCl_3 ja tetradeuteroitu metanoli, 270 MHz), δ ppm:
- 4,57 (2H, singletti);
- 5,33 (2H, singletti);
- 6,47 (1H, dubletti, $J = 3,2$ Hz);
- 15 7,00—7,55 (9H, multipletti).

ESIMERKKI 93

5-(1-Bentsyyli-indol-4-yyli)-1H-tetratsoli

- 20 Seurattaessa esimerkissä 77 kuvattua menettelytapaa ja siinä kuvattuja lähtöaineiden suhteellisia määriä käyttäen, mutta käyttäen esimerkissä 88 saatua 1-bentsyyli-4-syanoindolia lähtöaineena, saatiin otsikkoyhdiste 84 %:n saannolla, jonka yhdisteen sulamispiste oli 224—228 °C (hajoaa).
- 25 Ydinmagneettinen resonanssispektri (CDCl_3 ja tetradeuteroitu metanoli, 270 MHz), δ ppm:
- 5,41 (2H, singletti);
- 7,00—7,55 (10H, multipletti).

30

ESIMERKKI 94**N-Metaanisulfonyyli-(9-bentsyylikarbatsol-2-yyli)asetamidi**

- 5 0,055 ml (0,63 mmoolia) oksalyylikloridia lisättiin jäällä jäähdyttäen seokseen, joka sisälsi 100 mg (0,32 mmoolia) (9-bentsyylikarbatsol-2-yyli)etikkahappoa (valmistettu kuten kuvattiin esimerkissä 42) 3 ml:ssa metyleenikloridia ja koko seosta sekoitettiin 30 minuuttia huoneen lämpötilassa. Tämän jälkeen liuotin poistettiin haihduttamalla alennetussa paineessa. 5 ml metyleenikloridia, 0,08 ml (0,99 mmoolia) pyridiiniä ja
- 10 60 mg (0,63 mmoolia) metaanisulfonamidia lisättiin näin saatuun jäännökseen jäällä jäähdyttäen. Reaktioseosta sekoitettiin sitten 12 tuntia huoneen lämpötilassa. Sen jälkeen kun reaktion on annettu mennä loppuun lisättiin vettä reaktioseokseen, joka uutettiin sitten etyyliasetaatilla. Orgaaninen fraktio pestiin sitten vedellä ja kuivattiin vedettömällä natriumsulfaatilla ja liuotin poistettiin haihduttamalla alennetussa
- 15 paineessa. Jäännös puhdistettiin silikageelipylväskromatografisesti käyttämällä 30 g silikageeliä ja 5 %:a t/t metanoliliuosta etyyliasetaatissa eluentina, jolloin saatiin 46 mg otsikkoyhdistettä amorfisena kiinteänä aineena.

Ydinmagneettinen resonanssispektri (CDCl_3 , 270 MHz), δ ppm:

- 20 3,01 (3H, singletti);
 3,83 (2H, singletti);
 5,51 (2H, singletti);
 7,10—7,95 (12H, multipletti).

ESIMERKKI 95**N-Metaanisulfonyyli-(9-bentsyyli-1-metyylikarbatsol-2-yyli)formamidi**

- Seurattaessa esimerkissä 94 kuvattua menettelytapaa ja siinä kuvattuja lähtöaineiden
- 30 suhteellisia määriä käyttäen, mutta käyttäen esimerkissä 29 saatua (9-bentsyyli-1-metyylikarbatsol-2-yyli)karboksyylihappoa lähtöaineena, saatiin otsikkoyhdiste 44 %:n saannolla amorfisena kiinteänä aineena.

Ydinmagneettinen resonanssispektri (CDCl_3 , 270 MHz), δ ppm:

- 2,85 (3H, singletti);
- 3,03 (3H, singletti);
- 5,72 (2H, singletti);
- 5 7,10—7,65 (10H, multiplletti);
- 8,10 (1H, dubletti, $J = 7,0$ Hz).

ESIMERKKI 96

10 N-Asetyyli-(9-bentsyyli-1-metyylikarbatsol-2-yyli)metaanisulfonamidi

- a) Liuos, joka sisälsi 400 mg (1,21 mmoolia) etyyli-(9-bentsyyli-1-metyylikarbatsol-2-yyli)karboksylaattia (valmistettu kuten kuvattiin esimerkissä 28), 10 ml:ssa tetrahydrofuraania lisättiin jäällä jäähdyttäen suspensioon, joka sisälsi 92 mg (2,42 mmoolia) litiumaluminiumhydridiä 10 ml:ssa tetrahydrofuraania ja tuloksena saatua seosta sekoitettiin 30 minuuttia. Tämän jälkeen 0,4 ml 4 %:sta p/t vesipitoista natriumhydroksidia lisättiin reaktioseokseen. Saostunut aines suodatettiin pois ja suodos väkevöitiin haihduttamalla alennetussa paineessa, jolloin saatiin 320 mg (1,11 mmoolia) alkoholia öljynä.

- 20 b) 350 mg (1,68 mmoolia) fosforipentakloridia lisättiin jäällä jäähdyttäen liuokseen, joka sisälsi 320 mg yhdistettä, joka saatiin kohdassa a) ja 0,18 ml (2,23 mmoolia) pyridiiniä 15 ml:ssa dikloorimetaania. Reaktioseosta sekoitettiin 30 minuuttia. Tämän jälkeen lisättiin vettä ja vesikerros uutettiin dietyylieetterillä. Orgaaninen fraktio
- 25 pestiin sitten vedellä, kuivattiin vedettömällä natriumsulfaatilla ja väkevöitiin haihduttamalla alennetussa paineessa, jolloin saatiin kloridia öljynä.

- c) Kaikki yhdiste, joka saatiin edellä olevassa kohdassa b) ja 140 mg (1,11 mmoolia) natriumsulfiittia, lisättiin seokseen, joka sisälsi 5 ml vettä ja 2 ml dimetyylisulfoksidia ja tuloksena saatu seos kuumennettiin lämpötilaan 130°C ja ylläpidettiin tässä lämpötilassa 14 tuntia. Liuottimet poistettiin haihduttamalla alennetussa

paineessa, jäännös uutettiin metanolilla ja suodos väkevöitiin, jolloin saatiin sulfonihapon natriumsuola amorfisena kiinteänä aineena.

- d) 450 mg (2,16 mmoolia) fosforipentakloridia ja yksi pisara POCl_3 :a lisättiin jauhettuun yhdisteeseen, joka saatiin edellä olevassa kohdassa c) ja seosta kuumentettiin lämpötilassa $70\text{ }^\circ\text{C}$ kaksi tuntia. Tämän jälkeen suuri ylimäärä väkevöityä, vesipitoista ammoniakkia lisättiin jäällä jäähdyttäen reaktioseokseen. Koko seosta sekoitettiin sitten yön yli huoneen lämpötilassa. Reaktioseos uutettiin metyleenikloridilla ja orgaaninen fraktio pestiin vedellä ja kuivattiin vedettömällä natriumsulfaattilla.
- 10 Liuotin poistettiin sitten haihduttamalla alennetussa paineessa ja jäännös puhdistettiin silikageelipylväskromatografialla käyttämällä 30 g silikageeliä ja 10 %:sta t/t metanoliliuosta etyyliasetaatissa eluenttina, jolloin saatiin 98 mg sulfonamidia amorfisena kiinteänä aineena.
- 15 Ydinmagneettinen resonanssispektri (CDCl_3 ja tetradeuteroitu metanoli, 270 MHz), δ ppm:
- 2,90 (3H, singletti);
- 3,87 (2H, singletti);
- 5,51 (2H, singletti);
- 20 7,10—7,85 (11H, multiplletti).
- e) 0,04 ml (0,56 mmoolia) asetyylikloridia lisättiin liuokseen, joka sisälsi 96 mg (0,27 mmoolia) sulfonamidia, joka saatiin edellä olevassa kohdassa d) seoksessa, joka sisälsi 0,15 ml (1,85 mmoolia) pyridiiniä ja 2 ml metyleenikloridia ja koko seosta sekoitettiin yön yli huoneen lämpötilassa. Sen jälkeen kun reaktion oli annettu mennä loppuun vettä lisättiin reaktioseokseen, joka sitten uutettiin etyyliasetaatilla. Uute pestiin vedellä ja kuivattiin vedettömän natriumsulfaatin avulla ja sitten liuotin poistettiin haihduttamalla alennetussa paineessa. Jäännös puhdistettiin silikageelipylväskromatografialla käyttämällä 10 g silikageeliä ja etyyliasetaattia eluenttina, jolloin
- 30 saatiin 12 mg otsikkoyhdistettä amorfisena kiinteänä aineena.

Ydinmagneettinen resonanssispektri (CDCl_3 , 270 MHz), δ ppm:

- 2,48 (3H, singletti);
- 3,08 (3H, singletti);
- 3,84 (2H, singletti);
- 5 5,51 (2H, singletti);
- 7,10—7,85 (11H, multipletti).

ESIMERKKI 97

10 5-[(9-Bentsyyli-4-metyyli-1-metyyllitiokarbatsol)-2-yylimetyyli]-1H-tetratsoli

Otsikkoyhdiste valmistettiin seuraamalla esimerkeissä 75—77 kuvattua menettelytapaa, mutta alkaen 9-bentsyyli-4-metyyllitiokarbatsol-2-etikkahapolla. Otsikkoyhdiste saatiin amorfisena kiinteänä aineena.

15

Ydinmagneettinen resonanssispektri (CDCl_3 , 270 MHz), δ ppm:

- 1,91 (3H, singletti);
- 2,87 (3H, singletti);
- 4,76 (2H, singletti);
- 20 6,34 (2H, dubletti, $J = 17$ Hz);
- 6,9—7,0 (2H, multipletti);
- 7,08 (1H, singletti);
- 7,2—7,5 (6H, multipletti);
- 8,21 (1H, dubletti, $J = 8$ Hz).

25

ESIMERKKI 98

Metyyli-4-(indol-1-yyli)metyyllibentsoaatti

- 30 Seurattaessa esimerkissä 65 kuvattua menettelytapaa ja siinä kuvattuja lähtöaineiden suhteellisia määriä käyttäen, mutta käyttäen 4-(bromimetyyli)bentsoaattia lähtöaineena, saatiin otsikkoyhdiste kiinteänä aineena.

Ydinmagneettinen resonanssispektri (CDCl_3 , 270 MHz), δ ppm:

3,88 (3H, singletti);

5,37 (2H, singletti);

6,57 (1H, dubletti, $J = 3,2$ Hz);

5 7,10—7,30 (7H, multipletti);

7,68 (1H, dubletti, $J = 6,2$ Hz);

8,05 (2H, dubletti, $J = 8,2$ Hz).

ESIMERKKI 99

10

4-(Indol-1-yyli)metyyllibentsoehappo

Seurattaessa esimerkissä 83 kuvattua menettelytapaa ja siinä kuvattuja lähtöaineiden suhteellisia määriä käyttäen, mutta käyttäen metyyli-4-(indol-1-yyli)metyyllibentsoat-
15 tia lähtöaineena, saatiin otsikkoyhdiste kiinteänä aineena, jonka yhdisteen sulamispiste oli 163—165 °C.

Ydinmagneettinen resonanssispektri (CDCl_3 , 270 MHz), δ ppm:

5,41 (2H, singletti);

20 6,60 (1H, dubletti, $J = 3,3$ Hz);

7,05—7,30 (6H, multipletti);

7,68 (1H, dubletti, $J = 6,2$ Hz);

8,03 (2H, dubletti, $J = 8,2$ Hz).

25

ESIMERKKI 100

5-[4-(Indol-1-yyli)metyyli]fenyyli-1H-tetratsoli

Seurattaessa esimerkeissä 75—77 kuvattua menettelytapaa ja siinä kuvattuja lähtöai-
30 neiden suhteellisia määriä käyttäen, mutta käyttäen 4-(indol-1-yyli)metyyllibentsoehappoa lähtöaineena, saatiin otsikkoyhdiste kiinteänä aineena, jonka yhdisteen sulamispiste oli 181—184 °C (hajoaa).

Ydinmagneettinen resonanssispektri (CDCl_3 ja tetradeuteroitu metanoli, 270 MHz), δ ppm:

- 5,40 (2H, singletti);
 6,59 (1H, dubletti, $J = 3,2$ Hz);
 5 7,05—7,30 (6H, multiplletti);
 7,68 (1H, dubletti, $J = 6,2$ Hz);
 7,98 (2H, dubletti, $J = 8,2$ Hz).

ESIMERKKI 101

10

1-(4-Fenyylibentsyyli)-4-cyanoindoli

- Seurattaessa esimerkissä 65 kuvattua menettelytapaa ja siinä kuvattuja lähtöaineiden suhteellisia määriä käyttäen, mutta käyttäen 4-syanoindolia ja 4-fenyylibentsyylikloridia lähtöaineina, saatiin otsikkoyhdiste kiinteänä aineena.

- Ydinmagneettinen resonanssispektri (CDCl_3 , 270 MHz), δ ppm:
 5,40 (2H, singletti);
 6,78 (1H, dubletti, $J = 3,0$ Hz);
 20 7,10—7,60 (13H, multiplletti).

ESIMERKKI 102

2-[1-(4-Fenyylibentsyyli)indol-4-yyli]etikkahappo

25

- Seurattaessa esimerkeissä 89, 90 ja 91 kuvattuja menettelytapoja ja niissä kuvattuja lähtöaineiden suhteellisia määriä käyttäen, mutta käyttäen 1-(4-fenyylibentsyyli)-4-syanoindolia lähtöaineena, saatiin otsikkoyhdiste kiinteänä aineena, jonka sulamispiste oli 159—160 °C.

30

Ydinmagneettinen resonanssispektri (CDCl_3 , 270 MHz), δ ppm:
 3,94 (2H, singletti);

5,36 (2H, singletti);
 6,62 (1H, dubletti, $J = 3,2$ Hz);
 7,04 (1H, dubletti, $J = 7,1$ Hz);
 7,10—7,60 (12H, multipletti).

5

ESIMERKKI 103

**2-(9-Bentsyyli-4-metyyli-2,3,4,9-tetrahydrothiopyrano[2,3-b]indol-2-yyli)etikkahap-
 po**

10

Seurattaessa esimerkeissä 78, 79, 80, 81, 82 ja 83 kuvattuja menettelytapoja ja niissä kuvattuja lähtöaineiden suhteellisia määriä käyttäen, mutta käyttäen 3-tert-butyylidifenyylisilyylioksi-1-butanolia lähtöaineena, saatiin otsikkoyhdiste kiinteänä aineena, jonka sulamispiste oli 158—162 °C.

15

Ydinmagneettinen resonanssispektri (CDCl_3 , 270 MHz), δ ppm:

1,44 (3H, dubletti, $J = 6,8$ Hz);
 2,10—2,20 (2H, multipletti);
 2,76 (2H, dubletti, $J = 7,0$ Hz);
 3,25—3,40 (1H, multipletti);
 3,80—3,95 (1H, multipletti);
 5,20 (2H, singletti);
 7,05—7,60 (9H, multipletti).

20

25

ESIMERKKI 104

**5-(9-Bentsyyli-4-metyyli-2,3,4,9-tetrahydrothiopyrano[2,3-b]indol-2-yyli)metyyli-
 1H-tetratsoli**

30

Seurattaessa esimerkissä 84 kuvattua menettelytapaa ja siinä kuvattuja lähtöaineiden suhteellisia määriä käyttäen, mutta käyttäen 2-(9-bentsyyli-4-metyyli-2,3,4,9-tetra-

hydrotiopyrano[2,3-b]indol-2-yyli)etikkahappoa lähtöaineena, saatiin otsikkoyhdiste kiinteänä aineena, jonka sulamispiste oli 176—178 °C.

Ydinmagneettinen resonanssispektri (CDCl_3 ja tetradeuteroitu metanoli, 270 MHz),

- 5 δ ppm:
- 1,41 (3H, dubletti, $J = 6,9$ Hz);
- 2,03—2,25 (2H, multipletti);
- 3,25—3,45 (3H, multipletti);
- 3,90—4,05 (1H, multipletti);
- 10 5,18 (2H, singletti);
- 7,05—7,60 (9H, multipletti).

ESIMERKKI 105

15 1-Bentsyyli-2,3-dimetyyli-6-asetyyli-indoli

Seurattaessa esimerkeissä 40 ja 65 kuvattuja menettelytapoja ja niissä kuvattuja lähtöaineiden suhteellisia määriä käyttäen, mutta käyttäen 2,3-dimetyyli-indolia lähtöaineena, saatiin otsikkoyhdiste kiinteänä aineena.

- 20 Ydinmagneettinen resonanssispektri (CDCl_3 , 270 MHz), δ ppm:
- 2,30 (6H, singletti);
- 2,62 (3H, singletti);
- 5,37 (2H, singletti);
- 25 6,95 (1H, dubletti, $J = 2,0$ Hz);
- 7,20—7,30 (4H, multipletti);
- 7,53 (1H, dubletti, $J = 8,4$ Hz);
- 7,71 (1H, dubletti, $J = 8,4$ Hz);
- 7,92 (1H, singletti).

30

ESIMERKKI 106**2-(1-Bentsyyli-2,3-dimetyyli-indol-6-yyli)etikkahappo**

- 5 Seurattaessa esimerkeissä 89, 90 ja 91 kuvattuja menettelytapoja ja niissä kuvattuja lähtöaineiden suhteellisia määriä käyttäen, mutta käyttäen 1-bentsyyli-2,3-dimetyyli-6-asetyyli-indolia lähtöaineena, saatiin otsikkoyhdiste kiinteänä aineena, jonka yhdisteen sulamispiste oli 137 °C (hajoaa).
- 10 Ydinmagneettinen resonanssispektri (CDCl_3 , 270 MHz), δ ppm:
 2,25 (6H, singletti);
 3,69 (2H, singletti);
 5,27 (2H, singletti);
 6,90—7,50 (8H, multiplatti).

15

ESIMERKKI 107**5-(1-Bentsyyli-2,3-dimetyyli-indol-6-yyli)metyyli-1H-tetratsoli**

- 20 Seurattaessa esimerkeissä 75, 76 ja 77 kuvattuja menettelytapoja ja niissä kuvattuja lähtöaineiden suhteellisia määriä käyttäen, mutta käyttäen (1-bentsyyli-2,3-dimetyyli-indol-6-yyli)etikkahappoa lähtöaineena, saatiin otsikkoyhdiste kiinteänä aineena, jonka yhdisteen sulamispiste oli 160—163 °C (hajoaa).
- 25 Ydinmagneettinen resonanssispektri (CDCl_3 ja tetradeuteroitu metanoli, 270 MHz), δ ppm:
 2,26 (3H, singletti);
 2,27 (3H, singletti);
 4,33 (2H, singletti);
 30 5,26 (2H, singletti);
 6,90—7,30 (7H, multiplatti);
 7,46 (1H, dubletti, $J = 8,0$ Hz).

ESIMERKKI 108**5-(9-Bentsyylikarbatsol-2-yyli)metyyli-1H-tetratsoli**

- 5 Seurattaessa esimerkeissä 75, 76 ja 77 kuvattuja menettelytapoja ja niissä kuvattuja lähtöaineiden suhteellisia määriä käyttäen, mutta käyttäen 2-(9-bentsyylikarbatsol-2-yyli)etikkahappoa lähtöaineena, saatiin otsikkoyhdiste kiinteänä aineena, jonka yhdisteen sulamispiste oli 175—184 °C (hajoaa).
- 10 Ydinmagneettinen resonanssispektri (CDCl_3 ja tetradeuteroitu metanoli, 270 MHz), δ ppm:
 4,44 (2H, singletti);
 5,50 (2H, singletti);
 7,05—7,45 (10H, multiplletti);
 15 8,08 (2H, triplletti, $J = 7,8$ Hz).

ESIMERKKI 109**Dietyyli-(9-bentsyyli-1,2,3,4-tetrahydrokarbatsol-2-yyli)malonaatti**

20

Seurattaessa esimerkissä 48 kuvattua menettelytapaa ja siinä kuvattuja lähtöaineiden suhteellisia määriä käyttäen, mutta käyttäen N,N-bentsyylifenyylidihydrasiinia ja dietyyli-3-oksosykloheksyylimalonaattia lähtöaineina.

25

ESIMERKKI 110**(9-Bentsyyli-1,2,3,4-tetrahydrokarbatsol-2-yyli)malonihappo**

30

Otsikkoyhdiste saatiin seuraamalla esimerkissä 26 kuvattua menettelytapaa ja siinä kuvattuja lähtöaineiden suhteellisia määriä käyttäen, mutta käyttäen dietyyli-(9-bentsyyli-1,2,3,4-tetrahydrokarbatsol-2-yyli)malonaattia lähtöaineena.

Ydinmagneettinen resonanssispektri (CDCl_3 , 270 MHz), δ ppm:

1,6—1,9 (1H, multipletti);

2,1—2,4 (1H, multipletti);

2,5—3,0 (5H, multipletti);

5 3,39 (1H, dubletti, $J = 8,4$ Hz);

5,23 (2H, singletti);

6,9—7,6 (9H, multipletti).

ESIMERKKI 111

10

(9-Bentsyyli-1,2,3,4-tetrahydrokarbatsol-2-yyli)etikkahappo

Liuosta, joka sisälsi 200 mg (9-bentsyyli-1,2,3,4-tetrahydrokarbatsol-2-yyli)-malonihappoa, saatiin kuten kuvattiin esimerkissä 110, refluksoitiin 2 tuntia 5 ml:ssa

15 N,N-dimetyyliformamidia. Liuotin haihdutettiin alennetussa paineessa. Tuloksena saatu jäännös käsiteltiin pylväskromatografisesti käyttämällä 5 g silikageeliä ja etyyliasetaatin ja heksaanin 1:2 t/t seos eluenttina, jolloin saatiin 162 mg otsikkoyhdistettä.

20 Ydinmagneettinen resonanssispektri (CDCl_3 , 270 MHz), δ ppm:

1,5—1,8 (1H, multipletti);

2,0—2,2 (1H, multipletti);

2,3—2,6 (4H, multipletti);

2,7—3,0 (3H, multipletti);

25 5,24 (2H, singletti);

6,9—7,3 (8H, multipletti);

7,4—7,6 (1H, multipletti).

ESIMERKKI 112**(Etyyli-9-bentsyyli-4-okso-1,2,3,4-tetrahydrokarbatsol-3-yyli)asetaat**

- 5 227 mg 2,3-dikloori-5,6-disyano-p-bentsokinonia (DDQ) 2 ml:ssa tetrahydrofuraania lisättiin pisaroittain jäällä jäähdyttäen liuokseen, joka sisälsi 174 mg etyyli-(9-bentsyyli-1,2,3,4-tetrahydrokarbatsol-3-yyli)asetaatia, saatu kuten kuvattiin esimerkissä 62, 4,5 ml:ssa tetrahydrofuraania ja 0,5 ml vettä. Reaktioseosta sekoitettiin 10 minuuttia. Sitten natriumkloridin kyllästetty vesiliuos lisättiin reaktioseokseen,
- 10 vesikerros uutettiin etyyliasetaatilla ja orgaaninen uute pestiin natriumkloridin kyllästetyllä vesiliuoksella, kuivattiin vedettömällä magnesiumsulfaatilla ja väkevöitiin haihduttamalla alennetussa paineessa. Tuloksena saatu jäännös käsiteltiin pylväskromatografisesti käyttämällä 8 g silikageeliä ja etyyliasetaatin ja heksaanin 2:3 t/t seos eluenttina, sitten uudelleenkiteytettiin etyyliasetaatista ja heksaanista,
- 15 jolloin saatiin 169 mg otsikkoyhdistettä.

ESIMERKKI 113**(9-Bentsyyli-4-okso-1,2,3,4-tetrahydrokarbatsol-3-yyli)etikkahappo**

- 20 Otsikkoyhdiste saatiin seuraamalla esimerkissä 26 kuvattua menettelytapaa ja siinä kuvattuja lähtöaineiden suhteellisia määriä käyttäen, mutta käyttäen etyyli-(9-bentsyyli-4-okso-1,2,3,4-tetrahydrokarbatsol-3-yyli)asetaatia lähtöaineena.
- 25 Ydinmagneettinen resonanssispektri (CDCl_3 , 270 MHz), δ ppm:
- 2,0—2,2 (1H, multiplatti);
- 2,3—2,5 (1H, multiplatti);
- 2,45 (1H, dubletti, $J = 11,3$ Hz);
- 2,9—3,2 (4H, multiplatti);
- 30 5,35 (2H, singletti);
- 7,0—7,1 (2H, multiplatti);
- 7,2—7,4 (6H, multiplatti);

8,26 (1H, dubletti, $J = 6,6$ Hz).

ESIMERKKI 114

5 Isopropyyli-(1-metyylitio-4-propyylikarbatsol-2-yyli)asetaat

Otsikkoyhdiste saatiin seuraamalla esimerkeissä 1 ja 2 kuvattuja menettelytapoja ja niissä kuvattuja lähtöaineiden suhteellisia määriä käyttäen, mutta käyttäen 1,1-bismetyylitio-2-okso-4-propyyli-1,2,3,4-tetrahydrokarbatsolia lähtöaineena.

10

ESIMERKKI 115

Isopropyyli-(9-bentsyyli-1-metyylitio-4-propyylikarbatsol-2-yyli)asetaat

15 Otsikkoyhdiste saatiin seuraamalla esimerkissä 13 kuvattua menettelytapaa ja siinä kuvattuja lähtöaineiden suhteellisia määriä käyttäen, mutta käyttäen isopropyyli-(1-metyylitio-4-propyylikarbatsol-2-yyli)asetaatia lähtöaineena.

ESIMERKKI 116

20

(9-Bentsyyli-1-metyylitio-4-propyylikarbatsol-2-yyli)etikkahappo

Otsikkoyhdiste saatiin seuraamalla esimerkissä 26 kuvattua menettelytapaa ja siinä kuvattuja lähtöaineiden suhteellisia määriä käyttäen, mutta käyttäen isopropyyli-(9-bentsyyli-1-metyylitio-4-propyylikarbatsol-2-yyli)asetaatia lähtöaineena.

25

Ydinmagneettinen resonanssispektri (CDCl_3 , 270 MHz), δ ppm:

1,13 (3H, tripletti, $J = 7,4$ Hz);

1,8—2,0 (1H, multipletti);

30 1,97 (3H, singletti);

3,20 (3H, tripletti, $J = 7,8$ Hz);

4,15 (2H, singletti);

6,40 (2H, singletti);
 7,0—7,5 (8H, multipletti);
 8,0—8,2 (2H, multipletti).

5

ESIMERKKI 117

Isopropyyli-2-(9-bentsyyli-1-metyylitio-4-propyylikarbatsol-2-yyli)3-fenyylipropionaatti

- 10 Otsikkoyhdiste saatiin seuraamalla esimerkissä 13 kuvattua menettelytapaa ja siinä kuvattuja lähtöaineiden suhteellisia määriä käyttäen, mutta käyttäen isopropyyli-(1-metyylitio-4-propyylikarbatsol-2-yyli)asettaattia lähtöaineena.

ESIMERKKI 118

15

2-(9_bentsyyli-1-metyylitio-4-propyylikarbatsol-2-yyli)-3-fenyylipropionihappo

Otsikkoyhdiste saatiin seuraamalla esimerkissä 26 kuvattua menettelytapaa ja siinä kuvattuja lähtöaineiden suhteellisia määriä käyttäen, mutta käyttäen isopropyyli-2-(9-bentsyyli-1-metyylitio-4-propyylikarbatsol-2-yyli)-3-fenyylipropionaattia lähtöaineena.

20

Ydinmagneettinen resonanssispektri (CDCl_3 , 270 MHz), δ ppm:

- 1,12 (3H, tripletti, $J = 7,3$ Hz);
 25 1,84 (3H, singletti);
 1,8—2,0 (1H, multipletti);
 3,05 (1H, dublettien dubletti, $J = 13,7$ Hz, $J = 7,2$ Hz);
 3,1—3,4 (2H, multipletti);
 3,47 (1H, dublettien dubletti, $J = 13,7$ Hz, $J = 7,8$ Hz);
 30 5,37 (1H, tripletti, $J = 7,5$ Hz);
 6,35 (2H, singletti);
 6,9—7,5 (14H, multipletti);

8,11 (1H, dubletti, $J = 7,9$ Hz).

ESIMERKKI 119

5 **tert-Butyyli-(1-metyylitio-4-propyylikarbatsol-2-yyli)oksisasetaatti**

Otsikkoyhdiste saatiin seuraamalla esimerkissä 43 kuvattua menettelytapaa ja siinä kuvattuja lähtöaineiden suhteellisia määriä käyttäen, mutta käyttäen 2-hydroksi-1-metyylitio-4-propyylikarbatsolia lähtöaineena.

10

ESIMERKKI 120

(1-Metyylitio-4-propyylikarbatsol-2-yyli)oksietikkahappo

15 Otsikkoyhdiste saatiin seuraamalla esimerkissä 26 kuvattua menettelytapaa ja siinä kuvattuja lähtöaineiden suhteellisia määriä käyttäen, mutta käyttäen tert-butyli-(1-metyylitio-4-propyylikarbatsol-2-yyli)oksisasetaattia lähtöaineena.

Ydinmagneettinen resonanssispektri (CDCl_3 , 270 MHz), δ ppm:

- 20 1,10 (3H, tripletti, $J = 7,4$ Hz);
 1,8—2,0 (1H, multiplletti);
 2,43 (3H, singletti);
 3,15 (2H, tripletti, $J = 7,7$ Hz);
 4,86 (2H, singletti);
 25 6,63 (1H, singletti);
 7,26 (1H, tripletti, $J = 7,6$ Hz);
 7,41 (1H, tripletti, $J = 7,6$ Hz);
 7,49 (1H, dubletti, $J = 7,5$ Hz);
 8,00 (1H, dubletti, $J = 7,6$ Hz);
 30 8,62 (1H, leveä singletti).

ESIMERKKI 121**Metyyli-(9-bentsyyli-1,2,3,4-tetrahydrokarbatsol-2-yyli)asetaat**

- 5 Otsikkoyhdiste saatiin seuraamalla esimerkissä 85 kuvattua menettelytapaa ja siinä kuvattuja lähtöaineiden suhteellisia määriä käyttäen, mutta käyttäen (9-bentsyyli-1,2,3,4-tetrahydrokarbatsol-2-yyli)etikkahappoa ja diatsometaania lähtöaineina.

ESIMERKKI 122

10

Metyyli-(9-bentsyyli-4-okso-1,2,3,4-tetrahydrokarbatsol-2-yyli)asetaat

- Otsikkoyhdiste saatiin seuraamalla esimerkissä 112 kuvattua menettelytapaa ja siinä kuvattuja lähtöaineiden suhteellisia määriä käyttäen, mutta käyttäen (9-bentsyyli-1,2,3,4-tetrahydrokarbatsol-2-yyli)asetaatia ja diatsometaania lähtöaineina.

ESIMERKKI 123**(9-Bentsyyli-4-okso-1,2,3,4-tetrahydrokarbatsol-2-yyli)etikkahappo**

20

Otsikkoyhdiste saatiin seuraamalla esimerkissä 26 kuvattua menettelytapaa ja siinä kuvattuja lähtöaineiden suhteellisia määriä käyttäen, mutta käyttäen metyyli-(9-bentsyyli-4-okso-1,2,3,4-tetrahydrokarbatsol-2-yyli)asetaatia lähtöaineena.

- 25 Ydinmagneettinen resonanssispektri (CDCl_3 , 270 MHz), δ ppm:

2,3—3,0 (6H, multipletti);

3,17 (1H, dublettien dubletti, $J = 16,4$ Hz, $J = 4,4$ Hz);

5,35 (2H, singletti);

6,9—7,1 (2H, multipletti);

- 30 7,2—7,4 (6H, multipletti);

8,27 (1H, dubletti, $J = 8,0$ Hz).

ESIMERKKI 124**[1-(3-Bentsyylioksibentsyyli)indol-4-yyli]tioasetomorfolidi**

- 5 Seurattaessa esimerkeissä 88, 89 ja 90 kuvattuja menettelytapoja ja niissä kuvattuja lähtöaineiden suhteellisia määriä käyttäen, mutta käyttäen 3-bentsyylioksibentsyylikloridia lähtöaineena, saatiin otsikkoyhdiste amorfisena kiinteänä aineena.

ESIMERKKI 125

10

[1-(3-Bentsyylioksibentsyyli)indol-4-yyli]etikkahappo

- Seurattaessa esimerkissä 39 kuvattua menettelytapaa ja siinä kuvattuja lähtöaineiden suhteellisia määriä käyttäen, mutta käyttäen esimerkissä 124 saatua [1-(3-bentsyylioksibentsyyli)indol-4-yyli]tioasetomorfolidia lähtöaineena, saatiin otsikkoyhdiste kiinteänä aineena, jonka yhdisteen sulamispiste oli 130—133 °C ja 80 %:n saannolla.
- 15

Ydinmagneettinen resonanssispektri (CDCl_3 , 270 MHz), δ ppm:

- 3,93 (2H, singletti);
- 20 4,97 (2H, singletti);
- 5,27 (2H, singletti);
- 6,57—7,40 (14H, multipletti).

ESIMERKKI 126

25

[1-(4-Pyridyylimetyyli)indol-4-yyli]tioasetomorfolidi

- Seurattaessa esimerkeissä 88, 89 ja 90 kuvattuja menettelytapoja ja niissä kuvattuja lähtöaineiden suhteellisia määriä käyttäen, mutta käyttäen 4-pyridyylimetyylikloridia lähtöaineena, saatiin otsikkoyhdiste amorfisena kiinteänä aineena.
- 30

ESIMERKKI 127**[1-(4-Pyridyylimetyyli)-indol-4-yyli]etikkahappo**

- 5 Seurattaessa esimerkissä 39 kuvattua menettelytapaa ja siinä kuvattuja lähtöaineiden suhteellisia määriä käyttäen, mutta käyttäen [1-(4-pyridyylimetyyli)indol-4-yyli]tioasetomorfolidia lähtöaineena, saatiin otsikkoyhdiste amorfisena kiinteänä aineena 79 %:n saannolla.
- 10 Ydinmagneettinen resonanssispektri (CDCl_3 + tetradeuteroitu metanoli, 270 MHz), δ ppm:
- 3,81 (2H, singletti);
- 5,32 (2H, singletti);
- 6,68 (1H, dubletti, $J = 3,5$ Hz);
- 15 6,92—7,13 (6H, multipletti);
- 8,41 (2H, dubletti, $J = 6,4$ Hz).

ESIMERKKI 128**20 5-[1-(3-Bentsyylioksibentsyyli)-4-yyli]metyyli-1H-tetratsoli**

- Seurattaessa esimerkeissä 75, 76 ja 77 kuvattuja menettelytapoja ja niissä kuvattuja lähtöaineiden suhteellisia määriä käyttäen, mutta käyttäen esimerkissä 125 saatua [1-(3-bentsyylioksibentsyyli)indol-4-yyli]etikkahappoa lähtöaineena, saatiin otsikkoyhdiste kiinteänä aineena, jonka sulamispiste oli 172—174 °C.
- 25

- Ydinmagneettinen resonanssispektri (CDCl_3 + tetradeuteroitu metanoli, 270 MHz), δ ppm:
- 4,58 (2H, singletti);
- 30 4,98 (2H, singletti);
- 5,29 (2h, singletti);
- 6,46 (1H, dubletti, $J = 3,2$ Hz);

- 6,70 (1H, singletti);
 6,71 (1H, dubletti, $J = 7,1$ Hz);
 6,87 (1H, dublettien dubletti, $J = 8,7, 1,9$ Hz);
 7,00 (1H, dubletti, $J = 7,3$ Hz);
 5 7,1—7,4 (9H, multipletti).

ESIMERKKI 129

(1-Difenyyylimetyyli-indol-4-yyli)tioasetomorfolidi

10

Seurattaessa esimerkeissä 88, 89 ja 90 kuvattuja menettelytapoja ja niissä kuvattuja lähtöaineiden suhteellisia määriä käyttäen, mutta käyttäen difenyyylimetyylibromidia lähtöaineena, saatiin otsikkoyhdiste öljynä.

15

ESIMERKKI 130

(1-Difenyyylimetyyli-indol-4-yyli)etikkahappo

20

Seurattaessa esimerkissä 39 kuvattua menettelytapaa ja siinä kuvattuja lähtöaineiden suhteellisia määriä käyttäen, mutta käyttäen esimerkissä 129 saatua (1-difenyylime-tyyli-indol-4-yyli)tioasetomorfolidia lähtöaineena, saatiin otsikkoyhdiste kvantitavii-visella saannolla kiinteänä aineena, jonka yhdisteen sulamispiste oli 170—175 °C.

25

Ydinmagneettinen resonanssispektri (CDCl_3 , 270 MHz), δ ppm:

- 3,92 (2H, singletti);
 6,53 (2H, dubletti, $J = 3,3$ Hz);
 6,81 (1H, singletti);
 6,84 (1H, dubletti, $J = 3,3$ Hz);
 7,0—7,4 (13H, multipletti).

30

ESIMERKKI 131**Metyyli-(9-bentsyyli-4-metyyli-1-propoksikarbatsol-2-yyli)asetatti**

- 5 Seurattaessa esimerkissä 220 kuvattua menettelytapaa ja siinä kuvattuja lähtöaineiden suhteellisia määriä käyttäen, mutta käyttäen jodipropaania lähtöaineena, saatiin otsikkoyhdiste öljynä 90 %:n saannolla.

ESIMERKKI 132

10

(9-Bentsyyli-4-metyyli-1-propoksikarbatsol-2-yyli)etikkahappo

- Seurattaessa esimerkissä 14 kuvattua menettelytapaa ja siinä kuvattuja lähtöaineiden suhteellisia määriä käyttäen, mutta käyttäen esimerkissä 131 saatua metyyli-(9-bentsyyli-4-metyyli-1-propoksikarbatsol-2-yyli)asetattia lähtöaineena, saatiin
- 15 otsikkoyhdiste 88 %:n saannolla kiinteänä aineena, jonka sulamispiste oli 175—177 °C.

Ydinmagneettinen resonanssispektri (CDCl_3 , 270 MHz), δ ppm:

- 20 0,82 (3H, tripletti, $J = 7,5$ Hz);
 1,67 (2H, sekstetti, $J = 7,2$ Hz);
 2,84 (3H, singletti);
 3,67 (2H, tripletti, $J = 6,9$ Hz);
 3,84 (2H, singletti);
- 25 5,89 (2H, singletti);
 6,92 (1H, singletti);
 7,02—7,42 (8H, multiplletti);
 8,17 (1H, dubletti, $J = 7,4$ Hz).

30

ESIMERKKI 133**Metyyli-(9-bentsyyli-1-bentsyylioksi-4-metyylikarbatsol-2-yyli)asetatti**

- 5 Seurattaessa esimerkissä 220 kuvattua menettelytapaa ja siinä kuvattuja lähtöaineiden suhteellisia määriä käyttäen, mutta käyttäen bentsyylibromidia lähtöaineena, saatiin otsikkoyhdiste öljynä 93 %:n saannolla.

ESIMERKKI 134

10

(9-Bentsyyli-1-bentsyylioksi-4-metyylikarbatsol-2-yyli)etikkahappo

- Seurattaessa esimerkissä 14 kuvattua menettelytapaa ja siinä kuvattuja lähtöaineiden suhteellisia määriä käyttäen, mutta käyttäen esimerkissä 133 saatua metyyli-(9-bentsyyli-1-bentsyylioksi-4-metyylikarbatsol-2-yyli)asetattia lähtöaineena, saatiin 15 otsikkoyhdiste 88%:n saannolla kiinteänä aineena, jonka yhdisteen sulamispiste oli 187—191 °C.

Ydinmagneettinen resonanssispektri (CDCl_3 , 270 MHz), δ ppm:

- 20 2,86 (3H, singletti);
 3,86 (2H, singletti);
 4,81 (2H, singletti);
 5,86 (2H, singletti);
 6,90—7,42 (14H, multipletti);
 25 8,19 (1H, dubletti, $J = 7,9$ Hz).

ESIMERKKI 135

tert-Butyyli-[9-(3-bentsyylioksibentsyyli)-4-metyyli-1-metyylitiokarbatsol-2-yyli]asetatti

5

Seurattaessa esimerkissä 4 kuvattua menettelytapaa ja siinä kuvattuja lähtöaineiden suhteellisia määriä käyttäen, mutta käyttäen tert-butyli-(4-metyyli-1-metyylitiokarbatsol-2-yyli)asetattia ja 3-bentsyylioksibentsyylikloridia lähtöaineina, saatiin otsikkoyhdiste öljynä 78 %:n saannolla.

10

ESIMERKKI 136

[9-(3-Bentsyylioksibentsyyli)-4-metyyli-1-metyylitiokarbatsol-2-yyli]etikkahappo

15 Seurattaessa esimerkissä 3 kuvattua menettelytapaa ja siinä kuvattuja lähtöaineiden suhteellisia määriä käyttäen, mutta käyttäen esimerkissä 135 saatua tert-butyli-[9-(3-bentsyylioksibentsyyli)-4-metyyli-1-metyylitiokarbatsol-2-yyli]asetattia lähtöaineena, saatiin otsikkoyhdiste 85 %:n saannolla kiinteänä aineena, jonka sulamispiste oli 178—180 °C.

20

Ydinmagneettinen resonanssispektri (CDCl_3 , 270 MHz), δ ppm:

1,92 (3H, singletti);

2,89 (3H, singletti);

4,19 (2H, singletti);

25 4,90 (2H, singletti);

6,33 (2H, singletti);

6,6—7,5 (13H, multiplletti);

8,18 (1H, dubletti, $J = 7,8$ Hz).

30

ESIMERKKI 137

5-[9-(3-Bentsyylioksibentsyyli)-4-metyyli-1-metyylitiokarbatsol-2-yyli]metyyli-1H-tetratsoli

5

Seurattaessa esimerkeissä 75, 76 ja 77 kuvattuja menettelytapoja ja niissä kuvattuja lähtöaineiden suhteellisia määriä käyttäen, mutta käyttäen esimerkissä 136 saatua [9-(3-bentsyylioksibentsyyli)-4-metyyli-1-metyylitiokarbatsol-2-yyli]etikkahappoa lähtöaineena, saatiin otsikkoyhdiste kiinteänä aineena, jonka yhdisteen sulamispiste oli 205—207 °C.

10

Ydinmagneettinen resonanssispektri (CDCl_3 , 270 MHz), δ ppm:

1,86 (3H, singletti);

2,87 (3H, singletti);

15

4,78 (2H, singletti);

4,92 (2H, singletti);

6,34 (2H, singletti);

6,60—7,50 (13H, multiplletti);

8,20 (1H, dubletti, $J = 7,8$ Hz).

20

ESIMERKKI 138

tert-Butyyli-[4-metyyli-1-metyylitio-9-(3-nitrobentsyyli)karbatsol-2-yyli]asetatti

25

Seurattaessa esimerkissä 4 kuvattua menettelytapaa ja siinä kuvattuja lähtöaineiden suhteellisia määriä käyttäen, mutta käyttäen tert-butyli-(4-metyyli-1-metyylitiokarbatsol-2-yyli)asetattia ja 3-nitrobentsyylibromidia lähtöaineina, saatiin otsikkoyhdiste öljynä 83 %:n saannolla.

30

ESIMERKKI 139

[4-Metyyli-1-metyylitio-9-(3-nitrobentsyyli)karbatsol-2-yyli]etikkahappo

- 5 Seurattaessa esimerkissä 3 kuvattua menettelytapaa ja siinä kuvattuja lähtöaineiden suhteellisia määriä käyttäen, mutta käyttäen esimerkissä 138 saatua tert-butyyli-[4-metyyli-1-metyyli-9-(3-nitrobentsyyli)tiokarbatsol-2-yyli]asetaatia lähtöaineena, saatiin otsikkoyhdiste 98 %:n saannolla kiinteänä aineena, jonka sulamispiste oli 196—201 °C.

10

Ydinmagneettinen resonanssispektri (CDCl_3 , 270 MHz), δ ppm:

2,02 (3H, singletti);

2,90 (3H, singletti);

4,19 (2H, singletti);

- 15 6,42 (2H, singletti);

7,09 (1H, singletti);

7,15—7,50 (5H, multiplletti);

8,06 (1H, dubletti, $J = 6,6$ Hz);

8,07 (1H, singletti);

- 20 8,21 (1H, dubletti, $J = 7,7$ Hz).

ESIMERKKI 140

tert-Butyyli-[9-(3-fluoribentsyyli)-4-metyyli-1-metyylitiokarbatsol-2-yyli]asetaat

25

Seurattaessa esimerkissä 4 kuvattua menettelytapaa ja siinä kuvattuja lähtöaineiden suhteellisia määriä käyttäen, mutta käyttäen tert-butyyli-(4-metyyli-1-metyylitiokarbatsol-2-yyli)asetaatia ja 3-fluoribentsyylibromidia lähtöaineina, saatiin otsikkoyhdiste öljynä 90 %:n saannolla.

30

ESIMERKKI 141**[9-(3-Fluoribentsyyli)-4-metyyli-1-metyylitiokarbatsol-2-yyli]etikkahappo**

- 5 Seurattaessa esimerkissä 3 kuvattua menettelytapaa ja siinä kuvattuja lähtöaineiden suhteellisia määriä käyttäen, mutta käyttäen esimerkissä 140 saatua tert-butyli-[9-(3-fluoribentsyyli)-4-metyyli-1-metyylitiokarbatsol-2-yyli]asetaatia lähtöaineena, saatiin otsikkoyhdiste 97 %:n saannolla kiinteänä aineena, jonka sulamispiste oli 195—202 °C.

10

Ydinmagneettinen resonanssispektri (CDCl_3 , 270 MHz), δ ppm:

1,98 (3H, singletti);

2,89 (3H, singletti);

4,20 (2H, singletti);

- 15 6,36 (2H, singletti);

6,70—6,90 (3H, multipletti);

7,07 (1H, singletti);

7,15—7,50 (4H, multipletti);

8,20 (1H, dubletti, $J = 7,9$ Hz).

20

ESIMERKKI 142**tert-Butyyli-[9-(4-fluoribentsyyli)-4-metyyli-1-metyylitiokarbatsol-2-yyli]asetaat**

- 25 Seurattaessa esimerkissä 4 kuvattua menettelytapaa ja siinä kuvattuja lähtöaineiden suhteellisia määriä käyttäen, mutta käyttäen tert-butyli-(4-metyyli-1-metyylitiokarbatsol-2-yyli)asetaatia ja 4-fluoribentsyylibromidia lähtöaineina, saatiin otsikkoyhdiste öljynä 91 %:n saannolla.

30

ESIMERKKI 143

[9-(4-Fluoribentsyyli)-4-metyyli-1-metyylitiokarbatsol-2-yyli]etikkahappo

- 5 Seurattaessa esimerkissä 3 kuvattua menettelytapaa ja siinä kuvattuja lähtöaineiden suhteellisia määriä käyttäen, mutta käyttäen esimerkissä 142 saatua tert-butyyl-[9-(4-fluoribentsyyli)-4-metyyli-1-metyylitiokarbatsol-2-yyli]asettaattia lähtöaineena, saatiin otsikkoyhdiste 97 %:n saannolla kiinteänä aineena, jonka sulamispiste oli 189—194 °C.

10

Ydinmagneettinen resonanssispektri (CDCl_3 , 270 MHz), δ ppm:

1,98 (3H, singletti);

2,89 (3H, singletti);

4,20 (2H, singletti);

- 15 6,33 (2H, singletti);

6,85—7,03 (4H, multiplletti);

7,06 (1H, singletti);

7,25—7,50 (3H, multiplletti);

8,19 (1H, dubletti, $J = 8,0$ Hz).

20

ESIMERKKI 144

tert-Butyyli-[9-(3-klooribentsyyli)-4-metyyli-1-metyylitiokarbatsol-2-yyli]asettaatti

- 25 Seurattaessa esimerkissä 4 kuvattua menettelytapaa ja siinä kuvattuja lähtöaineiden suhteellisia määriä käyttäen, mutta käyttäen tert-butyyl-(4-metyyli-1-metyylitiokarbatsol-2-yyli)asettaattia ja 3-klooribentsyylibromidia lähtöaineina, saatiin otsikkoyhdiste öljynä 86 %:n saannolla.

30

ESIMERKKI 145

[9-(3-Klooribentsyyli)-4-metyyli-1-metyylitiokarbatsol-2-yyli]etikkahappo

- 5 Seurattaessa esimerkissä 3 kuvattua menettelytapaa ja siinä kuvattuja lähtöaineiden suhteellisia määriä käyttäen, mutta käyttäen esimerkissä 144 saatua tert-butyyli-[9-(3-klooribentsyyli)-4-metyyli-1-metyylitiokarbatsol-2-yyli]asettaattia lähtöaineena, saatiin otsikkoyhdiste kvantitatiivisella saannolla kiinteänä aineena, jonka sulamispiste oli 205—210 °C.

10

Ydinmagneettinen resonanssispektri (CDCl_3 , 270 MHz), δ ppm:

1,97 (3H, singletti);

2,89 (3H, singletti);

4,19 (2H, singletti);

- 15 6,33 (2H, singletti);

6,85 (1H, dubletti, $J = 6,5$ Hz);

7,06 (1H, singletti);

7,10—7,50 (6H, multipletti);

8,19 (1H, dubletti, $J = 7,8$ Hz).

20

ESIMERKKI 146

tert-Butyyli-[9-[(1-metyyli-2-pyridon-4-yyli)metyyli]-4-metyyli-1-metyylitiokarbatsol-2-yyli]asetatti

25

- Seurattaessa esimerkissä 4 kuvattua menettelytapaa ja siinä kuvattuja lähtöaineiden suhteellisia määriä käyttäen, mutta käyttäen tert-butyyli-(4-metyyli-1-metyylitiokarbatsol-2-yyli)asettaattia ja kloori-(1-metyyli-2-pyridon-4-yyli)metaania lähtöaineina, saatiin otsikkoyhdiste öljynä 87 %:n saannolla.

30

ESIMERKKI 147

{9-[(1-Metyyli-2-pyridon-4-yyli)metyyli]-4-metyyli-1-metyylitiokarbatsol-2-yyli}etikkahappo

5

Seurattaessa esimerkissä 3 kuvattua menettelytapaa ja siinä kuvattuja lähtöaineiden suhteellisia määriä käyttäen, mutta käyttäen esimerkissä 146 saatua tert-butyyli-{9-[(1-metyyli-2-pyridon-4-yyli)metyylibentsyyli]-4-metyyli-1-metyylitiokarbatsol-2-yyli}asetaatia lähtöaineena, saatiin otsikkoyhdiste kvantitatiivisella saannolla

10 kiinteänä aineena, jonka sulamispiste oli 188—197 °C.

Ydinmagneettinen resonanssispektri (CDCl_3 + tetradeuteroitu metanoli, 270 MHz),
 δ ppm:

2,16 (3H, singletti);

15 2,88 (3H, singletti);

3,46 (3H, singletti);

4,14 (2H, singletti);

5,91 (1H, dublettien dubletti, $J = 7,1, 1,9$ Hz);

6,17 (1H, singletti);

20 6,22 (2H, singletti);

7,08 (1H, singletti);

7,18 (1H, dubletti, $J = 7,0$ Hz);

7,20—7,54 (3H, multiplletti);

8,18 (1h, dubletti, $J = 8,1$ Hz).

25

ESIMERKKI 148

tert-Butyyli-[9-(3,5-diklooribentsyyli)-4-metyyli-1-metyylitiokarbatsol-2-yyli]asetatti

30

Seurattaessa esimerkissä 4 kuvattua menettelytapaa ja siinä kuvattuja lähtöaineiden suhteellisia määriä käyttäen, mutta käyttäen tert-butyyli-(4-metyyli-1-metyylitiokar-

batsol-2-yyli)asetaatia ja 3,4-diklooribentsyylikloridia lähtöaineina, saatiin otsikkoyhdiste öljynä 82 %:n saannolla.

ESIMERKKI 149

5

[9-(3,5-Kiklooribentsyyli)-4-metyyli-1-metyylitiokarbatsol-2-yyli]etikkahappo

Seurattaessa esimerkissä 3 kuvattua menettelytapaa ja siinä kuvattuja lähtöaineiden suhteellisia määriä käyttäen, mutta käyttäen esimerkissä 148 saatua tert-butyli-[9-(3,4-diklooribentsyyli)-4-metyyli-1-metyylitiokarbatsol-2-yyli]asetaatia lähtöaineena, saatiin otsikkoyhdiste kvantitatiivisella saannolla kiinteänä aineena, jonka sulamispiste oli 110—120 °C.

Ydinmagneettinen resonanssispektri (CDCl_3 , 270 MHz), δ ppm:

- 15 2,02 (3H, singletti);
 2,89 (3H, singletti);
 4,20 (2H, singletti);
 6,30 (2H, singletti);
 6,80 (1H, dublettien dubletti, $J = 8,5, 1,9$ Hz);
 20 7,07 (1H, singletti);
 7,21 (1H, dubletti, $J = 1,9$ Hz);
 7,26—7,50 (4H, multipletti);
 8,19 (1H, dubletti, $J = 7,4$ Hz).

25

ESIMERKKI 150

tert-Butyyli-[9-metyylisulfonyyli-4-metyylitiokarbatsol-2-yyli]asetatti

Seurattaessa esimerkissä 4 kuvattua menettelytapaa ja siinä kuvattuja lähtöaineiden suhteellisia määriä käyttäen, mutta käyttäen tert-butyli-(4-metyyli-1-metyylitiokarbatsol-2-yyli)asetaatia ja metyyilisulfonylikloridia lähtöaineina, saatiin otsikkoyhdiste öljynä 95 %:n saannolla.

ESIMERKKI 151

(9-Metyylisulfonyyli-4-metyyli-1-metyylitiokarbatsol-2-yyli)etikkahappo

- 5 Seurattaessa esimerkissä 3 kuvattua menettelytapaa ja siinä kuvattuja lähtöaineiden suhteellisia määriä käyttäen, mutta käyttäen esimerkissä 150 saatua tert-butyyl-(9-metyylisulfonyyli-4-metyyli-1-metyylitiokarbatsol-2-yyli]asetattia lähtöaineena, saatiin otsikkoyhdiste kvantitatiivisella saannolla kiinteänä aineena, jonka sulamispiste oli 217—218 °C.

10

Ydinmagneettinen resonanssispektri (CDCl_3 + tetradeuteroitu metanoli, 270 MHz), δ ppm:

- 2,22 (3H, singletti);
 2,78 (3H, singletti);
 15 3,53 (3H, singletti);
 4,15 (2H, singletti);
 7,30 (1H, singletti);
 7,37—7,50 (2H, multiplletti);
 7,90 (1H, dubletti, $J = 7,6$ Hz);
 20 8,00 (1H, dubletti, $J = 8,1$ Hz).

ESIMERKKI 152

- 25 **5-[9-(3,4-Diklooribentsyyli)-4-metyyli-1-metyylitiokarbatsol-2-yyli]metyyli-1H-tetratsoli**

- Seurattaessa esimerkeissä 75, 76 ja 77 kuvattuja menettelytapoja ja niissä kuvattuja lähtöaineiden suhteellisia määriä käyttäen, mutta käyttäen esimerkissä 149 saatua [9-(3,4-diklooribentsyyli)-4-metyyli-1-metyylitiokarbatsol-2-yyli]etikkahappoa lähtöaineena, saatiin otsikkoyhdiste kiinteänä aineena, jonka sulamispiste oli 242—245 °C.
- 30

Ydinmagneettinen resonanssispektri (CDCl_3 + tetradeuteroitu metanoli, 270 MHz),

δ ppm:

1,97 (3H, singletti);

2,87 (3H, singletti);

5 4,79 (2H, singletti);

6,30 (2H, singletti);

6,81 (1H, dublettien dubletti, $J = 8,6, 1,9$ Hz);

7,05 (1H, singletti);

7,18 (1H, dubletti, $J = 1,7$ Hz);

10 7,28—7,35 (5H, multipletti).

ESIMERKKI 153

Isopropyyli-(1-metyylitio-4-propyylikarbatsol-2-yyli)asetaat

15

a) Etyyli-3-(indol-3-yyli)heksanoaatti

20

10,7 g (148 mmoolia) butanaalia lisättiin vähitellen 300 ml:aan liuosta, joka sisälsi 11,8 g (98,6 mmoolia) indolia ja 14,2 g (9,6 mmoolia) Meldrumin happoa asetonitriilissä huoneen lämpötilassa. 800 mg proliinia lisättiin reaktioseokseen, jota sekoitettiin sitten yön yli. Liuotin poistettiin haihduttamalla alennetussa paineessa. Jäännös liuotettiin 200 ml:aan pyridiiniä ja 15 ml etanolia ja 2,5 g kuparijauhetta lisättiin tuloksena saatuun liuokseen. Sitten reaktioseosta refluksottiin 4 tuntia ja tämän jälkeen kuparijauhe suodatettiin pois. Liuotin poistettiin haihduttamalla alennetussa paineessa. Jäännös käsiteltiin pylväskromatografisesti (eluentti: 15 %:nen t/t etyyliasetaattiliuos heksaanissa), jolloin saatiin 20,1 g (78 %) otsikkoyhdistettä öljynä.

25

b) 1,1-Bismetyylitio-4-propyyli-1,2,3,4-tetrahydrokarbatsol-2-oni

30

Seurattaessa esimerkeissä 1a) ja 1b) kuvattuja menettelytapoja ja niissä kuvattuja lähtöaineiden suhteellisia määriä käyttäen, mutta edellä olevassa kohdassa a) saatua

etyyli-3-(indol-3-yyli)heksanoaattia lähtöaineena käyttäen, saatiin otsikkoyhdiste amorfisena kiinteänä aineena.

5 c) **Isopropyli-(2-hydroksi-1,1-bismetyylitio-4-propyyli-1,2,3,4-tetrahydrokarbatsol-2-yyli)asetaat**

Seurattaessa esimerkissä 1d) kuvattua menettelytapaa ja siinä kuvattuja lähtöaineiden suhteellisia määriä käyttäen, mutta edellä olevassa kohdassa b) saatua 1,1-bismetyylitio-4-propyyli-1,2,3,4-tetrahydrokarbatsol-2-onia lähtöaineena käyttäen, saatiin
10 otsikkoyhdiste 81 %:n saannolla öljynä.

d) **Isopropyli-(1-metyylitio-4-propyylikarbatsol-2-yyli)asetaat**

Seurattaessa esimerkissä 2 kuvattua menettelytapaa ja siinä kuvattuja lähtöaineiden suhteellisia määriä käyttäen, mutta edellä olevassa kohdassa c) saatua isopropyli-(2-
15 hydroksi-1,1-bismetyylitio-4-propyyli-1,2,3,4-tetrahydrokarbatsol-2-yyli)asetaatia lähtöaineena käyttäen, saatiin otsikkoyhdiste 89 %:n saannolla amorfisena kiinteänä aineena.

20 **ESIMERKKI 154**

(1-Metyylikarbatsol-2-yyli)tioasetomorfolidi

25 a) **2-Asetyyli-1-metyylikarbatsoli**

15 ml 1,5 M metyyllitium liuosta (22 mmoolia) dietylieetterissä lisättiin 30 ml:ssa liuosta, joka sisälsi 1,25 g (5,5 mmoolia - kuten saatiin esimerkissä 26) 1-metyylikarbatsol-2-yylikarboksyylihappoa dietylieetterissä lämpötilassa -78 °C. Reaktio-
tioseosta lämmitettiin sitten huoneen lämpötilaan ja sekoitettiin yhden tunnin ajan.
30 Tämän jälkeen seos kaadettiin kloorivedyn 0,5 N vesiliuokseen. Vesikerros uutettiin etyyliasetaatilla ja tuloksena saatu orgaaninen kerros pestiin peräkkäin natriumvetykarbonaatin vesiliuoksella ja natriumkloridin kyllästetyllä vesiliuoksella, tässä

järjestyksessä, kuivattiin vedettömällä magnesiumsulfaatilla ja sitten liuotin poistettiin haihduttamalla alennetussa paineessa. Jäännös käsiteltiin pylväskromatografisesti (eluentti: 25 %:nen t/t etyyliasetaattiliuos heksaanissa), jolloin saatiin 1,08 g (88 %) otsikkoyhdistettä amorfisena kiinteänä aineena.

5

b) (1-Metyylikarbatsol-2-yyli)tioasetomorfolidi

Seurattaessa esimerkissä 38 kuvattua menettelytapaa ja siinä kuvattuja lähtöaineiden suhteellisia määriä käyttäen, mutta edellä olevassa kohdassa a) saatua 2-asetyyli-1-metyylikarbatsolia lähtöaineena käyttäen, saatiin otsikkoyhdiste öljynä 75 %:n saannolla.

10

ESIMERKKI 155

15

(1-Metyylikarbatsol-2-yyli)etikkahappo

Seurattaessa esimerkissä 39 kuvattua menettelytapaa ja siinä kuvattuja lähtöaineiden suhteellisia määriä käyttäen, mutta käyttäen esimerkissä 154 saatua (1-metyylikarbatsol-2-yyli)tioasetomorfolidia lähtöaineena, saatiin otsikkoyhdiste 85 %:n saannolla kiinteänä aineena, jonka yhdisteen sulamispiste oli 121 °C (hajoaa).

20

Ydinmagneettinen resonanssispektri (CDCl_3 , 270 MHz), δ ppm:

2,51 (3H, singletti);

3,86 (2H, singletti);

25 7,11 (1H, dubletti, $J = 7,9$ Hz);

7,22 (1H, tripletti, $J = 7,9$ Hz);

7,3—7,5 (2H, multipletti);

7,88 (1H, dubletti, $J = 7,9$ Hz);

8,01 (1H, leveä singletti);

30 8,03 (1H, dubletti, $J = 7,9$ Hz).



ESIMERKKI 156**[9-(3-Nitrobentsyyli)karbatsol-2-yyli]asetomorfolidi**5 a) **Karbatsol-2-yyliasetomorfolidi**

Ylimäärä 1N kaliumhydroksidin vesiliuosta lisättiin 50 ml:aan etanoliliuosta, joka sisälsi 3,10 g (10 mmoolia) esimerkissä 38 saatua (karbatsol-2-yyli)tioasetomorfolidia ja reaktioseosta sekoitettiin yön yli huoneen lämpötilassa. Vesikerros tehtiin sitten
 10 happamaksi lisäämällä 0,5 N kloorivedyn vesiliuosta seokseen ja sitten reaktioseos uutettiin etyyliasetaatilla. Tuloksena saatu orgaaninen kerros pestiin peräkkäin natriumvetykarbonaatin kyllästetyllä vesiliuoksella ja natriumkloridin kyllästetyllä vesiliuoksella, tässä järjestyksessä, kuivattiin vedettömällä magnesiumsulfaatilla ja sitten liuotin poistettiin haihduttamalla alennetussa paineessa. Jäännös käsiteltiin
 15 pylväskromatografisesti (eluentti: 80 %:nen t/t etyyliasetaattiliuos heksaanissa), jolloin saatiin 2,54 g (86 %) otsikkoyhdistettä amorfisena kiinteänä aineena.

b) **[9-(3-Nitrobentsyyli)karbatsol-2-yyli]asetomorfolidi**

20 Seurattaessa esimerkissä 4 kuvattua menettelytapaa ja siinä kuvattuja lähtöaineiden suhteellisia määriä käyttäen, mutta edellä olevassa kohdassa a) saatua (karbatsol-2-yyli)asetomorfolidia ja 3-nitrobentsyylibromidia lähtöaineina käyttäen, saatiin otsikkoyhdiste 83 %:n saannolla amorfisena kiinteänä aineena.

25 **ESIMERKKI 157****[9-(3-Nitrobentsyyli)karbatsol-2-yyli]etikkahappo**

Seurattaessa esimerkissä 39 kuvattua menettelytapaa ja siinä kuvattuja lähtöaineiden
 30 suhteellisia määriä käyttäen, mutta käyttäen esimerkissä 156 saatua [9-(3-nitrobentsyyli)karbatsol-2-yyli]asetomorfolidia lähtöaineena, saatiin otsikkoyhdiste amorfisena kiinteänä aineena 81 %:n saannolla.

Ydinmagneettinen resonanssispektri (CDCl_3 , 270 MHz), δ ppm:

3,55 (2H, singletti);

5,17 (2H, singletti);

6,9—7,4 (7H, multipletti);

5 7,6—7,9 (4H, multipletti).

ESIMERKKI 158

Metyyli-[9-(3-asetamidobentsyyli)karbatsol-2-yyli]asetaat

10

a) Metyyli-[9-(3-nitrobentsyyli)karbatsol-2-yyli]asetaat

Seurattaessa esimerkissä 1a) kuvattua menettelytapaa ja siinä kuvattuja lähtöaineiden suhteellisia määriä käyttäen, mutta käyttäen esimerkissä 157 saatua [9-(3-nitrobentsyyli)karbatsol-2-yyli]etikkahappoa lähtöaineena, saatiin otsikkoyhdiste kvantitatiivisella saannolla öljynä.

15

b) Metyyli-[9-(3-asetamidobentsyyli)karbatsol-2-yyli]asetaat

20 20 mg 10 %:sta p/p palladiumhiiltä lisättiin 2 ml:aan etanolin ja tetrahydrofuraanin 1:1 t/t seokseen, johon oli liuotettu 114 mg (0,30 mmoolia) edellä olevassa kohdassa a) saatua metyyli-[9-(3-nitrobentsyyli)karbatsol-2-yyli]asetaatia. Sitten reaktioseosta sekoitettiin kolme tuntia huoneen lämpötilassa vetyvirrassa. Tämän jälkeen katalyytti suodatettiin pois ja liuotin poistettiin haihduttamalla alennetussa paineessa, jolloin

25 saatiin amiiniyhdiste. Näin saatu yhdiste liuotettiin 0,5 ml:aan pyridiiniä ja sitten lisättiin 0,5 ml vedetöntä etikkahappoa tuloksena saatuun liuokseen. Reaktioseosta sekoitettiin 30 minuuttia huoneen lämpötilassa ja sitten lisättiin veden ylimäärä. Vesikerros uutettiin etyyliasetaatilla ja tuloksena saatu orgaaninen kerros pestiin peräkkäin kloorivedyn laimennetulla vesiliuoksella ja natriumkloridin kyllästetyllä

30 vesiliuoksella, tässä järjestyksessä, kuivattiin vedettömällä magnesiumsulfaatilla ja liuotin poistettiin sitten haihduttamalla alennetussa paineessa. Jäännös käsiteltiin

pylväskromatografisesti (eluentti: 40 %:nen t/t etyyliasetaattiliuos heksaanissa), jolloin saatiin 110 mg (93 %) otsikkoyhdistettä öljynä

ESIMERKKI 159

5

[9-(3-Asetamidobentsyyli)karbatsol-2-yyli]etikkahappo

Seurattaessa esimerkissä 14 kuvattua menettelytapaa ja siinä kuvattuja lähtöaineiden suhteellisia määriä käyttäen, mutta käyttäen esimerkissä 158 saatua metyyli[9-(3-asetamidobentsyyli)karbatsol-2-yyli]asetattia lähtöaineena, saatiin otsikkoyhdiste 98 %:n saannolla kiinteänä aineena, jonka sulamispiste oli 138—140 °C (hajoaa).

Ydinmagneettinen resonanssispektri (CDCl_3 , 270 MHz), δ ppm:

- 2,06 (3H, singletti);
- 15 3,76 (2H, singletti);
- 5,49 (2H, singletti);
- 6,94 (1H, dubletti, $J = 7,3$ Hz);
- 7,06 (1H, singletti);
- 7,1—7,4 (6H, multipletti);
- 20 7,67 (1H, dubletti, $J = 7,9$ Hz);
- 8,0—8,1 (2H, multipletti).

ESIMERKKI 160

25

[9-(4-Bentsyylioksibentsyyli)karbatsol-2-yyli]asetomorfolidi

Seurattaessa esimerkissä 156 b) kuvattua menettelytapaa ja siinä kuvattuja lähtöaineiden suhteellisia määriä käyttäen, mutta käyttäen 4-bentsyylioksibentsyylikloridia lähtöaineena, saatiin otsikkoyhdiste amorfisena kiinteänä aineena 77 %:n saannolla.

30

ESIMERKKI 161**[9-(4-Bentsyylioksibentsyyli)karbatsol-2-yyli]etikkahappo**

- 5 Seurattaessa esimerkissä 39 kuvattua menettelytapaa ja siinä kuvattuja lähtöaineiden suhteellisia määriä käyttäen, mutta käyttäen esimerkissä 160 saatua [9-(4-bentsyylioksibentsyyli)karbatsol-2-yyli]asetomorfolidia lähtöaineena, saatiin otsikkoyhdiste 90 %:n saannolla, jonka yhdisteen sulamispiste oli 169—171 °C.
- 10 Ydinmagneettinen resonanssispektri (CDCl_3 , 270 MHz), δ ppm:
 3,81 (2H, singletti);
 4,98 (2H, singletti);
 5,44 (2h, singletti);
 6,85 (2H, dubletti, $J = 8,7$ Hz);
 7,07 (2H, dubletti, $J = 8,7$ Hz);
 7,1—7,5 (10H, multipletti);
 8,0—8,1 (2H, multipletti).

ESIMERKKI 162

20

Metyyli-[9-(4-hydroksibentsyyli)karbatsol-2-yyli]asetaat**a) Metyyli-[9-(4-bentsyylioksibentsyyli)karbatsol-2-yyli]asetaat**

- 25 Seurattaessa esimerkissä 1a) kuvattua menettelytapaa ja siinä kuvattuja lähtöaineiden suhteellisia määriä käyttäen, mutta käyttäen esimerkissä 161 saatua [9-(4-bentsyylioksibentsyyli)karbatsol-2-yyli]etikkahappoa lähtöaineena, saatiin otsikkoyhdiste kvantitatiivisena saannolla öljynä.

30

b) **Metyyli-[9-(4-hydroksibentsyyli)karbatsol-2-yyli]asetatti**

Seurattaessa esimerkissä 52 kuvattua menettelytapaa ja siinä kuvattuja lähtöaineiden suhteellisia määriä käyttäen, mutta edellä olevassa kohdassa a) saatua [9-(4-bentsyylioksibentsyyli)karbatsol-2-yyli]asetattia lähtöaineena, saatiin otsikkoyhdiste 75 %:n saannolla öljynä.

ESIMERKKI 16310 **[9-(4-Hydroksibentsyyli)karbatsol-2-yyli]etikkahappo**

Seurattaessa esimerkissä 14 kuvattua menettelytapaa ja siinä kuvattuja lähtöaineiden suhteellisia määriä käyttäen, mutta käyttäen esimerkissä 162 saatua [9-(4-hydroksibentsyyli)karbatsol-2-yyli]asetattia lähtöaineena, saatiin otsikkoyhdiste kvantitatiivisella saannolla kiinteänä aineena, jonka sulamispiste oli 216 °C (hajoaa).

Ydinmagneettinen resonanssispektri (CDCl_3 , 270 MHz), δ ppm:

3,80 (2H, singletti);

5,44 (2H, singletti);

20 6,75 (2H, dubletti, $J = 8,5$ Hz);

7,02 (2H, dubletti, $J = 8,5$ Hz);

7,1—7,3 (2H, multipletti);

7,3—7,4 (3H, multipletti);

7,47 (1H, singletti);

25 8,0—8,1 (2H, multipletti).

ESIMERKKI 164**[9-(3-Bentsyylioksibentsyyli)karbatsol-2-yyli]asetomorfolidi**

- 5 Seurattaessa esimerkissä 156 b) kuvattua menettelytapaa ja siinä kuvattuja lähtöaineiden suhteellisia määriä käyttäen, mutta käyttäen 3-bentsyylioksibentsyylikloridia lähtöaineena, saatiin otsikkoyhdiste amorfisena kiinteänä aineena 79 %:n saannolla.

ESIMERKKI 165

10

[9-(3-Bentsyylioksibentsyyli)karbatsol-2-yyli]etikkahappo

- Seurattaessa esimerkissä 39 kuvattua menettelytapaa ja siinä kuvattuja lähtöaineiden suhteellisia määriä käyttäen, mutta käyttäen esimerkissä 164 saatua [9-(3-bentsyyli-
- 15 oksibentsyyli)karbatsol-2-yyli]asetomorfolidia lähtöaineena, saatiin otsikkoyhdiste 89 %:n saannolla kiinteänä aineena, jonka yhdisteen sulamispiste oli 154—156 °C (hajoaa).

- Ydinmagneettinen resonanssispektri (CDCl_3 , 270 MHz), δ ppm:
- 20 3,79 (2H, singletti);
 4,91 (2H, singletti);
 5,45 (2H, singletti);
 6,7—6,8 (2H, multipletti);
 6,82 (1H, dublettien dubletti, $J = 8,2, 2,0$ Hz);
- 25 7,1—7,4 (10H, multipletti);
 7,41 (1H, tripletti, $J = 7,5$ Hz);
 8,0—8,1 (2H, multipletti).

ESIMERKKI 166**Metyyli-[9-(3-hydroksioksibentsyyli)karbatsol-2-yyli]asetatti**

- 5 Seurattaessa esimerkissä 162 kuvattua menettelytapaa ja siinä kuvattuja lähtöaineiden suhteellisia määriä käyttäen, mutta esimerkissä 165 saatua [9-(3-bentsyylioksibentsyyli)karbatsol-2-yyli]etikkahappoa lähtöaineena käyttäen, saatiin otsikkoyhdiste öljynä.

ESIMERKKI 167

10

[9-(3-Hydroksibentsyyli)karbatsol-2-yyli]etikkahappo

- Seurattaessa esimerkissä 14 kuvattua menettelytapaa ja siinä kuvattuja lähtöaineiden suhteellisia määriä käyttäen, mutta käyttäen esimerkissä 166 saatua metyyli-[9-(3-hydroksibentsyyli)karbatsol-2-yyli]asetattia lähtöaineena, saatiin otsikkoyhdiste kvantitatiivisella saannolla kiinteänä aineena, jonka sulamispiste oli 186—187 °C.

Ydinmagneettinen resonanssispektri (CDCl_3 , 270 MHz), δ ppm:

- 3,79 (2H, singletti);
 20 5,47 (2H, singletti);
 6,54 (1H, singletti);
 6,7—6,8 (2H, multiplletti);
 7,12 (1H, tripletti, $J = 7,8$ Hz);
 7,1—7,5 (5H, multiplletti);
 25 8,0—8,1 (2H, multiplletti).

ESIMERKKI 168**(1-Metyylitio-4-propyylikarbatsol-2-yyli)etikkahappo**

30

- Seurattaessa esimerkissä 26 kuvattua menettelytapaa ja siinä kuvattuja lähtöaineiden suhteellisia määriä käyttäen, mutta käyttäen esimerkissä 114 saatua isopropyli-(1-

metyyylitio-4-propyylikarbatsol-2-yyli]asetaatia lähtöaineena, saatiin otsikkoyhdiste 95 %:n saannolla kiinteänä aineena, jonka sulamispiste oli 160—161 °C.

Ydinmagneettinen resonanssispektri (CDCl_3 , 270 MHz), δ ppm:

- 5 1,10 (3H, tripletti, $J = 7,3$ Hz);
 1,8—1,9 (2H, multiplletti);
 2,34 (3H, singletti);
 3,16 (2H, tripletti, $J = 7,7$ Hz);
 4,17 (2H, singletti);
 10 7,01 (1H, singletti);
 7,26 (1H, tripletti, $J = 7,7$ Hz);
 7,43 (1H, tripletti, $J = 7,7$ Hz);
 7,51 (1H, dubletti, $J = 7,7$ Hz);
 8,05 (1H, dubletti, $J = 7,7$ Hz);
 15 8,70 (1H, leveä singletti).

ESIMERKKI 169

Isopropyyli-[1-metyylitio-9-(3-nitrobentsyyli)-4-propyylikarbatsol-2-yyli]asetaatii

20

Seurattaessa esimerkissä 4 kuvattua menettelytapaa ja siinä kuvattuja lähtöaineiden suhteellisia määriä käyttäen, mutta esimerkissä 114 saatua isopropyyli-(1-metyylitio-4-propyylikarbatsol-2-yyli)asetaatia lähtöaineena käyttäen, saatiin otsikkoyhdiste 80 %:n saannolla öljynä.

25

ESIMERKKI 170

[1-Metyylitio-9-(3-nitrobentsyyli)-4-propyylikarbatsol-2-yyli]etikkahappo

30

Seurattaessa esimerkissä 26 kuvattua menettelytapaa ja siinä kuvattuja lähtöaineiden suhteellisia määriä käyttäen, mutta käyttäen esimerkissä 169 saatua isopropyyli-[1-metyylitio-9-(3-nitrobentsyyli)-4-propyylikarbatsol-2-yyli]asetaatia lähtöaineena,

saatiin otsikkoyhdiste kvantitatiivisella saannolla kiinteänä aineena, jonka sulamispiste oli 150 °C (hajoaa).

Ydinmagneettinen resonanssispektri ($\text{CDCl}_3 + (\text{CD}_3)_2\text{CO}$, 270 MHz), δ ppm:

- 5 1,13 (3H, tripletti, $J = 7,3$ Hz);
 1,8—2,0 (2H, multipletti);
 2,02 (3H, singletti);
 3,21 (2H, tripletti, $J = 7,8$ Hz);
 4,20 (2H, singletti);
 10 6,42 (2H, singletti);
 7,09 (1H, singletti);
 7,2—7,5 (5H, multipletti);
 8,0—8,2 (3H, multipletti).

15

ESIMERKKI 171

Isopropyyli-2-[1-metyylitio-9-(3-nitrobentsyyli)-4-propyylikarbatsol-2-yyli]-3-(3-nitrofenyyli)propionaatti

- 20 Seurattaessa esimerkissä 16 kuvattua menettelytapaa ja siinä kuvattuja lähtöaineiden suhteellisia määriä käyttäen, mutta esimerkissä 114 saatua isopropyyli-(1-metyylitio-4-propyylikarbatsol-2-yyli)asetaatia lähtöaineena käyttäen, saatiin otsikkoyhdiste 88 %:n saannolla öljynä.

25

ESIMERKKI 172

2-[1-Metyylitio-9-(3-nitrobentsyyli)-4-propyylikarbatsol-2-yyli]-3-(3-nitrofenyyli)propionihappo

- 30 Seurattaessa esimerkissä 26 kuvattua menettelytapaa ja siinä kuvattuja lähtöaineiden suhteellisia määriä käyttäen, mutta esimerkissä 171 saatua isopropyyli-2-[1-metyylitio-9-(3-nitrobentsyyli)-4-propyylikarbatsol-2-yyli]-3-(3-nitrofenyyli)propionaattia

lähtöaineena käyttäen, saatiin otsikkoyhdiste kvantitatiivisella saannolla amorfisena kiinteänä aineena.

Ydinmagneettinen resonanssispektri (CDCl_3 , 270 MHz), δ ppm:

- 5 1,12 (3H, tripletti, $J = 7,4$ Hz);
 1,8—2,0 (2H, multiplletti);
 2,00 (3H, singletti);
 3,1—3,3 (3H, multiplletti);
 3,56 (1H, dublettien dubletti, $J = 13,9, 9,7$ Hz);
 10 5,38 (1H, tripletti, $J = 7,5$ Hz);
 6,31 (1H, dubletti, $J = 17,4$ Hz);
 6,40 (1H, dubletti, $J = 17,4$ Hz);
 7,1—7,5 (7H, multiplletti);
 7,18 (1H, singletti);
 15 7,9—8,2 (5H, multiplletti).

ESIMERKKI 173

- 20 **Isopropyyli-[9-(3-asetamidobentsyyli)-1-metyylitio-4-propyylikarbatsol-2-yyli]asetaat**

- Seurattaessa esimerkissä 158 kuvattua menettelytapaa ja siinä kuvattuja lähtöaineiden suhteellisia määriä käyttäen, mutta esimerkissä 169 saatua isopropyyli-[1-metyylitio-9-(3-nitrobentsyyli)-4-propyylikarbatsol-2-yyli]asetaatia lähtöaineena käyttäen,
 25 saatiin otsikkoyhdiste öljynä.

ESIMERKKI 174

- 30 **[9-(3-Asetamidobentsyyli)-1-metyylitio-4-propyylikarbatsol-2-yyli]etikkahappo**

Seurattaessa esimerkissä 26 kuvattua menettelytapaa ja siinä kuvattuja lähtöaineiden suhteellisia määriä käyttäen, mutta käyttäen esimerkissä 173 saatua isopropyyli-[9-(3-

asetamidobentsyyli)-1-metyylitio-4-propyylikarbatsol-2-yyli]asetaatia lähtöaineena, saatiin otsikkoyhdiste kvantitatiivisella saannolla kiinteänä aineena, jonka yhdisteen -sulamispiste oli 130—134 °C (hajoaa).

- 5 Ydinmagneettinen resonanssispektri (CDCl_3 , 270 MHz), δ ppm:
- 1,14 (3H, tripletti, $J = 7,4$ Hz);
- 1,8—2,0 (2h, multipletti);
- 2,02 (3H, singletti);
- 2,07 (3H, singletti);
- 10 3,20 (2H, tripletti, $J = 7,8$ Hz);
- 4,20 (2H, singletti);
- 6,36 (2H, singletti);
- 6,76 (1H, dubletti, $J = 7,3$ Hz);
- 7,0—7,5 (6H, multipletti);
- 15 7,60 (1H, dubletti, $J = 8,0$ Hz);
- 8,10 (1H, dubletti, $J = 8,0$ Hz);
- 8,40 (1H, leveä singletti).

ESIMERKKI 175

20

Isopropyyli-[1-metyylitio-9--(4-nitrobentsyyli)-4-propyylikarbatsol-2-yyli]asetaatii

Seurattaessa esimerkissä 4 kuvattua menettelytapaa ja siinä kuvattuja lähtöaineiden suhteellisia määriä käyttäen, mutta esimerkissä 114 saatua isopropyyli-(1-metyylitio-

- 25 4-propyylikarbatsol-2-yyli]asetaatia ja 4-nitrobentsyylibromidia lähtöaineina käyttäen, saatiin otsikkoyhdiste 76 %:n saannolla öljynä.

ESIMERKKI 176**[1-Metyylitio-9-(4-nitrobentsyyli)-4-propyylikarbatsol-2-yyli]etikkahappo**

- 5 Seurattaessa esimerkissä 26 kuvattua menettelytapaa ja siinä kuvattuja lähtöaineiden suhteellisia määriä käyttäen, mutta käyttäen esimerkissä 175 saatua isopropyyli-[1-metyylitio-9-(4-nitrobentsyyli)-4-propyylikarbatsol-2-yyli]asetaattia lähtöaineena, saatiin otsikkoyhdiste kvantitaviivisella saannolla amorfisena kiinteänä aineena.
- 10 Ydinmagneettinen resonanssispektri ($\text{CDCl}_3 + (\text{CD}_3)_2\text{CO}$, 270 MHz), δ ppm:
 1,13 (3H, tripletti, $J = 7,3$ Hz);
 1,8—2,0 (2H, multipletti);
 1,99 (3H, singletti);
 3,20 (2H, dublettien dubletti, $J = 8,8, 6,9$ Hz);
 4,18 (2H, singletti);
 6,43 (2H, singletti);
 7,08 (1H, singletti);
 7,18 (2H, dubletti, $J = 8,9$ Hz);
 7,2—7,4 (1H, multipletti);
 7,43 (1H, tripletti, $J = 7,5$ Hz);
 8,0—8,2 (4H, multipletti).

ESIMERKKI 177

- 25 **Isopropyyli-[9-(4-asetamidobentsyyli)-1-metyylitio-4-propyylikarbatsol-2-yyli]asetatti**

- Seurattaessa esimerkissä 158 b) kuvattua menettelytapaa ja siinä kuvattuja lähtöaineiden suhteellisia määriä käyttäen, mutta esimerkissä 175 saatua isopropyyli-(1-metyylitio-9-(4-nitrobentsyyli)-4-propyylikarbatsol-2-yyli)asetaattia lähtöaineena käyttäen, saatiin otsikkoyhdiste öljynä.

ESIMERKKI 178

[9-(4-Asetamidobentsyyli)-1-metyylitio-4-propyylikarbatsol-2-yyli]etikkahappo

- 5 Seurattaessa esimerkissä 26 kuvattua menettelytapaa ja siinä kuvattuja lähtöaineiden suhteellisia määriä käyttäen, mutta käyttäen esimerkissä 177 saatua isopropyli-[9-(4-asetamidobentsyyli)-1-metyylitio-4-propyylikarbatsol-2-yyli]asetaatia lähtöaineena, saatiin otsikkoyhdiste kvantitatiivisella saannolla kiinteänä aineena, jonka sulamispiste oli 219—221 °C.

10

Ydinmagneettinen resonanssispektri (CDCl_3 , 270 MHz), δ ppm:

1,13 (3H, tripletti, $J = 7,3$ Hz);

1,8—2,0 (2H, multipletti);

2,12 (3H, singletti);

- 15 2,15 (3H, singletti);

3,20 (2H, tripletti, $J = 7,8$ Hz);

4,19 (2H, singletti);

6,35 (2H, singletti);

6,99 (2H, dubletti, $J = 8,5$ Hz);

- 20 7,08 (1H, singletti);

7,26 (1H, tripletti, $J = 7,5$ Hz);

7,3—7,5 (4H, multipletti);

7,88 (1H, leveä singletti);

8,10 (1H, dubletti, $J = 7,5$ Hz).

25

ESIMERKKI 179

tert-Butyyli-[9-(4-klooribentsyyli)-4-metyyli-1-metyylitiokarbatsol-2-yyli]asetaat

- 30 Seurattaessa esimerkissä 4 kuvattua menettelytapaa ja siinä kuvattuja lähtöaineiden suhteellisia määriä käyttäen, mutta käyttäen tert-butyli-(4-metyyli-1-metyylitiokar-

batsol-2-yyli)asetaatia ja 4-klooribentsyylikloridia lähtöaineina, saatiin otsikkoyhdiste 92 %:n saannolla öljynä.

ESIMERKKI 180

5

[9-(4-Klooribentsyyli)-4-metyyli-1-metyylitiokarbatsol-2-yyli]etikkahappo

Seurattaessa esimerkissä 3 kuvattua menettelytapaa ja siinä kuvattuja lähtöaineiden suhteellisia määriä käyttäen, mutta käyttäen esimerkissä 179 saatua tert-butyli-[9-(4-
10 klooribentsyyli)-4-metyyli-1-metyylitiokarbatsol-2-yyli]asetaatia lähtöaineena saatiin otsikkoyhdiste kvantitatiivisella saannolla kiinteänä aineena, jonka sulamispiste oli 198—199 °C.

Ydinmagneettinen resonanssispektri (CDCl_3 , 270 MHz), δ ppm:

- 15 1,99 (3H, singletti);
2,89 (3H, singletti);
4,19 (2H, singletti);
6,33 (2H, singletti);
6,95 (2H, dubletti, $J = 8,4$ Hz);
20 7,06 (1H, singletti);
7,19 (2H, dubletti, $J = 8,4$ Hz);
7,2—7,4 (2H, multiplletti);
7,43 (1H, tripletti, $J = 7,6$ Hz);
8,19 (1H, dubletti, $J = 7,6$ Hz).

25

ESIMERKKI 181

Isopropyyli-(9-bentsyyli-6-metoksi-4-metyyli-1-metyylitiokarbatsol-2-yyli)asetaatii

30 Seurattaessa esimerkissä 114 kuvattua menettelytapaa ja siinä kuvattuja lähtöaineiden suhteellisia määriä käyttäen, mutta käyttäen 5-metoksi-indolia ja asetaldehydiä lähtöaineina, saatiin otsikkoyhdiste öljynä.

ESIMERKKI 182**(9-Bentsyyli-6-metoksi-4-metyyli-1-metyylitiokarbatsol-2-yyli)etikkahappo**

- 5 Seurattaessa esimerkissä 26 kuvattua menettelytapaa ja siinä kuvattuja lähtöaineiden suhteellisia määriä käyttäen, mutta käyttäen esimerkissä 181 saatua isopropyli-(9-bentsyyli-6-metoksi-4-metyyli-1-metyylitiokarbatsol-2-yyli)asetaatia lähtöaineena, saatiin otsikkoyhdiste 97 %:n saannolla kiinteänä aineena, jonka sulamispiste oli 205—206 °C.

10

Ydinmagneettinen resonanssispektri (CDCl_3 , 270 MHz), δ ppm:

1,95 (3H, singletti);

2,87 (3H, singletti);

3,92 (3H, singletti);

- 15 4,18 (2H, singletti);

6,34 (2H, singletti);

7,0—7,3 (8H, multiplletti);

7,70 (1H, dubletti, $J = 2,5$ Hz).

20

ESIMERKKI 183**Isopropyli-(9-bentsyyli-5-metoksi-4-metyyli-1-metyylitiokarbatsol-2-yyli)asetatti**

25

Seurattaessa esimerkissä 114 kuvattua menettelytapaa ja siinä kuvattuja lähtöaineiden suhteellisia määriä käyttäen, mutta käyttäen 5-metoksi-indolia ja asetaldehydiä lähtöaineina, saatiin otsikkoyhdiste öljynä.

ESIMERKKI 184**(9-Bentsyyli-5-metoksi-4-metyyli-1-metyylitiokarbatsol-2-yyli)etikkahappo**

- 5 Seurattaessa esimerkissä 26 kuvattua menettelytapaa ja siinä kuvattuja lähtöaineiden suhteellisia määriä käyttäen, mutta käyttäen esimerkissä 183 saatua isopropyli-(9-bentsyyli-6-metoksi-4-metyyli-1-metyylitiokarbatsol-2-yyli)asetaatia lähtöaineena, saatiin otsikkoyhdiste kvantitaviivisella saannolla kiinteänä aineena, jonka sulamispiste oli 214—216 °C.

10

Ydinmagneettinen resonanssispektri (CDCl_3 , 270 MHz), δ ppm:

1,91 (3H, singletti);

2,99 (3H, singletti);

3,99 (3H, singletti);

- 15 4,15 (2H, singletti);

6,37 (2H, singletti);

6,69 (1H, dubletti, $J = 8,1$ Hz);

6,9—7,1 (4H, multipletti);

7,1—7,3 (3H, multipletti);

- 20 7,32 (1H, tripletti, $J = 8,1$ Hz).

ESIMERKKI 185**Isopropyli-(9-bentsyyli-6-hydroksi-4-metyyli-1-metyylitiokarbatsol-2-yyli)asetaat-
ti**

25

0,48 ml (0,48 mmoolia) 1,0 M booritribromidiliuosta metyleenikloridissa lisättiin 1 ml:aan liuosta, joka sisälsi 106 mg (0,24 mmoolia) esimerkissä 181 saatua isopropyli-(9-bentsyyli-6-metoksi-4-metyyli-1-metyylitiokarbatsol-2-yyli)asetaatia metyleenikloridissa lämpötilassa -78 °C. Reaktioseosta lämmitettiin sitten lämpötilaan 0 °C ja sekoitettiin kolme tuntia. Tämän jälkeen reaktioseos kaadettiin natriumvetykarbonaatin kyllästettyyn vesiliuokseen ja vesikerros uutettiin metyleenikloridilla.

30

Tuloksena saatu orgaaninen kerros pestiin natriumkloridin kyllästetyllä vesiliuoksella, kuivattiin vedettömällä magnesiumsulfaatilla ja sitten liuotin poistettiin haihduttamalla alennetussa paineessa. Jäännös käsiteltiin pylvaskromatografisesti (eluentti: 15 %:nen t/t etyyliasetaattiliuos heksaanissa), jolloin saatiin 81 mg (79 %) otsikkoyhdistettä
5 öljynä.

ESIMERKKI 186

(9-Bentsyyli-6-hydroksi-4-metyyli-1-metyylitiokarbatsol-2-yyli)etikkahappo

10

Seurattaessa esimerkissä 26 kuvattua menettelytapaa ja siinä kuvattuja lähtöaineiden suhteellisia määriä käyttäen, mutta käyttäen esimerkissä 185 saatua isopropyyli-(9-bentsyyli-6-hydroksi-4-metyyli-1-metyylitiokarbatsol-2-yyli)asetaatia lähtöaineena, saatiin otsikkoyhdiste 94 %:n saannolla kiinteänä aineena, jonka sulamispiste oli
15 219—222 °C.

Ydinmagneettinen resonanssispektri (CDCl_3 , 270 MHz), δ ppm:

1,99 (3H, singletti);

2,84 (3H, singletti);

20 4,17 (2H, singletti);

6,35 (2H, singletti);

7,0—7,4 (9H, multipletti);

7,69 (1H, singletti).

25

ESIMERKKI 187

Isopropyyli-(4-isopropyyli-1-metyylitiokarbatsol-2-yyli)asetaat

30

Seurattaessa esimerkissä 114 kuvattua menettelytapaa ja siinä kuvattuja lähtöaineiden suhteellisia määriä käyttäen, mutta käyttäen isobutyryyaldehydiä lähtöaineena, saatiin otsikkoyhdiste öljynä.

ESIMERKKI 188**(4-Isopropyyli-1-metyylitiokarbatsol-2-yyli)etikkahappo**

- 5 Seurattaessa esimerkissä 26 kuvattua menettelytapaa ja siinä kuvattuja lähtöaineiden suhteellisia määriä käyttäen, mutta käyttäen esimerkissä 187 saatua isopropyyli-(4-isopropyyli-1-metyylitiokarbatsol-2-yyli)asetaatia lähtöaineena, saatiin otsikkoyhdiste kvantitatiivisella saannolla kiinteänä aineena, jonka sulamispiste oli 171—173 °C.
- 10 Ydinmagneettinen resonanssispektri (CDCl_3 , 270 MHz), δ ppm:
- 1,47 (6H, dubletti, $J = 6,8$ Hz);
- 2,35 (3H, singletti);
- 3,91 (1H, septetti, $J = 6,8$ Hz);
- 4,19 (2H, singletti);
- 15 7,11 (1H, singletti);
- 7,25 (1H, tripletti, $J = 7,7$ Hz);
- 7,43 (1H, tripletti, $J = 7,7$ Hz);
- 7,51 (1H, dubletti, $J = 7,7$ Hz);
- 8,14 (1H, dubletti, $J = 7,7$ Hz);
- 20 8,72 (1H, leveä singletti).

ESIMERKKI 189**Isopropyyli-(9-bentsyyli-4-isopropyyli-1-metyylitiokarbatsol-2-yyli)asetatti**

- 25 Seurattaessa esimerkissä 4 kuvattua menettelytapaa ja siinä kuvattuja lähtöaineiden suhteellisia määriä käyttäen, mutta käyttäen esimerkissä 187 saatua isopropyyli-(4-isopropyyli-1-metyylitiokarbatsol-2-yyli)asetaatia lähtöaineena, saatiin otsikkoyhdiste 83 %:n saannolla öljynä.

30

ESIMERKKI 190**(9-Bentsyyli-4-isopropyli-1-metyylitiokarbatsol-2-yyli)etikkahappo**

- 5 Seurattaessa esimerkissä 26 kuvattua menettelytapaa ja siinä kuvattuja lähtöaineiden suhteellisia määriä käyttäen, mutta käyttäen esimerkissä 189 saatua isopropyli-(9-bentsyyli-4-isopropyli-1-metyylitiokarbatsol-2-yyli)asetaatia lähtöaineena, saatiin otsikkoyhdiste kvantitatiivisella saannolla kiinteänä aineena, jonka sulamispiste oli 170—171 °C.

10

Ydinmagneettinen resonanssispektri (CDCl_3 , 270 MHz), δ ppm:

1,49 (6H, dubletti, $J = 6,8$ Hz);

1,94 (3H, singletti);

4,00 (1H, septetti, $J = 6,8$ Hz);

- 15 4,22 (2H, singletti);

6,39 (2H, singletti);

7,0—7,1 (2H, multiplletti);

7,1—7,5 (7H, multiplletti);

8,21 (1H, dubletti, $J = 7,9$ Hz).

20

ESIMERKKI 191**3-(1-Bentsyyli-indol-3-yyli)propionihappo**

- 25 8 ml liuosta, joka sisälsi 1,00 g indol-3-yylipropionihappoa dimetyyliformamidissa, lisättiin vähitellen 4 ml:aan suspensiota, joka sisälsi 460 mg (10,6 mmoolia) natriumhydridiä (55 % p/t dispersio mineraaliöljyssä) dimetyyliformamidissa lämpötilassa -5 °C ja tuloksena saatua seosta sekoitettiin 10 minuuttia tässä lämpötilassa. Tämän jälkeen 1,8 g (10,6 mmoolia) bentsyylibromidia lisättiin seokseen, joka sitten
- 30 lämmitettiin huoneen lämpötilaan, sekoitettiin 10 minuuttia, kaadettiin jääveteen ja tehtiin happamaksi 1 N kloorivetyhapon vesiliuoksella. Tuloksena saatu vesikerros uutettiin metyleenikloridilla ja uute kuivattiin vedettömällä magnesiumsulfaatilla ja

sitten liuotin poistettiin haihduttamalla alennetussa paineessa. Jäännös uudelleenki-
teytettiin etyyliasetaatin ja heksaanin 1:1 t/t seoksesta, jolloin saatiin 1,15 g (79 %)
otsikkoyhdistettä, jonka yhdisteen sulamispiste oli 121—122 °C.

5

ESIMERKKI 192**(1-Bentsyyli-indol-3-yyli)tioasetomorfolidi**

Seurattaessa esimerkeissä 4 ja 90 kuvattuja menettelytapoja ja niissä kuvattuja
10 lähtöaineiden suhteellisia määriä käyttäen, mutta käyttäen 3-asetyyli-indolia lähtöai-
neena, saatiin otsikkoyhdiste öljynä.

ESIMERKKI 193

15

(1-Bentsyyli-indol-3-yyli)etikkahappo

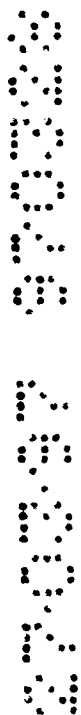
Seurattaessa esimerkissä 39 kuvattua menettelytapaa ja siinä kuvattuja lähtöaineiden
suhteellisia määriä käyttäen, mutta käyttäen esimerkissä 192 saatua (1-bentsyyli-
indol-3-yyli)tioasetomorfolidia lähtöaineena, saatiin otsikkoyhdiste 76 %:n saannolla
20 kiinteänä aineena, jonka sulamispiste oli 155—156 °C.

Ydinmagneettinen resonanssispektri (CDCl_3 , 270 MHz), δ ppm:

3,82 (2H, singletti);

5,30 (2H, singletti);

25 7,11—7,67 (10H, multipletti).



ESIMERKKI 194**a) Metyyli-(1-bentsyyli-3-formyyli-indol-6-yyli)asetatti**

- 5 Seurattaessa esimerkissä 1a) kuvattua menettelytapaa ja siinä kuvattuja lähtöaineiden suhteellisia määriä käyttäen, mutta käyttäen esimerkissä 67 saatua (1-bentsyyli-indol-6-yyli)etikkahappoa lähtöaineena, saatiin otsikkoyhdiste 98 %:n saannolla öljynä.

b) Metyyli-(1-bentsyyli-2-formyyli-indol-6-yyli)asetatti

10

18 mg (0,12 mmoolia) fosforyylioksikloridia lisättiin vähitellen 4 ml:aan liuosta, joka sisälsi 25 mg (0,09 mmoolia) edellä olevassa kohdassa a) saatua metyyli-(1-bentsyyli-indol-6-yyli)asetattia dimetyyliformamidissa huoneen lämpötilassa ja tuloksena saatua seosta sekoitettiin 30 minuuttia. Tämän jälkeen ylimäärä 2N

15 natriumhydroksidin vesiliuosta lisättiin seokseen, jota sekoitettiin sitten 10 minuuttia. Vesikerros uutettiin metyleenikloridilla ja uute pestiin natriumkloridin kyllästetyllä vesiliuoksella, kuivattiin vedettömällä magnesiumsulfaatilla ja liuotin poistettiin sitten haihduttamalla alennetussa paineessa. Jäännös käsiteltiin pylväskromatografisesti (eluentti: 25 %:nen t/t etyyliasetaattiliuos heksaanissa), jolloin saatiin 23 mg (83 %)

20 otsikkoyhdistettä öljynä.

ESIMERKKI 195**(1-Bentsyyli-3-formyyli-indol-6-yyli)etikkahappo**

25

Seurattaessa esimerkissä 14 kuvattua menettelytapaa ja siinä kuvattuja lähtöaineiden suhteellisia määriä käyttäen, mutta käyttäen esimerkissä 194 saatua metyyli-(1-bentsyyli-3-formyyli-indol-6-yyli)asetattia lähtöaineena, saatiin otsikkoyhdiste 92 %:n saannolla kiinteänä aineena, jonka sulamispiste oli 162—163 °C.

30

Ydinmagneettinen resonanssispektri (CDCl_3 , 270 MHz), δ ppm:
3,74 (2H, singletti);

5,33 (2H, singletti);
 7,17—8,28 (9H, multipletti);
 9,96 (1H, singletti).

5

ESIMERKKI 196**Metyyli-(3-bentsoyyli-1-bentsyyli-indol-6-yyli)asetaat**

Seurattaessa esimerkissä 194 b) kuvattua menettelytapaa ja siinä kuvattuja lähtöai-
 10 neiden suhteellisia määriä käyttäen, mutta käyttäen N,N-dimetyylibentsamidia
 lähtöaineena, saatiin otsikkoyhdiste 70 %:n saannolla öljynä.

ESIMERKKI 197

15

(3-Bentsoyyli-1-bentsyyli-indol-6-yyli)etikkahappo

Seurattaessa esimerkissä 14 kuvattua menettelytapaa ja siinä kuvattuja lähtöaineiden
 suhteellisia määriä käyttäen, mutta käyttäen esimerkissä 196 saatua metyyli-(3-
 bentsoyyli-1-bentsyyli-indol-6-yyli)asetaatia lähtöaineena, saatiin otsikkoyhdiste
 20 90 %:n saannolla kiinteänä aineena, jonka sulamispiste oli 195—196 °C.

Ydinmagneettinen resonanssispektri (CDCl_3 , 270 MHz), δ ppm:

3,75 (2H, singletti);
 5,35 (2H, singletti);
 25 7,24—8,39 (14H, multipletti).

ESIMERKKI 198**Metyyli-(3-asetyyli-1-bentsyyli-indol-6-yyli)asetaat**

30

Seurattaessa esimerkissä 194 b) kuvattua menettelytapaa ja siinä kuvattuja lähtöaineiden suhteellisia määriä käyttäen, mutta käyttäen N,N-dimetyyliasetamidia lähtöaineena, saatiin otsikkoyhdiste 75 %:n saannolla öljynä.

5

ESIMERKKI 199**(3-Asetyyli-1-bentsyyli-indol-6-yyli)etikkahappo**

Seurattaessa esimerkissä 14 kuvattua menettelytapaa ja siinä kuvattuja lähtöaineiden suhteellisia määriä käyttäen, mutta käyttäen esimerkissä 198 saatua metyyli-(3-asetyyli-1-bentsyyli-indol-6-yyli)asetaatia lähtöaineena, saatiin otsikkoyhdiste kiinteänä aineena, jonka yhdisteen sulamispiste oli 211—212 °C.

Ydinmagneettinen resonanssispektri (CDCl_3 , 270 MHz), δ ppm:

- 15 2,50 (3H, singletti);
 3,73 (2H, singletti);
 5,33 (2H, singletti);
 7,14—7,35 (7H, multiplletti);
 7,72 (1H, singletti);
 20 8,34 (1H, dubletti, $J = 8,0$ Hz).

ESIMERKKI 200**(9-Bentsyyli-1-metyylisulfinyyli-4-metyylikarbatsol-2-yyli)etikkahappo**

25

Seurattaessa esimerkissä 26 kuvattua menettelytapaa ja siinä kuvattuja lähtöaineiden suhteellisia määriä käyttäen, mutta käyttäen myöhemmässä esimerkissä 215 saatua isopropyli-(9-bentsyyli-1-metaanisulfinyyli-4-metyylikarbatsol-2-yyli)asetaatia lähtöaineena, saatiin otsikkoyhdiste 96 %:n saannolla kiinteänä aineena, jonka yhdisteen sulamispiste oli 210 °C (hajoaa).

30

Ydinmagneettinen resonanssispektri (d_6 -DMSO, 270 MHz), δ ppm:

- 2,74 (3H, singletti);
 2,83 (3H, singletti);
 3,94 (1H, dubletti, $J = 16,0$ Hz);
 5 4,30 (1H, dubletti, $J = 16,0$ Hz);
 6,18 (2H, singletti);
 6,86 (2H, dubletti, $J = 7,26$ Hz);
 7,01 (1H, singletti);
 7,17—7,53 (6H, multipletti);
 10 8,20 (1H, dubletti, $J = 7,88$ Hz).

ESIMERKKI 201

Isopropyyli-(9-bentsyyli-1-metyylisulfonyyli-4-metyylikarbatsol-2-yyli)asetaat

15

44 mg (0,25 mmoolia) m-klooriperbentsoehappoa lisättiin 6 ml:aan liuosta, joka sisälsi 100 mg (0,23 mmoolia) allaolevassa esimerkissä 215 saatua isopropyyli-(9-bentsyyli-1-metyylisulfonyyli-4-metyylikarbatsol-2-yyli)asetaatia metyleenikloridissa huoneen lämpötilassa ja seosta sekoitettiin 30 minuuttia. Tämän jälkeen natriumvetykarbonaatin kyllästettyä vesiliuosta lisättiin seokseen, vesikerros uutettiin metyleenikloridilla, uute kuivattiin vedettömällä magnesiumsulfaatilla ja sitten liuotin poistettiin haihduttamalla alennetussa paineessa. Jäännös käsiteltiin pylväskromatografisesti (eluentti: 50 %:nen t/t etyyliasetaattiliuos heksaanissa), jolloin saatiin 90 mg (87 %) otsikkoyhdistettä amorfisena kiinteänä aineena.

25

ESIMERKKI 202

(9-Bentsyyli-1-metyylisulfonyyli-4-metyylikarbatsol-2-yyli)etikkahappo

30

Seurattaessa esimerkissä 26 kuvattua menettelytapaa ja siinä kuvattuja lähtöaineiden suhteellisia määriä käyttäen, mutta käyttäen esimerkissä 201 saatua isopropyyli-(9-bentsyyli-1-metaanisulfonyyli-4-metyylikarbatsol-2-yyli)asetaatia lähtöaineena,

saatiin otsikkoyhdiste 95 %:n saannolla kiinteänä aineena, jonka sulamispiste oli 167—168 °C.

Ydinmagneettinen resonanssispektri (CDCl_3 , 270 MHz), δ ppm:

- 5 2,94 (3H, singletti);
 3,06 (3H, singletti);
 4,31 (2H, singletti);
 6,25 (2H, singletti);
 6,77 (2H, dubletti, $J = 7,7$ Hz);
 10 7,03 (1H, singletti);
 7,14—7,46 (6H, multipletti);
 8,20 (1H, dubletti, $J = 7,7$ Hz).

ESIMERKKI 203

15

Isopropyyli-(4,9-dimetyyli-1-metyylisulfinyylikarbatsol-2-yyli)asetaat

a) Isopropyyli-(4,9-dimetyyli-1-metyylitiokarbatsol-2-yyli)asetaat

- 20 Seurattaessa esimerkissä 4 kuvattua menettelytapaa ja siinä kuvattuja lähtöaineiden suhteellisia määriä käyttäen, mutta käyttäen isopropyyli-(4-metyyli-1-metyylitiokarbatsol-2-yyli)asetaatia ja metyylijodidia lähtöaineina, saatiin otsikkoyhdiste 80 %:n saannolla öljynä.

25 b) Isopropyyli-(4,9-dimetyyli-1-metyylisulfinyylikarbatsol-2-yyli)asetaat

- Seurattaessa esimerkissä 215 kuvattua menettelytapaa ja siinä kuvattuja lähtöaineiden suhteellisia määriä käyttäen, mutta käyttäen edellä olevassa kohdassa a) saatua isopropyyli-(4-metyyli-1-metyylitiokarbatsol-2-yyli)asetaatia lähtöaineena, saatiin
 30 otsikkoyhdiste 89 %:n saannolla öljynä.

ESIMERKKI 204**(4,9-Dimetyyli-1-metyylisulfinyylikarbatsol-2-yyli)etikkahappo**

- 5 Seurattaessa esimerkissä 26 kuvattua menettelytapaa ja siinä kuvattuja lähtöaineiden suhteellisia määriä käyttäen, mutta käyttäen esimerkissä 203 saatua isopropyyli-(4,9-dimetyyli-1-metyylisulfinyylikarbatsol-2-yyli)asetaatia lähtöaineena, saatiin otsikkoyhdiste 84 %:n saannolla kiinteänä aineena, jonka yhdisteen sulamispiste oli 219–220 °C.
- 10 Ydinmagneettinen resonanssispektri (d_6 -DMSO, 270 MHz), δ ppm:
- 2,79 (3H, singletti);
- 3,13 (3H, singletti);
- 3,85 (2H, leveä singletti);
- 15 4,41 (3H, singletti);
- 6,89 (1H, singletti);
- 7,28 (1H, tripletti, $J = 7,4$ Hz);
- 7,51 (1H, tripletti, $J = 7,4$ Hz);
- 7,63 (1H, dubletti, $J = 7,8$ Hz);
- 20 8,14 (1H, dubletti, $J = 7,8$ Hz).

ESIMERKKI 205**Isopropyyli-(1-bentsyyli-4,9-dimetyylisulfinyylikarbatsol-2-yyli)asetaat**

- 25 Seurattaessa esimerkissä 216 kuvattua menettelytapaa ja siinä kuvattuja lähtöaineiden suhteellisia määriä käyttäen, mutta käyttäen esimerkissä 203 saatua isopropyyli-(4,9-dimetyyli-1-metyylisulfinyylikarbatsol-2-yyli)asetaatia ja bentsyylibromidia lähtöaineina, saatiin otsikkoyhdiste 72 %:n saannolla öljynä.

30

ESIMERKKI 206**(1-Bentsyylitio-4,9-dimetyylikarbatsol-2-yyli)etikkahappo**

- 5 Seurattaessa esimerkissä 26 kuvattua menettelytapaa ja siinä kuvattuja lähtöaineiden suhteellisia määriä käyttäen, mutta käyttäen esimerkissä 205 saatua isopropyyli-(1-bentsyylitio-4,9-dimetyylikarbatsol-2-yyli)asettaattia lähtöaineena, saatiin otsikkoyhdiste 82 %:n saannolla kiinteänä aineena, jonka yhdisteen sulamispiste oli 187—188 °C.

10

Ydinmagneettinen resonanssispektri (CDCl_3 , 270 MHz), δ ppm:

2,85 (3H, singletti),

3,83 (2H, singletti);

3,90 (2H, singletti);

- 15 4,32 (3H, singletti);

6,93—7,57 (9H, multipletti);

8,16 (1H, dubletti, $J = 7,9$ Hz).

Esimerkki 207

20

Isopropyyli-(4,9-dimetyyli-1-isopropyyliitiokarbatsol-2-yyli)asettaatti

- Seurattaessa alla olevassa esimerkissä 216 kuvattua menettelytapaa ja siinä kuvattuja lähtöaineiden suhteellisia määriä käyttäen, mutta käyttäen esimerkissä 203 saatua isopropyyli-(4,9-dimetyyli-1-metyyliitiokarbatsol-2-yyli)asettaattia ja isopropyylijo-
- 25 didia lähtöaineina, saatiin otsikkoyhdiste 65 %:n saannolla öljynä.

ESIMERKKI 208**(4,9-Dimetyyli-1-isopropyyliitiokarbatsol-2-yyli)etikkahappo**

- 5 Seurattaessa esimerkissä 26 kuvattua menettelytapaa ja siinä kuvattuja lähtöaineiden suhteellisia määriä käyttäen, mutta käyttäen esimerkissä 207 saatua isopropyyli-(4,9-dimetyyli-1-isopropyyliitiokarbatsol-2-yyli)asetaatia lähtöaineena, saatiin otsikkoyhdiste 90 %:n saannolla kiinteänä aineena, jonka yhdisteen sulamispiste oli 205—206 °C.

10

Ydinmagneettinen resonanssispektri (CDCl_3 , 270 MHz), δ ppm:

1,17 (6H, dubletti, $J = 6,73$ Hz);

2,85 (3H, singletti);

3,06 (1H, heptetti, $J = 6,7$ Hz);

- 15 4,23 (2H, leveä singletti);

4,41 (3H, singletti);

7,01 (1H, singletti);

7,25—7,54 (3H, multiplletti);

8,15 (1H, dubletti, $J = 7,8$ Hz).

20

ESIMERKKI 209**Isopropyyli-(4,9-dimetyyli-1-propyyliitiokarbatsol-2-yyli)asetatti**

- 25 Seurattaessa alla olevassa esimerkissä 216 kuvattua menettelytapaa ja siinä kuvattuja lähtöaineiden suhteellisia määriä käyttäen, mutta käyttäen esimerkissä 203 saatua isopropyyli-(4,9-dimetyyli-1-metyyliitiokarbatsol-2-yyli)asetaatia ja propyylijodidia lähtöaineina, saatiin otsikkoyhdiste 69 %:n saannolla öljynä.

30

ESIMERKKI 210**(4,9-Dimetyyli-1-propyyliitiokarbatsol-2-yyli)etikkahappo**

- 5 Seurattaessa esimerkissä 26 kuvattua menettelytapaa ja siinä kuvattuja lähtöaineiden suhteellisia määriä käyttäen, mutta käyttäen esimerkissä 209 saatua isopropyli-(4,9-dimetyyli-1-propyyliitiokarbatsol-2-yyli)asetaatia lähtöaineena, saatiin otsikkoyhdiste 84 %:n saannolla kiinteänä aineena, jonka yhdisteen sulamispiste oli 187—188 °C.
- 10 Ydinmagneettinen resonanssispektri (CDCl_3 , 270 MHz), δ ppm:
- 0,94 (3H, tripletti, $J = 7,3$ Hz);
- 1,56 (2H, sekstetti, $J = 7,4$ Hz);
- 2,66 (2H, tripletti, $J = 7,54$ Hz);
- 2,85 (3H, singletti);
- 15 4,22 (2H, singletti);
- 4,44 (3H, singletti);
- 7,00 (1H, singletti);
- 7,24—7,47 (3H, multiplletti);
- 8,15 (1H, dubletti, $J = 7,9$ Hz).

20

ESIMERKKI 211**tert-Butyyli-[4-metyyli-1-metyylitio-9-(2-fenetyyli)karbatsol-2-yyli]asetaat**

- 25 Seurattaessa esimerkissä 4 kuvattua menettelytapaa ja siinä kuvattuja lähtöaineiden suhteellisia määriä käyttäen, mutta käyttäen tert-butyli-(4-metyyli-1-metyylitiokarbatsol-2-yyli)asetaatia ja 2-fenyylietyyliibromidia lähtöaineina, saatiin otsikkoyhdiste 77 %:n saannolla öljynä.

30

ESIMERKKI 212

[4-Metyyli-1-metyylitio-9-(2-fenetyyli)karbatsol-2-yyli]etikkahappo

- 5 Seurattaessa esimerkissä 3 kuvattua menettelytapaa ja siinä kuvattuja lähtöaineiden suhteellisia määriä käyttäen, mutta käyttäen esimerkissä 211 saatua tert-butyli-[4-metyyli-1-metyylitio-9-(2-fenetyyli)karbatsol-2-yyli]asettaattia lähtöaineena, saatiin otsikkoyhdiste kvantitatiivisella saannolla kiinteänä aineena, jonka yhdisteen sulamispiste oli 181—182 °C.

10

Ydinmagneettinen resonanssispektri (CDCl_3 , 270 MHz), δ ppm:

2,29 (3H, singletti);

2,86 (3H, singletti);

3,04 (2H, tripletti, $J = 8,1$ Hz);

- 15 4,25 (2H, singletti);

5,17 (2H, tripletti, $J = 8,1$ Hz);

7,04 (1H, singletti);

7,25—7,36 (6H, multipletti);

7,51 (2H, dubletti, $J = 3,3$ Hz);

- 20 8,17 (1H, dubletti, $J = 7,9$ Hz).

ESIMERKKI 213

tert-Butyyli-[4-metyyli-1-metyylitio-9-(3-fenyylipropyyli)karbatsol-2-yyli]asettaatti

25

Seurattaessa esimerkissä 4 kuvattua menettelytapaa ja siinä kuvattuja lähtöaineiden suhteellisia määriä käyttäen, mutta käyttäen tert-butyli-(4-metyyli-1-metyylitiokarbatsol-2-yyli)asettaattia ja 3-fenyylipropyylibromidia lähtöaineina, saatiin otsikkoyhdiste 74 %:n saannolla öljynä.

30

ESIMERKKI 214

[4-Metyyli-1-metyylitio-9-(3-fenyylipropyli)karbatsol-2-yyli]etikkahappo

- 5 Seurattaessa esimerkissä 3 kuvattua menettelytapaa ja siinä kuvattuja lähtöaineiden suhteellisia määriä käyttäen, mutta käyttäen esimerkissä 213 saatua tert-butyli-[4-metyyli-1-metyylitio-9-(2-fenyylipropyli)karbatsol-2-yyli]asetaattia lähtöaineena, saatiin otsikkoyhdiste kvantitatiivisella saannolla kiinteänä aineena, jonka sulamispiste oli 155—156 °C.

10

Ydinmagneettinen resonanssispektri (CDCl_3 , 270 MHz), δ ppm:

2,13 (2H, tripletit, $J = 7,6$ Hz);

2,2 (3H, singletti);

2,73 (2H, tripletti, $J = 7,6$ Hz);

- 15 2,84 (3H, singletti);

4,22 (2H, singletti);

4,94 (2H, tripletti, $J = 7,6$ Hz);

7,00 (1H, singletti);

7,17—7,48 (8H, multipletti);

- 20 8,14 (1H, dubletti, $J = 7,8$ Hz).

ESIMERKKI 215

Isopropyli-(9-bentsyyli-4-metyyli-1-metyylisulfinylikarbatsol-2-yyli)asetaat

25

750 mg 80 %:sta t/t m-klooribentsoehappoa vedessä lisättiin vähitellen 40 ml:aan liuosta, joka sisälsi isopropyli-(9-bentsyyli-1-metyylitio-4-metyylisulfinylikarbatsol-2-yyli)asetaattia (1,00 g), joka oli saatu samanlaisella tavalla kuin esimerkin 115 otsikkoyhdiste, metyleenikloridissa ja reaktioseosta sekoitettiin yhden tunnin ajan jäällä jäähdyttäen. Tämän jälkeen reaktioseos laimennettiin etyyliasetaatin ylimäärällä ja pestiin natriumvetykarbonaatin kyllästetyllä vesiliuoksella. Tuloksena saatu orgaaninen kerros kuivattiin vedettömällä natriumsulfaatilla ja sitten liuotin poistettiin

30

haihduttamalla alennetussa paineessa. Jäännös käsiteltiin pylväskromatografisesti (eluentti: 50—60 %:nen t/t etyyliasetaattiliuos heksaanissa), jolloin saatiin 719 mg otsikkoyhdistettä kiinteänä aineena.

- 5 Ydinmagneettinen resonanssispektri (CDCl_3 , 270 MHz), δ ppm:
- 1,23 (3H, dubletti, $J = 6,6$ Hz);
 - 1,27 (3H, dubletti, $J = 6,6$ Hz);
 - 2,51 (3H, singletti);
 - 2,91 (3H, singletti);
 - 10 4,18 (1H, dubletti, $J = 16,7$ Hz);
 - 4,70 (1H, leveä singletti);
 - 5,03 (1H, multiplletti);
 - 6,06 (2H, leveä singletti);
 - 6,90—7,50 (9H, multiplletti);
 - 15 8,22 (1H, dubletti, $J = 7,8$ Hz).

ESIMERKKI 216

Isopropyyli-(9-bentsyyli-4-metyyli-1-n-propyyliitiokarbatsol-2-yyli)asettaatti

20

0,1 ml vedetöntä trifluorietikkahappoa lisättiin 5 ml:aan liuosta, joka sisälsi 100 mg esimerkissä 215 saatua isopropyyli-(9-bentsyyli-4-metyyli-1-metyylisulfinyylikarbatsol-2-yyli)asettaattia metyleenikloridissa ja reaktioseosta refluksoitiin 30 minuuttia.

25

Sitten liuotin poistettiin haihduttamalla alennetussa paineessa ja jäännös liuotettiin 2 ml:aan metyleenikloridia. 0,5 ml n-propyylijodidia, 1 ml trietyyliamiinia ja 1 ml metanolia lisättiin sitten tuloksena saatuun liuokseen huoneen lämpötilassa ja reaktioseosta sekoitettiin 30 minuuttia. Tämän jälkeen reaktioseos laimennettiin etyyliasetaatin ylimäärällä ja pestiin kloorivetyhapon laimennetulla vesiliuoksella, natriumvetykarbonaatin kyllästetyllä vesiliuoksella ja natriumkloridin kyllästetyllä vesiliuoksella tässä järjestyksessä. Tuloksena saatu orgaaninen kerros kuivattiin

30

vedettömällä natriumsulfaatilla ja sitten liuotin poistettiin haihduttamalla alennetussa paineessa. Jäännös käsiteltiin pylväskromatografisesti (eluentti: 4—6 %:nen t/t

etyyliasetatiliuos heksaanissa), jolloin saatiin 86 mg otsikkoyhdistettä kiinteänä aineena.

Ydinmagneettinen resonanssispektri (CDCl_3 , 270 MHz), δ ppm:

- 5 0,78 (3H, tripletti, $J = 7,4$ Hz);
 1,22 (6H, dubletti, $J = 6,6$ Hz);
 1,33 (2H, multipletti);
 2,38 (2H, tripletti, $J = 7,4$ Hz);
 2,89 (3H, singletti);
 10 4,12 (2H, singletti);
 5,04 (1H, multipletti);
 6,42 (2H, singletti);
 6,95—7,45 (9H, multipletti);
 8,19 (1H, dubletti, $J = 7,8$ Hz).

15

ESIMERKKI 217

(9-Bentsyyli-4-metyyli-1-n-propyyliokarbatsol-2-yyli)etikkahappo

- 20 Seurattaessa esimerkissä 26 kuvattua menettelytapaa ja siinä kuvattuja lähtöaineiden suhteellisia määriä käyttäen, mutta käyttäen esimerkissä 216 saatua isopropyyli-(9-bentsyyli-1-n-propyyli-4-metyyliokarbatsol-2-yyli)asetattia lähtöaineena, saatiin otsikkoyhdiste kiinteänä aineena, jonka yhdisteen sulamispiste oli 190—193 °C.

- 25 Ydinmagneettinen resonanssispektri (CDCl_3 , 270 MHz), δ ppm:
 0,81 (3H, tripletti, $J = 7,4$ Hz);
 1,38 (2H, multipletti);
 2,41 (2H, tripletti, $J = 7,4$ Hz);
 2,94 (3H, singletti);
 30 4,25 (2H, singletti);
 6,46 (2H, singletti);
 7,00—7,50 (9H, multipletti);

8,24 (1H, dubletti, $J = 7,8$ Hz).

ESIMERKKI 218

5 (9-Bentsyyli-4-metyyli-1-i-propyyliokarbatsol-2-yyli)etikkahappo

Seurattaessa esimerkeissä 216 ja 217 kuvattuja menettelytapoja ja niissä kuvattuja lähtöaineiden suhteellisia määriä käyttäen, mutta käyttäen isopropyyljodidia lähtöaineena, saatiin otsikkoyhdiste kiinteänä aineena, jonka yhdisteen sulamispiste oli
10 207—210 °C.

Ydinmagneettinen resonanssispektri (CDCl_3 , 270 MHz), δ ppm:

0,99 (6H, dubletti, $J = 6,6$ Hz);

2,89 (3H, singletti);

15 2,90 (1H, multiplletti);

4,23 (2H, singletti);

6,41 (2H, singletti);

7,00—7,45 (9H, multiplletti);

8,28 (1H, dubletti, $J = 7,8$ Hz).

20

ESIMERKKI 219

Metyyli-(9-bentsyyli-1-hydroksi-4-metyyliokarbatsol-2-yyli)asetatti

25 a) 10-Bentsyyli-5-metyyli-2,3-dihydrofuro[2,3-a]karbatsol-2-oni

Seurattaessa esimerkissä 4 kuvattua menettelytapaa ja siinä kuvattuja lähtöaineiden suhteellisia määriä käyttäen, mutta käyttäen 5-metyyli-2,3-dihydrofuro[2,3-a]karbatsol-2-onia [saatu kuten on kuvannut Y. Oikawa, M. Tanaka, H. Hirasawa ja O.
30 Yonemitsu Chem. Pharm. Bull., 29, 1606 (1981)], saatiin otsikkoyhdiste 88 %:n saannolla amorfisena kiinteänä aineena.

b) **Metyyli-(9-bentsyyli-1-hydroksi-4-metyylikarbatsol-2-yyli)asetaat**

0,5 ml 1 M natriummetoksidin metanoliliuosta lisättiin 5 ml:aan edellä olevassa
 esimerkissä 219a) saatua 10-bentsyyli-5-metyyli-2,3-dihydrofuro[2,3-a]karbatsol-2-
 5 onin metanoliliuosta (80 mg) jäällä jäähdyttäen ja reaktioseosta sekoitettiin 30
 minuuttia huoneen lämpötilassa. Tämän jälkeen reaktioseos laimennettiin ammonium-
 kloridin vesiliuoksen ylimäärällä ja uutettiin sitten etyyliasetaatilla. Tuloksena saatu
 orgaaninen kerros pestiin vedellä, kuivattiin vedettömällä natriumsulfaatilla ja sitten
 liuotin poistettiin haihduttamalla alennetussa paineessa. Jäännös käsiteltiin pylväsk-
 10 romatografisesti (eluentti: 15—20 %:nen t/t etyyliasetaattiliuos heksaanissa), jolloin
 saatiin 83 mg otsikkoyhdistettä kiinteänä aineena.

Ydinmagneettinen resonanssispektri (CDCl_3 , 270 MHz), δ ppm:

2,80 (3H, singletti);
 15 3,75 (3H, singletti);
 3,82 (2H, singletti);
 6,00 (2H, singletti);
 6,72 (1H, singletti);
 7,10—7,50 (8H, multipletti);
 20 8,09 (1H, singletti);
 8,16 (1H, dubletti, $J = 7,8$ Hz).

ESIMERKKI 220

25 **Metyyli-(9-bentsyyli-1-metoksi-4-metyylikarbatsol-2-yyli)asetaat**

120 mg vedetöntä kaliumkarbonaattia ja 0,14 ml metyylijodidia lisättiin 4 ml:aan
 liuosta, joka sisälsi esimerkissä 219 saatua metyyli-(9-bentsyyli-1-hydroksi-4-
 metyylikarbatsol-2-yyli)asetaatia dimetyyliformamidissa huoneen lämpötilassa ja
 30 reaktioseosta sekoitettiin yhden tunnin ajan. Tämän jälkeen reaktioseos laimennettiin
 etyyliasetaatin ylimäärällä ja pestiin sitten natriumkloridin kyllästetyllä vesiliuoksella.
 Tuloksena saatu orgaaninen kerros kuivattiin vedettömän natriumsulfaatin avulla ja

sitten liuotin poistettiin haihduttamalla alennetussa paineessa. Jäännös käsiteltiin pylväskromatografisesti (eluentti: 15—20 %:nen t/t etyyliasetaattiliuos heksaanissa), jolloin saatiin 84 mg otsikkoyhdistettä kiinteänä aineena.

- 5 Ydinmagneettinen resonanssispektri (CDCl_3 , 270 MHz), δ ppm:
- 2,84 (3H, singletti);
 - 3,62 (3H, singletti);
 - 3,71 (3H, singletti);
 - 3,82 (2H, singletti);
 - 10 5,88 (2H, singletti);
 - 6,91 (1H, singletti);
 - 7,05—7,45 (8H, multipletti);
 - 8,17 (1H, dubletti, $J = 7,8$ Hz).

15

ESIMERKKI 221**(9-Bentsyyli-1-metoksi-4-metyyli)karbatsol-2-yyli)etikkahappo**

- Seurattaessa esimerkissä 26 kuvattua menettelytapaa ja siinä kuvattuja lähtöaineiden suhteellisia määriä käyttäen, mutta käyttäen 80 mg esimerkissä 220 saatua metyyli-
- 20 (9-bentsyyli-1-metoksi-4-metyylikarbatsol-2-yyli)asetaatia, saatiin otsikkoyhdiste kiinteänä aineena, jonka yhdisteen sulamispiste oli 200—202 °C.

- Ydinmagneettinen resonanssispektri (CDCl_3 , 270 MHz), δ ppm:
- 25 2,84 (3H, singletti);
 - 3,62 (3H, singletti);
 - 3,85 (2H, singletti);
 - 5,87 (2H, singletti);
 - 6,91 (1H, singletti);
 - 30 7,05—7,45 (8H, multipletti);
 - 8,17 (1H, dubletti, $J = 7,8$ Hz).

ESIMERKKI 222

[9-(4-Metoksikarbonyylibentsyyli)-1-metyylikarbatsol-2-yyli]etikkahappo

- 5 a) **Metyyli-[9-(4-metoksikarbonyylibentsyyli)-1-metyylikarbatsol-2-yyli]asetaat**

Seurattaessa esimerkissä 4 kuvattua menettelytapaa ja siinä kuvattuja lähtöaineiden suhteellisia määriä käyttäen, mutta käyttäen metyyli-(1-metyylikarbatsol-2-yyli)asetaatia ja 4-metoksikarbonyylibentsyylibromidia lähtöaineina, saatiin otsikkoyhdiste öljynä.

- b) **[9-(4-Metoksikarbonyylibentsyyli)-1-metyylikarbatsol-2-yyli]etikkahappo**

15 Seurattaessa esimerkissä 14 kuvattua menettelytapaa ja siinä kuvattuja lähtöaineiden suhteellisia määriä käyttäen, mutta käyttäen edellä olevassa kohdassa a) saatua metyyli-[9-(4-metoksikarbonyylibentsyyli)-1-metyylikarbatsol-2-yyli]asetaatia lähtöaineena, saatiin otsikkoyhdiste kiinteänä aineena, jonka yhdisteen sulamispiste oli 200— 202 °C.

20

Ydinmagneettinen resonanssispektri (CDCl_3 , 270 MHz), δ ppm:

2,50 (3H, singletti);

3,83 (2H, singletti);

3,88 (3H, singletti);

25

5,77 (2H, singletti);

7,10—7,45 (7H, multiplletti);

7,98 (2H, dubletti, $J = 8,0$ Hz);

8,10 (1H, dubletti, $J = 8,2$ Hz).

30

ESIMERKKI 223

[9-(4-Karboksibentsyyli)-1-metyylikarbatsol-2-yyli]etikkahappo

- 5 Seurattaessa esimerkissä 26 kuvattua menettelytapaa ja siinä kuvattuja lähtöaineiden suhteellisia määriä käyttäen, mutta käyttäen esimerkissä 222 saatua [9-(4-metoksikarbonylibentsyyli)-1-metyylikarbatsol-2-yyli]etikkahappoa lähtöaineena, saatiin otsikkoyhdiste kiinteänä aineena, jonka sulamispiste oli 220—225 °C (hajoaa).
- 10 Ydinmagneettinen resonanssispektri (CDCl_3 + tetradeuteroitu metanoli, 270 MHz), δ ppm:
- 2,52 (3H, singletti);
- 3,82 (2H, singletti);
- 5,80 (2H, singletti);
- 15 7,10—7,50 (7H, multipletti);
- 7,93 (2H, dubletti, $J = 8,0$ Hz);
- 8,10 (1H, dubletti, $J = 8,2$ Hz).

ESIMERKKI 224

20

[9-(4-Karbamoylibentsyyli)-1-metyylikarbatsol-2-yyli]etikkahappo

- Esimerkissä 222 saatua [9-(4-metoksikarbonylibentsyyli)-1-metyylikarbatsol-2-yyli]etikkahappoa käsiteltiin metanoliammoniakilla huoneen lämpötilassa, jolloin
- 25 saatiin otsikkoyhdiste kiinteänä aineena, jonka yhdisteen sulamispiste oli 255—260 °C (hajoaa).

- Ydinmagneettinen resonanssispektri (CDCl_3 + tetradeuteroitu metanoli, 270 MHz), δ ppm:
- 30 2,50 (3H, singletti);
- 3,86 (2H, singletti);
- 5,78 (2H, singletti);

7,10—7,40 (7H, multipletti);
 7,92 (2H, dubletti, $J = 8,0$ Hz);
 8,06 (1H, dubletti, $J = 8,2$ Hz).

5

ESIMERKKI 225**Metyyli-(1-bentsyyli-indol-6-yyli)akrylaatti**

Seurattaessa esimerkeissä 35 ja 4 kuvattuja menettelytapoja ja niissä kuvattuja
 10 lähtöaineiden suhteellisia määriä käyttäen, mutta käyttäen indol-6-yylikarbaldehydiä
 lähtöaineena, saatiin otsikkoyhdiste öljymäisenä aineena.

Ydinmagneettinen resonanssispektri (CDCl_3 , 270 MHz), δ ppm:

3,79 (3H, singletti);
 15 5,33 (2H, singletti);
 6,40 (1H, dubletti, $J = 18,0$ Hz);
 6,58 (1H, dubletti, $J = 3,2$ Hz);
 7,10—7,40 (8H, multipletti);
 7,61 (1H, dubletti, $J = 8,0$ Hz);
 20 7,88 (1H, dubletti, $J = 18,0$ Hz).

ESIMERKKI 226**(1-Bentsyyli-indol-6-yyli)akryylihappo**

25

Seurattaessa esimerkissä 26 kuvattua menettelytapaa ja siinä kuvattuja lähtöaineiden
 suhteellisia määriä käyttäen, mutta käyttäen esimerkissä 225 saatua metyyli-(1-
 bentsyyli-indol-6-yyli)akrylaattia, saatiin otsikkoyhdiste kiinteänä aineena, jonka
 sulamispiste oli 202—204 °C.

30

Ydinmagneettinen resonanssispektri (CDCl_3 , 270 MHz), δ ppm:

5,33 (2H, singletti);

- 6,40 (1H, dubletti, $J = 18,0$ Hz);
 6,57 (1H, dubletti, $J = 3,2$ Hz);
 7,10—7,50 (9H, multipletti);
 7,86 (1H, dubletti, $J = 18,0$ Hz).

5

ESIMERKKI 227**(1-Bentsyyli-indol-6-yyli)propionihappo**

- 10 Seurattaessa esimerkeissä 36 ja 26 kuvattuja menettelytapoja ja niissä kuvattuja lähtöaineiden suhteellisia määriä käyttäen, mutta käyttäen esimerkissä 225 saatua metyyli-(1-bentsyyli-indol-6-yyli)akrylaattia, saatiin otsikkoyhdiste kiinteänä aineena, jonka sulamispiste oli 104—106 °C.
- 15 Ydinmagneettinen resonanssispektri (CDCl_3 , 270 MHz), δ ppm:
 2,68 (2H, tripletti, $J = 8,0$ Hz);
 3,02 (2H, tripletti, $J = 8,0$ Hz);
 5,31 (2H, singletti);
 6,50 (2H, dubletti, $J = 3,2$ Hz);
 20 6,89 (1H, dubletti, $J = 8,4$ Hz);
 7,10—7,40 (7H, multipletti);
 7,58 (1H, dubletti, $J = 8,4$ Hz).

ESIMERKKI 228

25

N-(9-Bentsyyli-4-metyyli-1-metyylitiokarbatsol-2-yyliasetyyli-metyylisulfonamidi

- 74,6 mg (0,26 mmoolia karbonyylidi-imidatsolia lisättiin 1 ml:aan liuosta, joka sisälsi 50 mg (0,13 mmoolia) esimerkissä 14 saatua (9-bentsyyli-4-metyyli-1-metyyli-
 30 tiokarbatsol-2-yyli)etikkahappoa tetrahydrofuraanissa ja reaktioseosta sekoitettiin yhden tunnin ajan huoneen lämpötilassa. Tämän jälkeen 43,8 mg (0,26 mmoolia) metaanisulfonamidia ja 70,0 mg (0,26 mmoolia) 1,8-diatsabisyklo[5.4.0]undek-7-

eeniä lisättiin seokseen, jota sekoitettiin ensin yön yli huoneen lämpötilassa ja sitten refluksoitiin kaksi tuntia. Tämän jälkeen tuloksena saatu vesikerros uutettiin etyyliasetaatilla. Uutettu orgaaninen kerros pestiin ensin vedellä ja sitten natriumkloridin kyllästetyllä vesiliuoksella, kuivattiin vedettömällä natriumsulfaatilla ja sitten liuotin poistettiin haihduttamalla alennetussa paineessa. Jäännös käsiteltiin pylväskromatografisesti (eluentti: 50 %:nen t/t etyyliasetaattiliuos heksaanissa), jolloin saatiin 48 mg (80 %) otsikkoyhdistettä.

Ydinmagneettinen resonanssispektri (CDCl_3 , 270 MHz), δ ppm:

- 10 1,93 (3H, singletti);
 2,91 (3H, singletti);
 3,22 (3H, singletti);
 4,10 (2H, singletti);
 6,35 (2H, singletti);
 15 6,97–7,53 (9H, multipletti);
 8,00 (1H, singletti);
 8,22 (1H, dubletti, $J = 7,9$ Hz).

ESIMERKKI 229

20

{9-[2-(3-Kloorifenyyli)etyyli]-4-metyyli-1-metyylitiokarbatsol-2-yyli}etikkahappo

a) **tert-Butyyli-(3-kloorifenyyli)etyyli]-4-metyyli-1-metyylitiokarbatsol-2-yyli}asetaat**

25

Seurattaessa esimerkissä 4 kuvattua menettelytapaa ja siinä kuvattuja lähtöaineiden suhteellisia määriä käyttäen, mutta käyttäen tert-butyli-(4-metyyli-1-metyylitiokarbatsol-2-yyli)asetaatia ja 2-(3-kloorifenyyli)etyylibromidia lähtöaineina, saatiin otsikkoyhdiste 73 %:n saannolla öljynä.

30

b) **{9-[2-(3-Kloorifenyli)etyyli]-4-metyyli-1-metyylitiokarbatsol-2-yyli}etik-
kahappo**

Seurattaessa esimerkissä 3 kuvattua menettelytapaa ja siinä kuvattuja lähtöaineiden
5 suhteellisia määriä käyttäen, mutta käyttäen edellä olevassa kohdassa a) saatua tert-
butyyli-{9-[2-(3-kloorifenyli)etyyli]-4-metyyli-1-metyylitiokarbatsol-2-yyli}asetaatia
lähtöaineena, saatiin otsikkoyhdiste kvantitatiivisella saannolla kiinteänä aineena,
jonka sulamispiste oli 171–178 °C.

10 Ydinmagneettinen resonanssispektri (CDCl_3 , 270 MHz), δ ppm:

2,29 (3H, singletti);

2,86 (3H, singletti);

2,95–3,05 (2H, multipletti);

4,24 (2H, singletti);

15 5,10–5,20 (2H, multipletti);

7,05 (1H, singletti);

7,13–7,53 (7H, multipletti);

8,17 (1H, dubletti, $J = 7,9$ Hz).

20

ESIMERKKI 230

(1-Metyylitio-4-trifluorimetyylikarbatsol-2-yyli)etikkahappo

a) **Dietyyli-1-(indol-3-yyli)-2,2,2-trifluorietyylimalonaatti**

25

400 mg (17,4 mmoolia) natriumia lisättiin 10 ml:aan liuosta, joka sisälsi 2,23 g
(13,9 mmoolia) dietyylimalonaattia tolueenissa typpikaasuvirrassa ja reaktioseosta
refluksoitiin kaksi tuntia. Tämän jälkeen reaktioseos jäähdytettiin huoneen lämpöti-
laan ja 6 ml tolueeniliuosta, joka sisälsi 1,00 g (4,6 mmoolia) 1-(indol-3-yyli)-2,2,2-
30 trifluorietanolia, lisättiin. Tuloksena saatua seosta refluksotiin sitten 30 minuuttia.
Tämän jälkeen seos lisättiin 100 ml:aan etanolia, tehtiin happamaksi kloorivedyn
laimennetulla vesiliuoksella ja liuotin poistettiin haihduttamalla alennetussa paineessa.

Tuloksena saatu vesikerros uutettiin etyyliasetaatilla ja uutettu orgaaninen kerros pestiin natriumkloridin kyllästetyllä vesiliuoksella, kuivattiin vedettömällä natriumsulfaatilla ja liuotin poistettiin haihduttamalla alennetussa paineessa. Jäännös käsiteltiin pylväskromatografisesti (eluentti: 20 %:nen t/t etyyliasetaattiliuos heksaanissa), jolloin saatiin 1,49 g (91 %) otsikkoyhdistettä.

b) **3-(Indol-3-yyli)-4,4,4-trifluorivoihappo**

Seurattaessa esimerkeissä 109 ja 110 kuvattua menettelytapaa ja siinä kuvattuja lähtöaineiden suhteellisia määriä käyttäen, mutta käyttäen edellä olevassa kohdassa a) saatua dietyyli-1-(indol-3-yyli)-2,2,2-trifluorietyylimalonaattia lähtöaineena, saatiin otsikkoyhdiste amorfisena kiinteänä aineena.

c) **Isopropyli-(1-metyylitio-4-trifluorimetyylikarbatsol-2-yyli)asetaat**

Seurattaessa esimerkeissä 1 ja 2 kuvattua menettelytapaa ja siinä kuvattuja lähtöaineiden suhteellisia määriä käyttäen, mutta käyttäen edellä olevassa kohdassa b) saatua 3-(indol-3-yyli)-4,4,4-trifluoributyryihappoa lähtöaineena, saatiin otsikkoyhdiste öljynä.

d) **(1-metyylitio-4-trifluorimetyylikarbatsol-2-yyli)etikkahappo**

Seurattaessa esimerkissä 26 kuvattua menettelytapaa ja siinä kuvattuja lähtöaineiden suhteellisia määriä käyttäen, mutta käyttäen edellä olevassa kohdassa c) saatua isopropyli-(1-metyylitio-4-trifluorimetyylikarbatsol-2-yyli)asetaatia lähtöaineena, saatiin otsikkoyhdiste kvantitatiivisella saannolla kiinteänä aineena, jonka sulamispiste oli 115—120 °C.

Ydinmagneettinen resonanssispektri (CDCl_3 , 270 MHz), δ ppm:

2,39 (3H, singletti);

4,22 (2H, singletti);

7,28—7,56 (4H, multiplatti);

8,28 (1H, dubletti, $J = 8,2$ Hz);

8,88 (1H, singletti).

ESIMERKKI 231

5

(9-Bentsyyli-1-metyylitio-4-trifluorimetyylikarbatsol-2-yyli)etikkahappo

a) **Isopropyyli-(9-bentsyyli-1-metyylitio-4-trifluorimetyylikarbatsol-2-yyli)asetaat**

10

Seurattaessa esimerkissä 4 kuvattua menettelytapaa ja siinä kuvattuja lähtöaineiden suhteellisia määriä käyttäen, mutta käyttäen esimerkissä 230 saatua isopropyyli-(1-metyylitio-4-trifluorimetyylikarbatsol-2-yyli)asetaatilähtöaineena, saatiin otsikkoyhdiste 88 %:n saannolla öljynä.

15

b) **(9-Bentsyyli-1-metyylitio-4-trifluorimetyylikarbatsol-2-yyli)etikkahappo**

Seurattaessa esimerkissä 26 kuvattua menettelytapaa ja siinä kuvattuja lähtöaineiden suhteellisia määriä käyttäen, mutta käyttäen edellä olevassa kohdassa a) saatua isopropyyli-(9-bentsyyli-1-metyylitio-4-trifluorimetyylikarbatsol-2-yyli)asetaatia lähtöaineena, saatiin otsikkoyhdiste kvantitatiivisella saannolla kiinteänä aineena, jonka sulamispiste oli 166–167 °C.

20

Ydinmagneettinen resonanssispektri (CDCl_3 , 270 MHz), δ ppm:

25

1,97 (3H, singletti);

4,24 (2H, singletti);

6,40 (2H, singletti);

7,03–7,56 (9H, multipletti);

8,36 (1H, dubletti, $J = 8,1$ Hz).

30

ESIMERKKI 232

(4-Metyylitiokarbatsol-3-yyli)etikkahappo

5 a) Isopropyyli-(4-metyylitiokarbatsol-3-yyli)asettaatti

Seurattaessa esimerkeissä 1a), 34, 35, 36, 1b), 1c), 1d) ja 2 kuvattuja menettelytapoja ja niissä kuvattuja lähtöaineiden suhteellisia määriä käyttäen, mutta käyttäen indol-2-yylikarboksyylihappoa lähtöaineena, saatiin otsikkoyhdiste öljynä.

10

b) (4-Metyylitiokarbatsol-3-yyli)etikkahappo

Seurattaessa esimerkissä 26 kuvattua menettelytapaa ja siinä kuvattuja lähtöaineiden suhteellisia määriä käyttäen, mutta käyttäen edellä olevassa kohdassa a) saatua isopropyyli-(4-metyylitiokarbatsol-2-yyli)asettaattia lähtöaineena, saatiin otsikkoyhdiste kvantitatiivisena saannolla kiinteänä aineena, jonka sulamispiste oli 200—210 °C (hajoaa).

Ydinmagneettinen resonanssispektri (CDCl_3 + tetradeuteroitu metanoli, 270 MHz),
 20 δ ppm:
 2,40 (3H, singletti);
 4,18 (2H, singletti);
 7,20—7,50 (5H, multiplletti);
 8,87 (1H, dubletti, $J = 8,0$ Hz).

25

ESIMERKKI 233**(9-Bentsyyli-4-metyylitiokarbatsol-3-yyli)etikkahappo**5 a) **Isopropyyli-(9-bentsyyli-4-metyylitiokarbatsol-3-yyli)asetaat**

Seurattaessa esimerkissä 4 kuvattua menettelytapaa ja siinä kuvattuja lähtöaineiden suhteellisia määriä käyttäen, mutta käyttäen esimerkissä 232 a) saatua isopropyyli-(4-metyylitiokarbatsol-3-yyli)asetaatia lähtöaineena, saatiin otsikkoyhdiste 91 %:n saannolla öljynä.

b) **(9-Bentsyyli-4-metyylitiokarbatsol-3-yyli)etikkahappo**

Seurattaessa esimerkissä 26 kuvattua menettelytapaa ja siinä kuvattuja lähtöaineiden suhteellisia määriä käyttäen, mutta käyttäen edellä olevassa kohdassa a) saatua isopropyyli-(9-bentsyyliokarbatsol-3-yyli)asetaatia lähtöaineena, saatiin otsikkoyhdiste kvantitatiivisella saannolla kiinteänä aineena, jonka sulamispiste oli 181—189 °C

- 20 Ydinmagneettinen resonanssispektri (CDCl_3 , 270 MHz), δ ppm:
- 2,42 (3H, singletti);
 - 4,22 (2H, singletti);
 - 5,51 (2H, singletti);
 - 7,10—7,50 (10H, multiplletti);
 - 25 8,94 (1H, dubletti, $J = 7,9$ Hz).

ESIMERKKI 234**(9-Bentsyyli-1-isopropyylitiokarbatsol-4-metyyli-2-yyli)metyyli-1H-tetratsoli**

30

Seurattaessa esimerkeissä 75, 76 ja 77 kuvattuja menettelytapoja ja niissä kuvattuja lähtöaineiden suhteellisia määriä käyttäen, mutta käyttäen esimerkissä 218 saatua (9-

bentsyyli-1-isopropyylitio-4-metyylikarbatsol-2-yyli)etikkahappoa lähtöaineena, saatiin otsikkoyhdiste kiinteänä aineena, jonka sulamispiste oli 231—232 °C.

Ydinmagneettinen resonanssispektri (CDCl_3 + tetradeuteroitu metanoli, 270 MHz),

- 5 δ ppm:
- 1,03 (6H, dubletti, $J = 6,7$ Hz);
- 2,94 (4H, multiplletti);
- 4,83 (2H, leveä singletti);
- 6,43 (2H, leveä singletti);
- 10 6,98—7,47 (9H, multiplletti);
- 8,21 (1H, dubletti, $J = 7,9$ Hz).

ESIMERKKI 235

- 15 **(9-Bentsyyli-4-isopropyyli-1-isopropyylitiokarbatsol-2-yyli)etikkahappo**

a) **Isopropyyli-(9-bentsyyli-4-isopropyyli-1-isopropyylitiokarbatsol-2-yyli)asettaatti**

- 20 Seurattaessa esimerkissä 216 kuvattua menettelytapaa ja siinä kuvattuja lähtöaineiden suhteellisia määriä käyttäen, mutta käyttäen esimerkissä 189 saatua isopropyyli-(4-isopropyyli-1-metyylitiokarbatsol-2-yyli)asettaattia lähtöaineena, saatiinotsikkoyhdiste 77 %:n saannolla öljynä.

- 25 b) **(9-Bentsyyli-4-isopropyyli-1-isopropyylitiokarbatsol-2-yyli)etikkahappo**

- Seurattaessa esimerkissä 26 kuvattua menettelytapaa ja siinä kuvattuja lähtöaineiden suhteellisia määriä käyttäen, mutta käyttäen edellä olevassa kohdassa a) saatua (9-bentsyyli-4-isopropyylitio-1-isopropyylitiokarbatsol-2-yyli)asettaattia lähtöaineena,
- 30 saatiin otsikkoyhdiste kiinteänä aineena, jonka sulamispiste oli 217—218 °C.

Ydinmagneettinen resonanssispektri (CDCl_3 + tetradeuteroitu metanoli, 270 MHz),
 δ ppm:

- 0,98 (6H, dubletti, $J = 6,8$ Hz);
- 1,50 (6H, dubletti, $J = 6,8$ Hz);
- 5 2,80 (1H, kvintupletti, $J = 6,8$ Hz);
- 3,99 (1H, kvintupletti, $J = 6,8$ Hz);
- 4,23 (2H, singletti);
- 6,42 (2H, singletti);
- 7,04—7,42 (9H, multipletti);
- 10 8,20 (1H, dubletti, $J = 7,9$ Hz).

- Esillä olevan keksinnön mukaisia yhdisteitä voidaan annostella millä tahansa sopival-
 la tavalla haluttua hoitoa varten. Esillä olevan keksinnön mukaisia yhdisteitä voidaan
 esimerkiksi annostella suun kautta tablettien, kapseleiden, rakeiden, jauheiden tai
 15 siirappien muodossa tai ruuansulatuskanavan ulkopuolista tietä suonen sisäisenä
 injektiona tai puikkoina tai vastaavina. Näitä farmaseuttisia koostumuksia voidaan
 valmistaa sekoittamalla esillä olevan keksinnön mukaisia yhdisteitä yhden tai
 useamman apuaineen kanssa, sellaisten apuaineiden (esim. orgaaniset apuaineet,
 johon kuuluu sokerijohdannaiset, kuten esimerkiksi laktoosi, sukroosi, glukoosi,
 20 mannitoli tai sorbitoli; tärkkelysjohdannaiset, kuten esimerkiksi maissitärkkelys,
 perunajauho, α -tärkkelys, dekstriini tai karboksimeetyylitärkkelys; selluloosajohdan-
 naiset, kuten esimerkiksi kiteinen selluloosa, lievästi hydoksipropyyli-substituoitu
 selluloosa, hydroksi-propyyli-metyyli-selluloosa, karboksimeetyyli-selluloosa, kalsiumkar-
 boksimeetyyli-selluloosa tai sisäisesti silloittunut natriumkarboksimeetyyli-selluloosa;
 25 arabikumi; dekstraani; ja pullulaani; epäorgaaniset lisäaineet, joihin kuuluu silikaatit,
 kuten esimerkiksi kevyt piihappoanhydridi, synteettinen alumiinisilikaatti tai mag-
 nesiummetapiihapon aluminaatti; fosfaatit, kuten esimerkiksi kalsiumfosfaatti;
 karbonaatit, kuten esimerkiksi kalsiumkarbonaatti; ja sulfaatit, kuten esimerkiksi
 kalsiumsulfaatti; liukastusaineet, esimerkiksi metallistearaatit, kuten esimerkiksi stea-
 30 riinihappo, kalsiumstearaatti tai magnesiumstearaatti; talkki; kolloidinen piidioksidi;
 vahat, sellaiset kuten mehiläisvaha tai valaanpäävaha; boorihappo; adipiinihappo;
 sulfaatit, kuten esimerkiksi natriumsulfaatti; glykoli; fumaarihappo; natriumbentso-

aatti; DL-leusiini; alifaattisten happojen natriumsuolat; lauryylisulfaatit, kuten esimerkiksi natriumlauryylisulfaatti tai magnesiumlauryylisulfaatti; silikaatit, kuten esimerkiksi piihappoanhydridi tai piihappohydraatti, edellämainitut tärkkelysjohdannaiset; sideaineet (esim. polyvinyylipyrrolidoni, Macrogol; ja yllämainittujen apuaineiden samankaltaiset yhdisteet); hajottavat aineet (esim. yllämainittujen apuaineiden samankaltaiset yhdisteet; ja kemiallisesti modifioidut tärkkelysselluloosat, kuten esimerkiksi Crosscarmelosenatrium, natriumkarboksimeetyylitärkkelys tai silloittunut polyvinyylipyrrolidoni); säilytysaineet (esim. p-hydroksibentsoaatit, kuten esimerkiksi metyyliparabeeni tai propyyliparabeeni; alkoholit, kuten esimerkiksi klooributanoli, bentsyylialkoholi tai fenyylietiyylialkoholi; bentsalkoniumkloridi; fenolit, kuten esimerkiksi fenoli tai kresoli; timerosaali; dehydroksietikkahappo; ja sorbiinihappo); tuotteen ulkonäköä tai makua parantavat aineet (esim. makeutusaineet, viinietikka tai hajusteet, kuten esimerkiksi ne, joita tavanomaisesti käytetään); laimentimet ja vastaavat.

15

Esillä olevan keksinnön mukaisia yhdisteitä voidaan myös annostella millä tahansa muulla sopivalla menettelytavalla, kuten: ruuansulatuskanavan ulkopuolitse, suonensisäisesti, silmätippoina, puikkoina, laastareina ja hidastetusti vapauttavina koostumuksina käyttäen mitä tahansa sopivaa apuainetta, säilytysainetta, makuainetta, väriainetta ja muita sopivia ja/tai haluttuja aineosia.

20

Annostus vaihtelee riippuen potilaan kunnosta ja iästä ja annostelun reitistä ja tavasta, mutta esimerkiksi esillä olevan keksinnön mukaisia yhdisteitä voidaan annostella suun kautta 0,01—1000 mg/kg kehon painoa kohti (edullisesti 0,05—200 mg/kg kehon painoa kohti) päivittäin joko yhtenä annoksena tai jaettuna useampiin annoksiin.

25

BIOLOGINEN VAIKUTUS

30

Esillä olevan keksinnön mukaisten yhdisteiden allosteerinen vaikutus m1 muskariini reseptoreilla voidaan määrittää, kuten alla on esitetty, vaikka kuvaamamme määritys-

menetelmät eivät välttämättä ole tyhjentäviä ja muita menetelmiä voidaan käyttää haluttaessa allosterian osoittamiseksi.

5 Voidaan ymmärtää, että esillä oleva keksintö myös käsittää minkä tahansa allakuva-
tun asiaan liittyvän menetelmän, kuten samoin myös minkä tahansa yhdisteen ja
minkä tahansa yhdisteen käytön, jolla yhdisteellä on allosteerinen vaikutus yhdellä tai
useammalla sellaisella menetelmällä määritettynä.

10 Seuraavissa määrittelymenetelmissä on välttämätöntä tai ainakin toivottavaa käyttää
solulinjaa, joka ilmentää vain yhden tyyppistä muskariinireseptoria kuten m1 ja jolla
ei ole korkean tason asetyylikoliiniesteraasiaktiivisuutta.

Sopiva solulinja on CHO (Chinese Hamster Ovary), jotka ovat helposti manipuloita-
vissa ilmentämään vain yhtä reseptorin alatyyppejä.

15

CHO-solumembraanien valmistelu

Jotta saada suuri määrä tarvittavia solumembraaneja, käytetään 530 m²:n kokoisia
viljelyalustoja. CHO-soluja, jotka ilmentävät m1-, m2-, m3- ja m4-reseptoreja,
20 kasvatettiin erikseen MEM alfa -alustalla, joka sisälsi 10 % vastasyntyneen vasikan-
seerumia ja antibiootteja. Kun solut saavuttivat yhtymäkohdat, ne pestiin kaksi kertaa
10 ml:lla 20 mM HEPES -liuosta, joka sisälsi 10 mM EDTA (pH 7,4), sitten ne
raaputettiin samaan puskuriin ja homogenisoitiin käyttäen Polytron (tavaramerkki)
-homogeniaattoria (asetukset 5—6 5 sek. x 2). Sentrifugoimalla (40000 x g, 10 min.,
25 4 °C) saatiin membraanipellettejä ja suspendoitiin uudestaan 20 mM:n HEPES - 0,1
mM:sen EDTA (pH 7,4). Sentrifugointia ja uudelleensuspensiointi toistettiin kahdesti
solumembraanien pesemiseksi. Membraaniproteiinin mittaamisen jälkeen membraanit
(1 tai 2 mg proteiinia/ml) säilytettiin lämpötilassa -70 °C.

30

^3H -NMS-sitoutumisen ACh-inhibitio

Kun suora määritysmenetelmä mittaa ACh:n (asetyylikloonin) sitoutumista ainoastaan korkeaan affiniteettitilaan, epäsuora menetelmä mittaa vaikutuksia ainoastaan alemmassa affiniteettitilassa. Tämä on aikaansaatu sisällyttämällä 0,2 mM GTP:tä menetelmään. Tässä määrittäyksessä ^3H -NMS (karkeasti K_d -arvo) kiinteää pitoisuutta inkuboidaan ACh:n kiinteän konsentraation poissaollessa ja läsnäollessa (noin IC_{50} :n arvolla) ja testattavan aineen vaikutukset kolmella pitoisuudella mitataan jälleen ACh:n poissaollessa ja läsnäollessa.

10

Vaikutusten ^3H -NMS-sitoutumisella yksinään lasketaan seuraavalla tavalla: sitoutuminen aineen läsnäollessa ilmaistaan sitoutumisen prosentteina sen poissaollessa ja, jos vaikutus on estävä, IC_{50} -arvo arvioidaan graafisesti. Määritys sisältää myös ^3H -NMS:n yksittäisen korkean pitoisuuden (4 nM, noin 30 kertaa K_d), jonka avulla arvioidaan $B_{\max}$ (maksimisitoutuminen). Kun oletetaan, että aine vaikuttaa ainoastaan allosterisesti ja jotta modifioidaan ainoastaan ^3H -NMS:n affiniteettia siten, että ei ilman mitään vaikutusta $B_{\max}$:iin, ^3H -NMS:n affiniteettia aineen läsnäollessa voidaan arvioida ja näin myös allosteriaa.

15

20

Kylmän ACh:n sitoutumisen vaikutuksen ilmentäminen selitetään viittaamalla kuvioihin 1a, b ja c. Näissä kuvioissa esitetään teoreettista tietoa ja allaesitettyjen transformaatioiden vaikutuksia. Kuvioissa 1a ja 1b ^3H -NMS ja kylmä ACh ovat läsnä niiden K_d -pitoisuuksissa; kuviossa 1a aineella on negatiivinen allosterinen vaikutus ^3H -NMS:ään, kun taas kuviossa 1b sillä on positiivinen allosterinen vaikutus ^3H -NMS:ään. Vasen sarake kuvaa ^3H -NMS:n määrää, joka on spesifisesti sitoutunut menetelmässä. Jos ACh:n affiniteettia vähennetään testiaineella, kuten on esitetty kuvioiden 1a ja 1b yläsarakeissa, ACh:n aikaansaama inhibitio vähenee, mutta saadut luvut riippuvat myös aineen vaikutuksesta ^3H -NMS:n sitoutumiseen yksinään. ACh:n sitoutumisen vaikutuksen laskemiseksi ACh:n inhibitorinen vaikutus lasketaan ensin prosentteina sen omasta kontrollista ACh:n poissaollessa. Seuraavaksi oletetaan, että osittainen inhibitio on sama kuin osittainen täyttyminen, ja aineen läsnäollessa inhibitiota kuvataan prosentteina inhibitiosta aineen poissaollessa. Näiden

25

30

transformaatioiden vaikutukset esitetään keskimmaisissa sarakkeissa. ACh:n inhibiti-
on ilmentäminen aineen läsnäollessa prosentteina inhibitiosta aineen poissaollessa
tekee mahdolliseksi nähdä aineen vaikutus kylmän ACh-sitoutumiseen samalla
skaalalla kuin vaikutus $^3\text{H-NMS}$:ään ja $^3\text{H-ACh}$ -sitoutumiseen ja on näin yleisesti
5 suosittu.

Mikäli käytetyn $^3\text{H-NMS}$:n pitoisuus epäsuorassa määrittämisessä on K_d -arvon luokka
tai vähemmän, yllämainittu transformaatio tarjoaa kvalitatiivisen ja puolikvan-
titatiivisen määrittämenetelmän aineen vaikutukselle. Mikäli käytetään korkeampaa
10 $^3\text{H-NMS}$ -pitoisuutta tai mikäli aineella on positiivinen allosterinen vaikutus
 $^3\text{H-NMS}$:ään, sitten tuloksesta tästä transformaatiosta voivat olla harhaanjohtavia.
Tämä on osoitettu kuviossa 1c, jossa korkea $^3\text{H-NMS}$ -pitoisuus ja positiivinen
allosteria $^3\text{H-NMS}$:ään aikaansaavat, että aineella on inhibitorinen vaikutus ACh-
sitoutumiseen esitettynä prosentteina kontrolli-inhibitiosta, vaikka aineella todellisuus-
15 dessa on positiivinen vaikutus ACh-affiniteettiin. Tätä ongelmaa pienennetään tai se
eliminoidaan arvioimalla ACh:n affiniteetti ja näin allosteria. Oletetaan, että ACh
sitoutuu yksittäiseen affiniteettitilaan toisin sanoen, että inhibitiokäyrällä on kulma-
kerroin 1, ja näin IC_{50} lasketaan prosentteina inhibitiosta kontrollisitoutumisessa.
Tätä arvoa käytetään $^3\text{H-NMS}$:n affiniteetin arvion kanssa, joka on kuvattu yllä
20 ACh:n affiniteetin laskemiseksi. Aineen allosteria sekä $^3\text{H-NMS}$:ään ja kylmään
ACh:n on esitetty kuvioiden 1a–1c oikeanpuoleisessa sarakkeessa.

Affiniteettivakioiden (pK_i) arviointi

25 Mikäli aineen määrittämisessä käytetyt kolme pitoisuutta ovat sopivia, ja aineella on
inhibitorinen vaikutus, on mahdollista arvioida aineen todennäköinen affiniteetti (pK_i)
 $^3\text{H-NMS}$:n ja kuuman ja kylmän ACh:n kilpailutilanteessa. Allosterian transformaa-
tio osoittaa aineen tehon riippumatta $^3\text{H-NMS}$:n ja kylmän ACh:n pitoisuuksista
määrittämisessä ja, ja kylmän ACh:n tapauksessa riippumatta $^3\text{H-NMS}$:n vaikutuksesta
30 sitoutumiseen, mutta tämä sisältää joitakin oletuksia. Luemme mieluummin tiedot
käyrältä pIC_{50} -arvoina ja sitten muunnamme ne pK_i -arvoiksi käyttäen korjauskerto-
mia, jotka on johdettu kilpailevan antagonismin teoriasta - tämä korjaus toimii myös

negatiivisten allosteeristen tekijöiden tapauksessa [Ehlert, Mol. Pharmacol. 33, 187 (1988)]. Jotta nähdään $^3\text{H-NMS}$:n pitoisuuden vaikutus, pIC_{50} -arvot $^3\text{H-NMS}$:n kanssa muunnetaan pKi -arvoiksi käyttäen Cheng-Prusoff -kaavaa

$$5 \quad K_i = \text{IC}_{50} / ([^3\text{H-NMS}] / K_d + 1)$$

Ekvivalentti korjaustekijä kylmän ACh:n läsnä on

$$10 \quad K_i = \text{IC}_{50} / ([^3\text{H-NMS}] / K_d + [\text{ACh}] / K_a + 1)$$

Usein ei ole mahdollista saada pIC_{50} -arvoja käyrältä, koska 50 %:n inhibitiota ei saavuteta (tämä ilmenee usein heikkojen aineiden yhteydessä), mutta 50 %:n inhibitio voidaan saavuttaa allosterian mittauksissa, jossa tapauksessa tämä arvo luetaan käyrältä pKi -arvona ilman lisätransformaatiota.

15 **Epälineaarisen regressioanalyysin käyttäminen pKi -arvojen arvioimiseksi ja heikon allosterian arvioimiseksi**

20 Kun pKi -arvojen arviointi tukimalla käyriä visuaalisesti on nopea ja yleensä täsmällinen, on olemassa kaksi tapausta, joissa on perusteltua käyttää enemmän aikaavaativia käyrän sovittamismenettelyjä. Ensin tiedoissa saattaa olla selvä ja kvantitoitava inhibitiosuuntaus, vaikka 50 %:n inhibitiota ei saavutettu. Toiseksi tietyt näkökohdat tiedoissa saattavat viitata siihen, että aine toimii heikosti allosteerisena tekijänä. Jos aine on voimakkaasti allosteerinen tai kilpaileva inhibiittori, silloin sen pitäisi

25 maksimaalisesti aiheuttaa 100 %:n inhibitio ja pKi -arvo $^3\text{H-NMS}$:n suhteen pitäisi olla suurin piirtein sama kuin sen pKi -arvo kuuman tai kylmän ACh:n suhteen. Heikko allosteerinen aine kuitenkin enintään estää vähemmän kuin 100 % sitoutumisesta ja pKi -arvot, jotka yksinkertaisesti voidaan lukea käyrältä, aliarvioivat sen todellista pKi -arvoa. On tarpeen, tiedon harvalukuisuuden takia normaaleissa

30 testiolosuhteissa, rajoittaa inhibitiokäyrän kulmakerroin äärettömyyteen, ja sovitetut arviot hyväksytään ainoastaan, mikäli niiden standardivirheet ovat sopivan matalia (noin 0,3 logaritmiyksikköä pIC_{50} :lle ja 15 % arviosta maksimi-inhibitiolle). Mikäli

prosentuaaliset inhibitiotiedot sovitetaan silloin käytetään korjauskerrointa pIC_{50} -arvojen muuntamiseksi pK_i -arvoiksi.

Menettelytapa

5

Membraaneja (10 μ g proteiinia) inkuboidaan 1,12 ml:ssa (^3H -NMS) tai 0,25 ml:ssa (^3H -ACh) puskuria, joka sisältää 20 mM HEPES + 100 mM NaCl + 10 mM $MgCl_2$ (+0,2 mM GTP:tä ^3H -NMS -määrityksissä), pH 7,4, lämpötilassa 30 °C kahden tunnin ajan. Sitoutuneet radioligandit otetaan talteen suodattamalla Whatman GF/B lasikuitusuodattimien läpi, jotka on kasteltu 0,1 %:lla polyetyleni-imiinillä käyttäen 30-paikkaista Brandel -solunkerääjää, ja radioaktiivisuus mitataan neste-tuikelaskennan avulla. Ei-spesifinen sitoutuminen mitataan yhden μ M:n QNB:n läsnäollessa.

15 Suunnittelu ja analyysi

^3H -NMS -määritysmenetelmä sisältää 0,2 mM GTP:tä ja käyttää ^3H -NMS:ää noin 4 ja 0,15 nM:n pitoisuuksissa. ACh:n kiinteä pitoisuus on 30 μ M. Koko ja ei-spesifinen sitoutuminen mitataan 4 nM:n ^3H -NMS:n kanssa, jolloin saadaan B_{max} :in arvio. Käyttäen 0,15 nM:a ^3H -NMS:ää mitataan sitoutuminen ACh:n poissaollessa ja läsnäollessa yksinään ja kunkin neljän tekijän kolmen pitoisuuden läsnäollessa, ja ei-spesifinen sitoutuminen mitataan QNP:llä yksinään. Jokainen piste mitataan kahteen kertaan (nelinkertaisesti 0,15 nM ^3H -NMS:lle yksinään).

25 Tiedot analysoidaan yllä kuvatun menettelytavan mukaisesti ja graafiset esitykset tuotetaan käyttäen Minitab-ohjelmaa. Kun on mahdollista IC_{50} -arvot arvioidaan visuaalisesti käyristä.

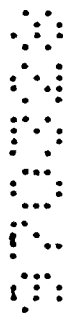
30 Joidenkin esillä olevan keksinnön mukaisten yhdisteiden tulokset esitetään seuraavassa aktiviteettitaulukossa. Jokainen yhdiste testattiin 3 μ g/ml pitoisuudella.

AKTIIVISUUSTAULUKKO

Esimerkin yhdiste		Vaikutus ACh-sitoutumiseen
5	5	2,62
	7	3,55
	8	3,46
	14	3,89
	15	2,42
10	17	2,50
	23	2,72
	37	2,09
	46	2,21
	61	2,11
15	77	3,69
	83	2,08
	84	3,30
	91	2,76
	97	4,97
20	116	3,99
	132	2,68
	134	3,40
	136	2,36
	141	3,81
25	143	5,36
	145	5,27
	149	6,49
	152	2,02
	165	2,24
30	172	2,59
	176	2,08
	180	5,02

278

	182	2,57
	190	4,78
	200	3,59
	202	2,66
5	206	2,13
	210	2,03
	212	4,93
	214	4,34
	217	3,99
10	218	4,91
	229	5,79
	231	3,78
	233	2,26
	235	2,82
15		

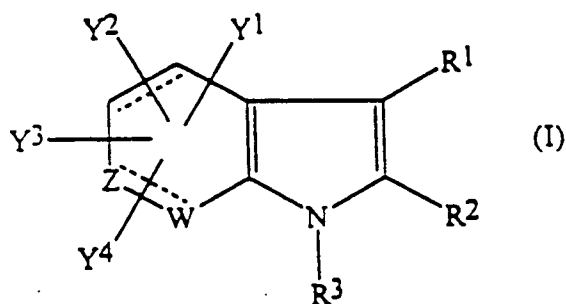


Patenttivaatimukset

1. Kaavan (I) mukainen yhdiste:

5

10



jossa:

15 Z on metyleeniryhmä, metiiniryhmä, kaavan $>NH$ mukainen ryhmä tai kaavan $=N-$ mukainen ryhmä ja W on metyleeniryhmä, metiiniryhmä, rikkiatomi tai kaavan $>S\rightarrow(O)_v$ mukainen ryhmä, jossa v on 1 tai 2, sillä edellytyksellä että Z ei ole kaavan $>NH$ mukainen ryhmä, kun W on kaavan $>S\rightarrow(O)_v$ mukainen ryhmä;

20 jokainen $\dots$ on yksinkertainen sidos tai kaksoissidos, sillä edellytyksellä että kun W on rikkiatomi tai kaavan $>S\rightarrow(O)_v$ mukainen ryhmä, silloin $\dots$ sidos ryhmien W ja Z välillä on yksinkertainen sidos;

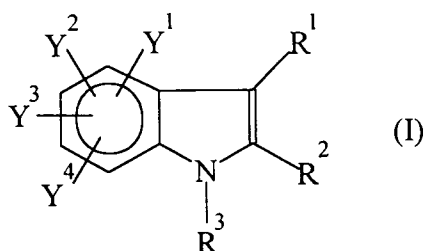
25 ainakin yksi ryhmistä Y^1 , Y^2 , Y^3 tai Y^4 on karboksyyli-ryhmä, suojattu karboksyyli-ryhmä, sulfonamidiryhmä, suojattu sulfonamidiryhmä tai kaavan $-(A)_p-B^1-T^1$ mukainen ryhmä,

30 jossa A on happiatomi tai rikkiatomi, T^1 on karboksyyli-ryhmä, tiokarboksi-ryhmä, ditiokarboksi-ryhmä, suojattu karboksyyli-ryhmä, suojattu tiokarboksi-ryhmä, suojattu ditiokarboksi-ryhmä, sulfonamidiryhmä, suojattu sulfonamidi-ryhmä tai tetratsolyyliryhmä, B^1 on suora sidos, alkyleeniryhmä, jossa on 1—4 hiiliatomia tai alkyleeniryhmä, jossa on 1—4 hiiliatomia ja joka on

Patenttivaatimukset

1. Kaavan (I) mukainen yhdiste:

5



10

jossa:

- 15 Y1, Y2, Y3 ja Y4 ovat samanlaisia tai erilaisia ja jokainen on vetyatomi, halo-
geeniatomi, nitroryhmä, syanoryhmä, hydroksyyli-ryhmä, tioliryhmä, aminoryhmä,
alkyyli-ryhmä, jossa on 1—6 hiiliatomia, alkyyli-ryhmä, jossa on 1—6 hiiliatomia ja
joka on substituoitu ketoryhmällä tai ainakin yhdellä substituentilla α , jotka määritel-
lään myöhemmin, haloalkyyli-ryhmä, jossa on 1—6 hiiliatomia, alkyyli-
20 tioryhmä, jossa on 1—6 hiiliatomia, karboksyyli-ryhmä, suojattu karboksyyli-ryhmä, sulfonami-
di-ryhmä, suojattu sulfonamidi-ryhmä tai kaavan $-(O)_p-B^1-T^1$ mukainen ryhmä,

- jossa T^1 on karboksyyli-ryhmä, tiokarboksiryhmä, ditiokarboksiryhmä,
suojattu karboksyyli-ryhmä, suojattu tiokarboksiryhmä, suojattu ditiokarboksi-
25 ryhmä, sulfonamidi-ryhmä, suojattu sulfonamidi-ryhmä tai tetratsolyyli-ryhmä,
 B^1 on suora sidos tai alkyleeniryhmä, jossa on 1—4 hiiliatomia ja joka
substituoimaton tai on substituoitu ainakin yhdellä substitueista α , jotka
määritellään myöhemmin ja p on 0 tai 1;

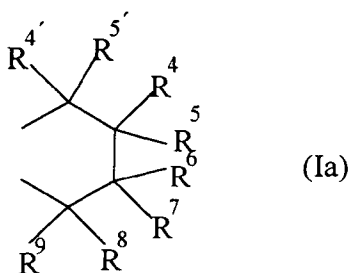
- 30 yksi ryhmistä R^1 ja R^2 on vetyatomi, alkyyli-ryhmä, jossa on 1—6 hiiliatomia,
aryyli-ryhmä, substituoitu aryyli-ryhmä, aralkyyli-ryhmä, substituoitu aralkyyli-ryhmä,

oksatsolyyliryhmä, substituoitu oksatsolyyliryhmä, karboksyyliryhmä, suojattu karboksyyliryhmä, sulfonamidiryhmä, suojattu sulfonamidiryhmä tai kaavan $-(A)_p-B^2-T^2$ mukainen ryhmä, jossa A on happiatomi tai rikkiatomi, T^2 on karboksyyliryhmä, suojattu karboksyyliryhmä, sulfonamidiryhmä, suojattu sulfonamidiryhmä tai tetratsolyyliryhmä, B^2 on alkyleeniryhmä, jossa on 1—6 hiiliatomia ja joka ei ole substituoitu tai jossa on yksi tai useampi substituentti, jotka on valittu aminoryhmistä, suojatuista aminoryhmistä, hydroksyyliryhmistä, suojatuista hydroksyyliryhmistä, oksatsolyyliryhmistä ja substituoituista oksatsolyyliryhmistä ja p on kuten määriteltiin edellä;

ja toinen ryhmistä R^1 ja R^2 on vetyatomi, alkyyliryhmä, jossa on 1—6 hiiliatomia, aryyliryhmä, substituoitu aryyliryhmä, aralkyyliryhmä tai substituoitu aralkyyliryhmä;

tai

R^1 ja R^2 yhdessä ovat kaavan (Ia) mukainen ryhmä:



[jossa R^4 ja R^4' ovat samanlaisia tai erilaisia kumpikin on vetyatomi tai alkyyliryhmä, jossa on 1—6 hiiliatomia;

R^5 ja R^5' ovat samanlaisia tai erilaisia ja kumpikin on vetyatomi tai kaavan $-(O)_p-(CH_2)_n-T^3$ mukainen ryhmä, jossa T^3 on karboksyyliryhmä, suojattu

karboksyyli-ryhmä, sulfonamidi-ryhmä, suojattu sulfonamidi-ryhmä tai tetratsolyli-ryhmä ja $n = 0, 1$ tai 2 ja p on kuten määriteltiin edellä;

R^6 on vetyatomi tai hydroksyyli-ryhmä;

5

R^7 on vetyatomi, karboksyyli-ryhmä, suojattu karboksyyli-ryhmä, sulfonamidi-ryhmä, suojattu sulfonamidi-ryhmä tai kaavan $(O)_p-B^3-T^4$ mukainen ryhmä, jossa T^4 on karboksyyli-ryhmä, suojattu karboksyyli-ryhmä, sulfonamidi-ryhmä, suojattu sulfonamidi-ryhmä tai tetratsolyli-ryhmä ja B^3 on alkyleeni-ryhmä, jossa on 1—4 hiiliatomia ja joka on substituoimaton tai on substituoitu ainakin yhdellä substituentista α ja p on kuten määriteltiin edellä;

10

R^8 on vetyatomi;

15

tai

kun R^9 on alkyyliti-ryhmä, jossa on 1—6 hiiliatomia, R^7 ja R^8 yhdessä ovat laktoni-ryhmä;

20

R^9 on vetyatomi tai alkyyliti-ryhmä, jossa on 1—6 hiiliatomia;

tai

R^8 ja R^9 yhdessä ovat oksoryhmä];

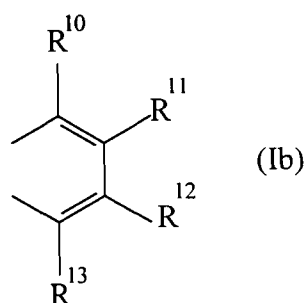
25

tai

R^1 ja R^2 yhdessä ovat kaavan (Ib) mukainen ryhmä:

30

5



10

[jossa R^{10} , R^{11} , R^{12} ja R^{13} ovat samanlaisia tai erilaisia ja jokainen on vetyatomi, alkyyliryhmä, jossa on 1—6 hiiliatomia, hydroksialkyyliryhmä, jossa on 1—6 hiiliatomia, alkyylitioryhmä, jossa on 1—6 hiiliatomia, hydroksyyli-ryhmä, karboksyyli-ryhmä, suojattu karboksyyli-ryhmä, sulfonamidiryhmä, suojattu sulfonamidiryhmä tai kaavan $-(O)_p-B^4-T^5$ mukainen ryhmä

15

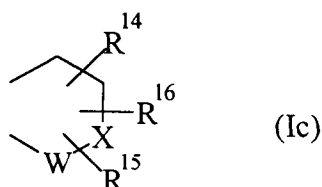
jossa T^5 on karboksyyli-ryhmä, suojattu karboksyyli-ryhmä, sulfonamidiryhmä, suojattu sulfonamidiryhmä tai tetratsolyyli-ryhmä, B^4 on alkyleeniryhmä, jossa on 1—4 hiiliatomia ja joka on substituoimaton tai on substituoitu ainakin yhdellä substituentista α ja p on kuten määriteltiin edellä];

20

tai

R^1 ja R^2 yhdessä ovat kaavan (Ic) mukainen ryhmä:

25



30

[jossa R^{14} on vetyatomi, alkyyliryhmä, jossa on 1—6 hiiliatomia, hydroksialkyyliryhmä, jossa on 1—6 hiiliatomia, hydroksyyli-ryhmä, karboksyyli-ryhmä,

- suojattu karboksyyli-ryhmä, sulfonamidi-ryhmä, suojattu sulfonamidi-ryhmä tai kaavan $-(O)_p-B^4-T^5$ mukainen ryhmä, jossa T^5 , B^4 ja p ovat kuten määriteltiin edellä; R^{15} ja R^{16} ovat samanlaisia tai erilaisia ja kumpikin on vetyatomi, alkyyliryhmä, jossa on 1–6 hiiliatomia tai aryyli-ryhmä; X on metyleeni-ryhmä, kaavan $>NH$ mukainen ryhmä tai kaavan $>N-$ mukainen ryhmä ja W on metyleeni-ryhmä, rikkiatomi tai kaavan $>S\rightarrow(O)_q$ mukainen ryhmä, jossa q on 0, 1 tai 2, edullisesti 1 tai 2, sillä edellytyksellä että ainakin yksi ryhmistä W ja X on metyleeni-ryhmä];
- 5
- 10 R^3 on vetyatomi tai amina suojaava ryhmä;
- ja
- mainitut substituentit α ovat hydroksyyli-ryhmiä, aryyli-ryhmiä, aralkyyli-ryhmiä ja
- 15 substituoituja aralkyyli-ryhmiä;
- ja niiden farmaseuttisesti hyväksyttävät suojat ja esterit.
2. Patenttivaatimuksen 1 mukainen yhdiste, t u n n e t t u siitä, että W on metyleeni-ryhmä tai rikkiatomi.
- 20
3. Patenttivaatimuksen 1 tai 2 mukainen yhdiste, t u n n e t t u siitä, että ainakin yksi ryhmistä Y^1 , Y^2 , Y^3 ja Y^4 on karboksyyli-ryhmä, sulfonamidi-ryhmä tai kaavan $-(O)_p-B^1-T^1$ mukainen ryhmä.
- 25
4. Patenttivaatimuksen 3 mukainen yhdiste, t u n n e t t u siitä, että ainakin yksi ryhmistä Y^1 , Y^2 , Y^3 ja Y^4 on kaavan $-(O)_p-B^1-T^1$ mukainen ryhmä.
5. Jonkin edellä mainitun patenttivaatimuksen mukainen yhdiste, t u n n e t t u siitä, että ainakin yksi ryhmistä R^1 ja R^2 on karboksyyli-ryhmä, sulfonamidi-ryhmä tai kaavan $-(A)_p-B^2-T^2$ mukainen ryhmä.
- 30

6. Jonkin edellä mainitun patenttivaatimuksen mukainen yhdiste, t u n n e t t u siitä, että R^7 on karboksyyli ryhmä, sulfonamidiryhmä tai kaavan $-(O)_p-B^3-T^4$ mukainen ryhmä.
- 5 7. Patenttivaatimuksen 6 mukainen yhdiste, t u n n e t t u siitä, että R^7 on on kaavan $-(O)_p-B^3-T^4$ mukainen ryhmä.
8. Jonkin edellä mainitun patenttivaatimuksen mukainen yhdiste, t u n n e t t u siitä, että ainakin yksi ryhmistä R^{10} , R^{11} , R^{12} ja R^{13} on karboksyyli ryhmä, sul-
 10 fonamidiryhmä tai kaavan $-(O)_p-B^4-T^5$ mukainen ryhmä.
9. Patenttivaatimuksen 8 mukainen yhdiste, t u n n e t t u siitä, että ainakin yksi ryhmistä R^{10} , R^{11} , R^{12} ja R^{13} on kaavan $-(O)_p-B^4-T^5$ mukainen ryhmä.
- 15 10. Jonkin edellä mainitun patenttivaatimuksen mukainen yhdiste, t u n n e t t u siitä, että R^{14} on karboksyyli ryhmä, sulfonamidiryhmä tai kaavan $-(O)_p-B^4-T^5$ mukainen ryhmä.
11. Jonkin edellä mainitun patenttivaatimuksen mukainen yhdiste, t u n n e t t u
 20 siitä, että A on happiatomi.
12. Jonkin edellä mainitun patenttivaatimuksen mukainen yhdiste, t u n n e t t u siitä, että T^1 on karboksyyli ryhmä, tiokarboksiryhmä, ditiokarboksiryhmä tai tetratsolyyli ryhmä.
- 25 13. Jonkin edellä mainitun patenttivaatimuksen mukainen yhdiste, t u n n e t t u siitä, että ainakin yksi substituentti T on karboksyyli ryhmä tai tetratsolyyli ryhmä.
14. Jonkin edellä mainitun patenttivaatimuksen mukainen yhdiste, t u n n e t t u
 30 siitä, että B^1 ja B^3 tai B^4 , kun ovat läsnä, on alkyleeniryhmä, jossa on 1—4 hiiliatomia tai alkyleeniryhmä, jossa on 1—4 hiiliatomia ja joka on substituoitu ainakin yhdellä aralkyyli ryhmällä.

15. Patenttivaatimuksen 14 mukainen yhdiste, t u n n e t t u siitä, että mainitussa alkyleeniryhmässä on 1 tai 2 hiiliatomia.

16. Jonkin edellä mainitun patenttivaatimuksen mukainen yhdiste, t u n n e t t u
5 siitä, että p on 0.

17. Jonkin edellä mainitun patenttivaatimuksen mukainen yhdiste, t u n n e t t u
siitä, että mikä tahansa ryhmistä Y^1 , Y^2 , Y^3 ja Y^4 , ja R substituentaista, jollei niitä
ole muuten määritelty ja sopivimmin ovat samanlaisia tai erilaisia ja kukin on valittu
10 ryhmästä, johon kuuluu: vetyatomi, hydroksyyli-ryhmä, alkyyliryhmä, jossa on 1—6
hiiliatomia, alkoksiryhmä, jossa on 1—6 hiiliatomia, alkyylitioryhmä, jossa on 1—6
hiiliatomia, alkyylisulfinyyli-ryhmä, jossa on 1—6 hiiliatomia, alkyylisulfonyyli-ryh-
mä, jossa on 1—6 hiiliatomia, aralkyylioksiryhmä, aralkyyliitioryhmä,

15 ja

Y^1 yhdessä Y^3 :n kanssa on ketoryhmä.

18. Patenttivaatimuksen 17 mukainen yhdiste, t u n n e t t u siitä, että mikä tahansa
20 ryhmistä Y^1 , Y^2 , Y^3 , Y^4 ja R substituentit, ellei niitä ole muuten määritelty ja
sopivimmin ovat samanlaisia tai erilaisia ja kukin on valittu ryhmästä, johon kuuluu:
vetyatomi, alkyyliryhmä, jossa on 1—6 hiiliatomia, alkoksiryhmä, jossa on 1—6
hiiliatomia tai alkyylitioryhmä, jossa on 1—6 hiiliatomia.

25 19. Jonkin edellä mainitun patenttivaatimuksen mukainen yhdiste, t u n n e t t u
siitä, että toinen ryhmistä R^1 ja R^2 on vetyatomi, alkyyliryhmä, jossa on 1—6
hiiliatomia tai aryyli-ryhmä.

20. Patenttivaatimuksen 19 mukainen yhdiste, t u n n e t t u siitä, että toinen
30 ryhmistä R^1 ja R^2 on vetyatomi, alkyyliryhmä, jossa on 1—6 hiiliatomia tai aryyli-
ryhmä.

21. Patenttivaatimuksen 19 mukainen yhdiste, t u n n e t t u siitä, että toinen ryhmistä R^1 ja R^2 on vetyatomi tai alkyyliryhmä, jossa on 1—4 hiiliatomia.
22. Jonkin patenttivaatimuksen 1—18 mukainen yhdiste, t u n n e t t u siitä, että R^1 ja R^2 yhdessä ovat kaavan (Ib) mukainen ryhmä, kuten on sopivinta.
23. Patenttivaatimuksen 22 mukainen yhdiste, t u n n e t t u siitä, että R^{10} , R^{11} , R^{12} ja R^{13} ovat samanlaisia tai erilaisia ja kukin on vetyatomi, halogeeniatomi, alkyyliryhmä, jossa on 1—6 hiiliatomia, alkoksiryhmä, jossa on 1—6 hiiliatomia tai alkyylitioryhmä, jossa on 1—6 hiiliatomia, karboksyyli- tai kaavan $-(O)-B^4-T^5$ mukainen ryhmä.
24. Jonkin edellä olevan patenttivaatimuksen mukainen yhdiste, t u n n e t t u siitä, että R^3 on aralkyyliryhmä.
25. Patenttivaatimuksen 24 mukainen yhdiste, t u n n e t t u siitä, että R^3 on bentsyyli- tai fenetyyliryhmä.
26. Patenttivaatimuksen 24 mukainen yhdiste, t u n n e t t u siitä, että R^3 on bentsyyli- tai fenetyyliryhmä, joka on substituoitu ainakin yhdellä substituentilla, joka on valittu ryhmästä, johon kuuluu halogeeniatomit ja nitroryhmät.
27. Patenttivaatimuksen 24 mukainen yhdiste, t u n n e t t u siitä, että R^3 on bentsyyli- tai fenetyyliryhmä.
28. Jonkin edellä olevan patenttivaatimuksen mukainen yhdiste, t u n n e t t u siitä, että mainitut aryyli- tai fenetyyliryhmät on valittu karboksyylistä aromaattisista ryhmistä, joissa on 6—10 hiiliatomia ja karboksyylistä aromaattisista ryhmistä, joissa on 6—10 hiiliatomia ja joissa on ainakin yksi substituentti, joka on valittu substitueista β :

substituentit β

halogeeniatomit, nitroryhmät, hydroksyyli-ryhmät, aminoryhmät, suojatut aminoryhmät, alkyyliryhmät, joissa on 1—6 hiiliatomia, alkoksikarbonyyli-ryhmät, joissa on
 5 2—7 hiiliatomia, karboksyyli-ryhmät, karboksiamidi-ryhmät ja aralkyylioksi-ryhmät, joissa aralkyyli-ryhmien alkyyliosissa on 1—3 hiiliatomia, aryyliosa on kuten määriteltiin edellä.

29. Jonkin edellä olevan patenttivaatimuksen mukainen yhdiste, t u n n e t t u siitä,
 10 että mainitut aralkyyli-ryhmät ovat substituomattomia tai substituoituja ainakin yhdellä substituentilla, joka on valittu ryhmästä, johon kuuluu halogeeniatomit ja nitroryhmät.

30. Patenttivaatimuksen 1 mukainen yhdiste, t u n n e t t u siitä, että:
 15

Y^1 , Y^2 ja Y^4 on vetyatomi;

Y^3 on vetyatomi, halogeeniatomi, nitroryhmä, hydroksyyli-ryhmä, aminoryhmä, alkyyliryhmä, jossa on 1—6 hiiliatomia, alkyylitioryhmä, jossa on 1—6 hiiliatomia,
 20 karboksyyli-ryhmä, suojattu karboksyyli-ryhmä tai kaavan $-(O)_p-B^1-T^1$ mukainen ryhmä,

jossa T^1 on karboksyyli-ryhmä, suojattu karboksyyli-ryhmä tai tetratsolyyli-ryhmä, B^1 on alkyleeniryhmä, jossa on 1—3 hiiliatomia ja joka on substituomaton tai joka on substituoitu ainakin yhdellä substituentilla α' , joka määritellään myöhemmin ja p on 0 tai 1;
 25

R^1 on vetyatomi, karboksyyli-ryhmä, suojattu karboksyyli-ryhmä, alkyyliryhmä, jossa on 1—6 hiiliatomia, aryyli-ryhmä, substituoitu aryyli-ryhmä, aralkyyli-ryhmä, substituoitu aralkyyli-ryhmä tai kaavan $-B^2-COOH$ mukainen ryhmä, jossa B^2 on alkyleeniryhmä, jossa on 1—4 hiiliatomia ja joka on substituomaton tai joka on substituoitu aminoryhmällä tai suojatulla aminoryhmällä;
 30

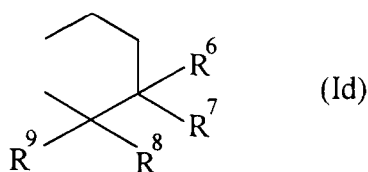
R^2 on vetyatomi, alkyyliryhmä, jossa on 1—6 hiiliatomia, aryyliryhmä, substituoitu aryyliryhmä, aralkyyliryhmä tai substituoitu aralkyyliryhmä;

tai

5

R^1 ja R^2 yhdessä ovat kaavan (Id) mukainen ryhmä:

10



[jossa R^6 on vetyatomi tai hydroksyyliryhmä;

15

R^7 on vetyatomi, karboksyyliryhmä, suojattu karboksyyliryhmä tai kaavan - B^3-T^4 mukainen ryhmä, jossa T^4 on karboksyyliryhmä, suojattu karboksyyliryhmä tai tetratsolyyliryhmä ja B^3 on alkyleeniryhmä, jossa on 1—4 hiiliatomia ja joka on substituoimaton tai joka on substituoitu ainakin yhdellä substituentilla γ ;

20

R^9 on vetyatomi tai alkyylitioryhmä, jossa on 1—6 hiiliatomia; ja

kun R^9 on alkyylitioryhmä, R^7 ja R^8 yhdessä ovat laktoniryhmä;

25

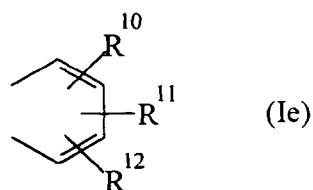
tai

R^8 ja R^9 yhdessä ovat oksoryhmä];

tai

30

R^1 ja R^2 yhdessä ovat kaavan (Ie) mukainen ryhmä:



5

[jossa R^{10} on hydroksialkyyliryhmä, jossa on 1—6 hiiliatomia, hydroksyyli-
 karboksyyli-ryhmä, suojattu karboksyyli-ryhmä tai kaavan $-(O)_p-B^4-T^5$ mukainen
 ryhmä,

10

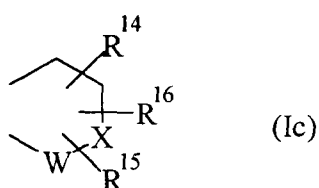
jossa T^5 on karboksyyli-ryhmä, suojattu karboksyyli-ryhmä tai tetratsolyyli-ryh-
 mä, B^4 on alkyleeniryhmä, jossa on 1—4 hiiliatomia ja joka on substituoima-
 ton tai joka on substituoitu ainakin yhdellä substituentilla γ ja p on kuten
 määriteltiin edellä];

15

tai

R^1 ja R^2 yhdessä ovat kaavan (Ic) mukainen ryhmä:

20



25

[jossa R^{14} on hydroksialkyyliryhmä, jossa on 1—6 hiiliatomia, hydroksyyli-
 ryhmä, karboksyyli-ryhmä, suojattu karboksyyli-ryhmä tai kaavan $-(O)_p-B^4-T^5$
 mukainen ryhmä, jossa T^5 , B^4 ja p ovat kuten määriteltiin edellä; R^{15} ja R^{16}
 ovat samanlaisia tai erilaisia ja kumpikin on vetyatomi, alkyyliryhmä, jossa
 on 1—6 hiiliatomia tai aryyli-ryhmä; X on metyleeniryhmä, kaavan $>NH$
 mukainen ryhmä tai kaavan $>N-$ mukainen ryhmä];

30

R^3 on vetyatomi tai aminoa suojaava ryhmä;

ja

5 mainitut substituentit α' ovat hydroksyyli-ryhmiä, aryyli-ryhmiä ja aralkyyli-ryhmiä;

mainitut substituentit γ ovat hydroksyyli-ryhmiä, halogeeniatomeja ja aryyli-ryhmiä;

ja niiden farmaseuttisesti hyväksyttävät suojat ja esterit.

10

31. Patenttivaatimuksen 1 mukainen yhdiste, t u n n e t t u siitä, että:

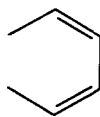
R^1 on vetyatomi;

15 R^2 on vetyatomi;

tai

R^1 ja R^2 yhdessä ovat kaavan (If) mukainen ryhmä:

20



(If)

25 R^3 on vetyatomi, aralkyyli-ryhmä, aralkyyli-ryhmä, joka on substituoitu ainakin yhdellä substituentilla ϵ , jotka määritellään myöhemmin tai aromaattinen asyyli-ryhmä;

30 Y^1 on vetyatomi, alkyli-ryhmä, jossa on 1–3 hiiliatomia tai kaavan -E-COOH mukainen ryhmä;

Y^2 on vetyatomi, alkyyliryhmä, jossa on 1—3 hiiliatomia, alkyylitioryhmä, jossa on 1—6 hiiliatomia tai kaavan -E-COOH tai -E-Tet mukainen ryhmä, jossa Tet on tetratsolyyliiryhmä;

- 5 Y^3 on kaavan -E-COOH tai -E-Tet mukainen ryhmä, jossa Tet on kuten määriteltiin edellä;

Y^4 on vetyatomi, alkyyliryhmä, jossa on 1—3 hiiliatomia; ja

- 10 E on suora sidos, alkyleeniryhmä, jossa on 1—3 hiiliatomia ja joka on substituoimaton tai joka on substituoitu ainakin yhdellä substituentilla γ' , joka määritellään myöhemmin tai oksialkyleeniryhmä, jossa on 1—3 hiiliatomia ja joka on substituoimaton tai joka on substituoitu ainakin yhdellä substituentilla γ' , joka määritellään myöhemmin;

15

mainitut substituentit ϵ on valittu halogeeniatomien ja nitroryhmien joukosta;

mainitut substituentit γ' on valittu hydroksiryhmien, aralkyyliryhmien ja substituoitujen aralkyyliryhmien joukosta;

20

ja niiden farmaseuttisesti hyväksyttävät suolat ja esterit.

32. Patenttivaatimuksen 31 mukainen yhdiste, t u n n e t t u siitä, että R^1 ja R^2 yhdessä ovat kaavan (If) mukainen ryhmä.

25

33. Patenttivaatimuksen 31 tai 32 mukainen yhdiste, t u n n e t t u siitä, että R^3 on aralkyyliryhmä, aralkyyliryhmä, jossa on yksi tai useampi substituentti β , joka määritellään myöhemmin tai aromaattinen asyyliiryhmä;

30

substituentit β

halogeeniatomit, nitryryhmät, hydroksyyli-ryhmät, aminoryhmät, suojatut aminoryh-
mät, alkyyliryhmät, joissa on 1—6 hiiliatomia, alkoksikarbonyyli-ryhmät, joissa on
5 2—7 hiiliatomia, karboksyyli-ryhmät, karboksiamidi-ryhmät ja aralkoksiryhmät.

34. Patenttivaatimuksen 33 mukainen yhdiste, t u n n e t t u siitä, että R^3 on
aralkyyli-ryhmä tai aralkyyli-ryhmä, jossa on yksi tai useampi substituentti β .

10 35. Patenttivaatimuksen 33 mukainen yhdiste, t u n n e t t u siitä, että R^3 on
bentsyyli-ryhmä tai bensyyli-ryhmä, jossa on yksi tai useampi substituentti β .

36. Jonkin patenttivaatimuksen 31—35 mukainen yhdiste, t u n n e t t u siitä, että
 Y^1 on vetyatomi, kaavan -E-COOH mukainen ryhmä tai kaavan -E-Tet mukainen
15 ryhmä, jossa Tet on tetratsolyyli-ryhmä.

37. Patenttivaatimuksen 36 mukainen yhdiste, t u n n e t t u siitä, että Y^1 on
vetyatomi.

20 38. Jonkin patenttivaatimuksen 31—37 mukainen yhdiste, t u n n e t t u siitä, että
 Y^2 on vetyatomi, alkyylitioryhmä, jossa on 1—6 hiiliatomia, kaavan -E-COOH
mukainen ryhmä tai kaavan -E-Tet mukainen ryhmä, jossa Tet on tetratsolyyli-ryhmä.

39. Patenttivaatimuksen 38 mukainen yhdiste, t u n n e t t u siitä, että Y^2 on
25 alkyylitioryhmä, jossa on 1—6 hiiliatomia.

40. Jonkin patenttivaatimuksen 31—49 mukainen yhdiste, t u n n e t t u siitä, että
 Y^4 on halogeeniatomi tai alkyyli-ryhmä, jossa on 1—6 hiiliatomia.

30 41. Patenttivaatimuksen 40 mukainen yhdiste, t u n n e t t u siitä, että Y^4 on
alkyyli-ryhmä, jossa on 1—3 hiiliatomia.

42. Jonkin patenttivaatimuksen 31—41 mukainen yhdiste, t u n n e t t u siitä, että E on suora sidos, alkyleeniryhmä, jossa on 1—3 hiiliatomia, substituoitu alkyleeniryhmä, jossa on 1—3 hiiliatomia ja joka on substituoitu ainakin yhdellä substituentilla α' , oksialkyleeniryhmä, jossa on 1—3 hiiliatomia tai substituoitu oksialkyleeniryhmä, jossa on 1—3 hiiliatomia ja joka on substituoitu ainakin yhdellä substituentilla α' , mainitut substituentit α' on valittu aralkyyliiryhmien ja substituoitujen aralkyyliiryhmien joukosta, jotka on substituoitu ainakin yhdellä substituentilla β .

43. Patenttivaatimuksen 42 mukainen yhdiste, t u n n e t t u siitä, että E on suora sidos, alkyleeniryhmä, jossa on 1—3 hiiliatomia, substituoitu alkyleeniryhmä, jossa on 1—3 hiiliatomia ja joka on substituoitu ainakin yhdellä substituentilla α' tai oksialkyleeniryhmä, jossa on 1—3 hiiliatomia.

44. Patenttivaatimuksen 42 mukainen yhdiste, t u n n e t t u siitä, että E on suora sidos, alkyleeniryhmä, jossa on 1—3 hiiliatomia, alkyleeniryhmä, jossa on 1—3 hiiliatomia ja joka on substituoitu ainakin yhdellä substituentilla, joka on valittu ryhmästä, johon kuuluu aralkyyliiryhmät ja aralkyyliiryhmät, jotka on substituoitu ainakin yhdellä substituentilla β , oksialkyleeniryhmä, jossa on 1—3 hiiliatomia tai substituoitu oksialkyleeniryhmä, jossa on 1—3 hiiliatomia ja joka on substituoitu ainakin yhdellä substituentilla, joka on valittu ryhmästä, johon kuuluu aralkyyliiryhmät ja aralkyyliiryhmät, jotka on substituoitu ainakin yhdellä substituentilla β .

45. Patenttivaatimuksen 42 mukainen yhdiste, t u n n e t t u siitä, että E on suora sidos, alkyleeniryhmä, jossa on 1—3 hiiliatomia, substituoitu alkyleeniryhmä, jossa on 1—3 hiiliatomia ja joka on substituoitu ainakin yhdellä substituentilla, joka on valittu ryhmästä, johon kuuluu aralkyyliiryhmät ja aralkyyliiryhmät, jotka on substituoitu ainakin yhdellä substituentilla β tai oksialkyleeniryhmä, jossa on 1—3 hiiliatomia.

46. Patenttivaatimuksen 42 mukainen yhdiste, t u n n e t t u siitä, että E on suora sidos tai alkyleeniryhmä, jossa on 1—3 hiiliatomia.

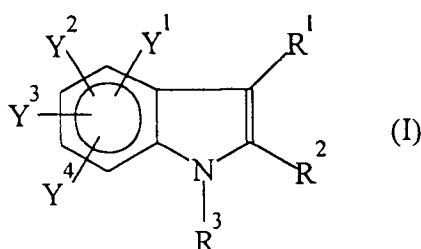
47. Jonkin edellä esitetyn patenttivaatimuksen mukainen yhdiste, t u n n e t t u siitä, että sitä käytetään dementian hoidossa.
48. Jonkin patenttivaatimuksen 1—46 mukainen yhdiste, t u n n e t t u siitä, että
5 sitä käytetään Alzheimerin taudin ja/tai houretilojen hoidossa.
49. Jonkin patenttivaatimuksen 1—46 mukainen yhdiste, t u n n e t t u siitä, että sitä käytetään rauhoittavana aineena keskushermostojärjestelmässä.
- 10 50. Jonkin patenttivaatimuksen 1—46 mukainen yhdisteen käyttö, t u n n e t t u siitä, että yhdistettä käytetään Alzheimerin taudin hoitoon käytettävän lääkkeen valmistuksen.
51. (9-Bentsyyli-4-metyyli-1-i-propyyliitiokarbatsol-2-yyli)etikkahappo.
15
52. (9-Bentsyyli-4-metyyli-1-n-propyyliitiokarbatsol-2-yyli)etikkahappo.
53. (9-Bentsyyli-4-metyyli-1-i-butyylitiokarbatsol-2-yyli)etikkahappo.
- 20 54. (9-Bentsyyli-4-metyyli-1-metyylitiokarbatsol-2-yyli)etikkahappo.
55. (9-Bentsyyli-4-metyyli-1-bentsyyliitiokarbatsol-2-yyli)etikkahappo.
56. (9-Bentsyyli-4-metyyli-1-i-propoksikarbatsol-2-yyli)etikkahappo.
25
57. (9-Bentsyyli-4-metyyli-1-n-propoksikarbatsol-2-yyli)etikkahappo.
58. (9-Bentsyyli-4-metyyli-1-i-butoksikarbatsol-2-yyli)etikkahappo.
- 30 59. (9-Bentsyyli-4-metyyli-1-metoksikarbatsol-2-yyli)etikkahappo.
60. (9-Bentsyyli-4-metyyli-1-bentsyylioksikarbatsol-2-yyli)etikkahappo.

Patentkrav

1. Förening med formeln (I):

5

10



där:

- 15 Y^1 , Y^2 , Y^3 och Y^4 är likadana eller olika och vardera avser en väteatom, en halogenatom, en nitrogrupp, en cyanogrupp, en hydroxylgrupp, en tiolgrupp, en aminogrupp, en alkylgrupp med 1 - 6 kolatomer, en alkylgrupp med 1 - 6 kolatomer och är substituerad med en ketogrupp eller åtminstone en substituent α , som definieras nedan, en haloalkylgrupp med 1 - 6 kolatomer, en alkyltiogrupp med 1 - 6 kolatomer, en karboxylgrupp, en skyddad karboxylgrupp, en sulfonamidgrupp, en skyddad sulfonamidgrupp eller en grupp emd formeln $-(O)_p-B^1-T^1$,
- 20

- där T^1 avser en karboxylgrupp, en tiokarboxigrupp, en ditiokarboxigrupp, en skyddad karboxylgrupp, en skyddad tiokarboxigrupp, en skyddad ditiokarboxigrupp, en sulfonamidgrupp, en skyddad sulfonamidgrupp eller en tetrazolylgrupp, B^1 avser en direkt bindning eller en alkylengrupp med 1—4 kolatomer och som är icke-substituerad eller är substituerad med åtminstone en av substituenterna α , som definieras nedan, och p är 0 eller 1;
- 25

30

den ena av grupperna R^1 och R^2 avser en väteatom, en alkylgrupp med 1—6 kolatomer, en arylgrupp, en substituerad arylgrupp, en aralkylgrupp, en substituerad

aralkylgrupp, en oxazolylgrupp, en substituerad oxazolylgrupp, en karboxylgrupp, en skyddad karboxylgrupp, en sulfonamidgrupp, en skyddad sulfonamidgrupp, eller en grupp med formeln $-(A)_p-B^2-T^2$, där A avser en syreatom eller en svavelatom, T^2 avser en karboxylgrupp, en skyddad karboxylgrupp, en sulfonamidgrupp, en skyddad sulfonamidgrupp, eller en tetrazolylgrupp, B^2 avser en alkylengrupp med 1—6 kolatomer och som är icke-substituerad eller har en eller flera substituenten som är valda från aminogrudder, skyddade aminogrudder, hydroxylgrupper, skyddade hydroxylgrupper, oxazolylgrupper och substituerade oxazolylgrupper, och p är definierad som ovan;

10

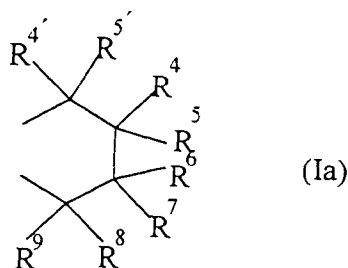
och den andra av grupperna R^1 och R^2 avser en väteatom, en alkylgrupp med 1—6 kolatomer, en arylgrupp, en substituerad arylgrupp, en aralkylgrupp eller en substituerad aralkylgrupp;

15

eller

R^1 och R^2 avser tillsammans en grupp med formeln (Ia):

20



25

[där R^4 och $R^{4'}$ är likadana eller olika och vardera avser en väteatom eller en alkylgrupp med 1—6 kolatomer;

30

R^5 och $R^{5'}$ är likadana eller olika och vardera avser en väteatom eller en grupp med formeln $-(O)_p-(CH_2)_n-T^3$, där T^3 avser en karboxylgrupp, en

skyddad karboxylgrupp, en sulfonamidgrupp, en skyddad sulfonamidgrupp eller en tetrazolylgrupp och $n=0,1$ eller 2, och p är definierad som ovan;

R^6 avser en väteatom eller en hydroxylgrupp;

5

R^7 avser en väteatom, en karboxylgrupp, en skyddad karboxylgrupp, en sulfonamidgrupp, en skyddad sulfonamidgrupp, eller en grupp med formeln $-(O)_p-B^3-T^4$, där T^4 avser en karboxylgrupp, en skyddad karboxylgrupp, en sulfonamidgrupp, en skyddad sulfonamidgrupp, eller en tetrazolylgrupp och B^3 avser en alkylengrupp med 1—4 kolatomer och som är icke-substituerad eller är substituerad med åtminstone en av substituenterna α , och p är definierad som ovan;

10

R^8 avser en väteatom;

15

eller

då R^9 avser en alkyltiogrupp med 1—6 kolatomer, avser R^7 och R^8 tillsammans en laktongrupp;

20

R^9 avser en väteatom eller en alkyltiogrupp med 1—6 kolatomer;

eller

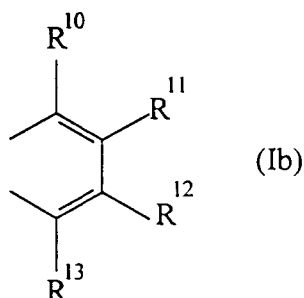
25 R^8 och R^9 avser tillsammans en oxogrupp];

eller

R^1 och R^2 avser tillsammans en grupp med formeln (Ib):

30

5



10

[där R^{10} , R^{11} , R^{12} och R^{13} är likadana eller olika och vardera avser en väteatom, en alkylgrupp med 1—6 kolatomer, en hydroxialkylgrupp med 1—6 kolatomer, en alkyltiogrupp med 1—6 kolatomer, en hydroxylgrupp, en karboxylgrupp, en skyddad karboxylgrupp, en sulfonamidgrupp, eller en skyddad sulfonamidgrupp, en grupp med formeln $-(O)_p-B^4-T^5$

15

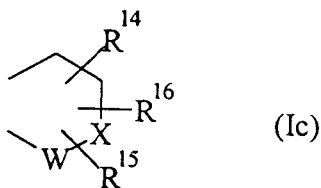
där T^5 avser en karboxylgrupp, en skyddad karboxylgrupp, en sulfonamidgrupp, en skyddad sulfonamidgrupp eller en tetrazolylgrupp, B^4 avser en alkylengrupp med 1—4 kolatomer och är icke-substituerad eller är substituerad med åtminstone en av substituenterna α , och p är definierad som ovan];

20

eller

R^1 och R^2 avser tillsammans en grupp med formeln (Ic):

25



30

[där R^{14} avser en väteatom, en alkylgrupp med 1—6 kolatomer, en hydroxialkylgrupp med 1—6 kolatomer, en hydroxylgrupp, en karboxylgrupp, en

- skyddad karboxylgrupp, en sulfonamidgrupp, en skyddad sulfonamidgrupp, eller en grupp med formeln $-(O)_p-B^4-T^5$, där T^5 , B^4 och p är definierade som ovan; R^{15} och R^{16} är likadana eller olika, och vardera avser en väteatom, en alkylgrupp med 1—6 kolatomer eller en arylgrupp; X är en metylengrupp, en grupp med formeln $>NH$ eller en grupp med formeln $>N-$, och W är en metylengrupp, en svavelatom eller en grupp med formeln $>S\rightarrow(O)_q$, där q är 0, 1 eller 2, fördelaktigt 1 eller 2, förutsatt att åtminstone en av grupperna W och X är en metylengrupp];
- 5
- 10 R^3 avser en väteatom eller en aminoskyddande grupp;
- och
- nämnda substituenten α är hydroxylgrupper, arylgrupper, aralkylgrupper och
- 15 substituerade aralkylgrupper;
- och farmaceutiskt acceptabla salter och estrar av denna.
2. Förening enligt patentkrav 1, k ä n n e t e c k n a d därav, att W är en metylengrupp eller en svavelatom.
- 20
3. Förening enligt patentkrav 1 eller 2, k ä n n e t e c k n a d därav, att åtminstone en av Y^1 , Y^2 , Y^3 och Y^4 avser en karboxylgrupp, en sulfonamidgrupp eller en grupp med formeln $-(O)_p-B^1-T^1$.
- 25
4. Förening enligt patentkrav 3, k ä n n e t e c k n a d därav, att åtminstone en av Y^1 , Y^2 , Y^3 och Y^4 avser en grupp med formeln $-(O)_p-B^1-T^1$.
5. Förening enligt något av ovannämnda patentkrav, k ä n n e t e c k n a d därav, att åtminstone en av R^1 och R^2 avser en karboxylgrupp, en sulfonamidgrupp eller en grupp med formeln $-(A)_p-B^2-T^2$.
- 30

6. Förening enligt något av ovannämnda patentkrav, k ä n n e t e c k n a d därav, att R^7 avser en karboxylgrupp, en sulfonamidgrupp eller en grupp med formeln $-(O)_p-B^3-T^4$.
- 5 7. Förening enligt patentkrav 6, k ä n n e t e c k n a d därav, att R^7 avser en grupp med formeln $-(O)_p-B^3-T^4$.
8. Förening enligt något av ovannämnda patentkrav, k ä n n e t e c k n a d därav, att åtminstone en av grupperna R^{10} , R^{11} , R^{12} och R^{13} avser en karboxylgrupp, en
10 sulfonamidgrupp eller en grupp med formeln $-(O)_p-B^4-T^5$.
9. Förening enligt patentkrav 8, k ä n n e t e c k n a d därav, att åtminstone en av grupperna R^{10} , R^{11} , R^{12} och R^{13} avser en grupp med formeln $-(O)_p-B^4-T^5$.
- 15 10. Förening enligt något av ovannämnda patentkrav, k ä n n e t e c k n a d därav, att R^{14} avser en karboxylgrupp en sulfonamidgrupp eller en grupp med formeln $-(O)_p-B^4-T^5$.
11. Förening enligt något av föregående patentkrav, k ä n n e t e c k n a d därav,
20 att A avser en syreatom.
12. Förening enligt något av föregående patentkrav, k ä n n e t e c k n a d därav, att T^1 avser en karboxylgrupp, en tiokarboxigrupp, en ditiokarboxigrupp eller en tetrazolylgrupp.
25
13. Förening enligt något av föregående patentkrav, k ä n n e t e c k n a d därav, att åtminstone en substituent T avser en karboxylgrupp eller en tetrazolylgrupp.
14. Förening enligt något av föregående patentkrav, k ä n n e t e c k n a d därav,
30 att B^1 och B^3 eller B^4 , då de är närvarande, är en alkylengrupp med 1—4 kolatomer eller en alkylengrupp med 1—4 kolatomer och som är substituerad med åtminstone en aralkylgrupp.

15. Förening enligt patentkrav 14, k ä n n e t e c k n a d därav, att nämnda alkylengrupp har 1 eller 2 kolatomer.

16. Förening enligt något av föregående patentkrav, k ä n n e t e c k n a d därav,
5 att p är 0.

17. Förening enligt något av föregående patentkrav, k ä n n e t e c k n a d därav, att vilken som helst av grupperna Y^1 , Y^2 , Y^3 och Y^4 , och R substituenterna, om de inte är definierade på annat sätt, och lämpligast är likadana eller olika och var och
10 en är valda från en grupp som består av: en väteatom, en hydroxylgrupp, en alkylgrupp med 1—6 kolatomer, en alkoxigrupp med 1—6 kolatomer, en alkyltio-
grupp med 1—6 kolatomer, en alkylsulfinylgrupp med 1—6 kolatomer, en alkylsul-
fonylgrupp med 1—6 kolatomer, en aralkyloxigrupp, en aralkyltiogrupp,

15 och

Y^1 , tillsammans med Y^2 , kan vara en ketogrupp.

18. Förening enligt patentkrav 17, k ä n n e t e c k n a d därav, att vilken som
20 helst av grupperna Y^1 , Y^2 , Y^3 och Y^4 , och R substituenterna, om de inte är definierade på annat sätt, och lämpligast likadana eller olika och var och en avser en väteatom, en alkylgrupp med 1—6 kolatomer, en alkoxigrupp med 1—6 kolatomer, en alkyltiogrupp med 1—6 kolatomer.

25 19. Förening enligt något av föregående patentkrav, k ä n n e t e c k n a d därav, att den ena av grupperna R^1 och R^2 avser en väteatom, en alkylgrupp med 1—6 kolatomer eller en arylgrupp.

20. Förening enligt patentkrav 19, k ä n n e t e c k n a d därav, att den ena av
30 grupperna R^1 och R^2 avser en väteatom eller en alkylgrupp med 1—6 kolatomer eller en arylgrupp.

21. Förening enligt patentkrav 19, k ä n n e t e c k n a d därav, att den ena av grupperna R^1 och R^2 avser en väteatom eller en alkylgrupp med 1—4 kolatomer.

22. Förening enligt något av patentkraven 1—18, k ä n n e t e c k n a d därav, att
5 R^1 och R^2 tillsammans avser nämnda grupp med formeln (Ib).

23. Förening enligt patentkrav 22, k ä n n e t e c k n a d därav, att R^{10} , R^{11} , R^{12} och R^{13} är likadana eller olika och vardera avser en väteatom, en halogenatom, en alkylgrupp med 1—6 kolatomer, en alkoxigrupp med 1—6 kolatomer eller en alkyl-
10 tiogrupp med 1—6 kolatomer, en karboxylgrupp eller en grupp med formeln $-(O)-B^4-T^5$.

24. Förening enligt något av föregående patentkrav, k ä n n e t e c k n a d därav, att R^3 är en aralkylgrupp.

15

25. Förening enligt patentkrav 24, k ä n n e t e c k n a d därav, att R^3 är en bensyl- eller fenetylgrupp.

26. Förening enligt patentkrav 24, k ä n n e t e c k n a d därav, att R^3 är en
20 bensyl- eller fenetylgrupp, som är substituerad med åtminstone en substituent som är vald från en grupp, som består av halogenatomer och nitrogrupper.

27. Förening enligt patentkrav 24, k ä n n e t e c k n a d därav, att R^3 är en bensylgrupp.

25

28. Förening enligt något av föregående patentkrav, k ä n n e t e c k n a d därav, att nämnda arylgrupper är valda från karbocykliska aromatiska grupper med 6—10 kolatomer och karbocykliska aromatiska grupper med 6—10 kolatomer och som har åtminstone en substituent som är vald från substituenterna β :

30

substituenterna β

halogenatomer, nitrogrupper, hydroxylgrupper, aminogru-
 per, alkylgrupper med 1—6 kolatomer, alkokikarbonylgrupper med 2—7 kolatomer,
 5 karboxylgrupper, karboxiamidgrupper och aralkyloxigrupper där alkyldelarna i
 aralkylgrupperna har 1—3 kolatomer och aryldelen är som definierades ovan.

29. Förening enligt något av föregående patentkrav, k ä n n e t e c k n a d därav,
 att nämnda aralkylgrupper är icke-substituerade eller substituerade med åtminstone
 10 en substituent som är vald från en grupp som är vald från en grupp som består av
 halogenatomer och nitrogrupper.

30. Förening enligt patentkrav 1, k ä n n e t e c k n a d därav, att

15 Y^1 , Y^2 och Y^4 avser vardera en väteatom;

Y^3 avser en väteatom, en halogenatom, en nitrogrupp, en hydroxylgrupp, en
 aminogrupp, en alkylgrupp med 1—6 kolatomer, en alkyltiogrupp med 1—6 kolato-
 mer, en karboxylgrupp, en skyddad karboxylgrupp eller en grupp med formeln
 20 $-(O)_p-B^1-T^1$,

där T^1 avser en karboxylgrupp, en skyddad karboxylgrupp eller en tetrazolyl-
 grupp, B^1 avser en alkylengrupp med 1—3 kolatomer och som är icke-
 substituerad eller är substituerad med åtminstone en av substituenterna α' ,
 25 som definieras nedan, och p är 0 eller 1;

R^1 avser en väteatom, en karboxylgrupp, en skyddad karboxylgrupp, en alkylgrupp
 med 1—6 kolatomer, en arylgrupp, en substituerad arylgrupp, en aralkylgrupp, en
 substituerad aralkylgrupp eller en grupp med formeln $-B^2-COOH$, där B^2 en
 30 alkylengrupp med 1—4 kolatomer och som är icke-substituerad eller substituerad
 med en aminogrupp eller en skyddad aminogrupp;

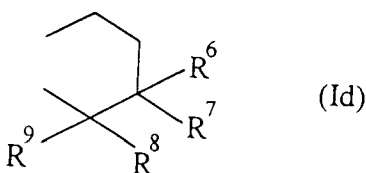
R^2 avser en väteatom, en alkylgrupp med 1—6 kolatomer, en arylgrupp, en substituerad arylgrupp, en aralkylgrupp eller en substituerad aralkylgrupp;

eller

5

R^1 och R^2 avser tillsammans en grupp med formeln (Id):

10



15

[där R^6 avser en väteatom eller en hydroxylgrupp;

R^7 avser en väteatom, en karboxylgrupp, en skyddad karboxylgrupp, eller en grupp med formeln $-B^3-T^4$, där T^4 avser en karboxylgrupp, en skyddad karboxylgrupp eller en tetrazolylgrupp och B^3 avser en alkylengrupp med 1—4 kolatomer och som är icke-substituerad eller är substituerad med åtminstone en av substituenterna γ' ;

20

R^9 avser en väteatom eller en alkyltiogrupp med 1—6 kolatomer;

25

då R^9 avser en alkyltiogrupp, R^7 och R^8 avser tillsammans en laktongrupp;

eller

R^8 och R^9 avser tillsammans en oxogrupp];

30

eller

R^1 och R^2 avser tillsammans en grupp med formeln (Ie):



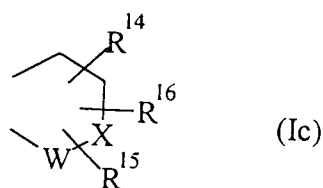
10 [där R^{10} avser en hydroxialkylgrupp med 1—6 kolatomer, en hydroxylgrupp, en karboxylgrupp, en skyddad karboxylgrupp, eller en grupp med formeln $-(O)_p-B^4-T^5$

15 där T^5 avser en karboxylgrupp, en skyddad karboxylgrupp eller en tetrazolylgrupp, B^4 avser en alkylengrupp med 1—4 kolatomer och som är icke-substituerad eller substituerad med åtminstone en av substituenterna γ , och p är definierad som ovan];

eller

R^1 och R^2 avser tillsammans en grupp med formeln (Ic):

20



25

30 [där R^{14} avser en hydroxialkylgrupp med 1 - 6 kolatomer, en hydroxylgrupp, en karboxylgrupp, en skyddad karboxylgrupp, eller en grupp med formeln $-(O)_p-B^4-T^5$, där T^5 , B^4 och p är definierade som ovan; R^{15} och R^{16} är likadana eller olika, och vardera avser en väteatom, en alkylgrupp med 1—6 kolatomer eller en arylgrupp; och X är en metylengrupp, en grupp med formeln $>NH$ eller en grupp med formeln $>N-$];

R^3 avser en väteatom eller en aminoskyddande grupp;

och

5 nämnda substituenten α' är hydroxylgrupper, arylgrupper och aralkylgrupper;

nämnda substituenten γ är hydroxylgrupper, halogenatomer och acylgrupper;

och farmaceutiskt acceptabla salter och estrar av denna.

10

31. Förening enligt patentkrav 1, k ä n n e t e c k n a d därav, att R^1 avser en väteatom;

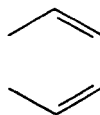
R^1 avser en väteatom;

15

R^2 avser en väteatom;

eller

20 R^1 och R^2 avser tillsammans en grupp med formeln (If):



(If)

25

R^3 avser en väteatom, en aralkylgrupp, en aralkylgrupp som är substituerad med åtminstone en av substituenterna ϵ , som definieras nedan, eller en aromatisk acylgrupp;

30

Y^1 avser en väteatom, en alkylgrupp med 1—3 kolatomer eller en grupp med formeln $-E-COOH$;

Y^2 avser en väteatom, en alkylgrupp med 1—3 kolatomer, en alkyltiogrupp med 1—6 kolatomer eller en grupp med formeln -E-COOH eller E-Tet, där Tet avser en tetrazolylgrupp;

- 5 Y^3 avser en grupp med formeln -E-COOH eller en grupp -E-Tet, där Tet är definierad som ovan;

Y^4 avser en väteatom, en alkylgrupp med 1—3 kolatomer eller en halogenatom; och

- 10 E avser en direkt bindning, en alkylengrupp med 1—3 kolatomer och som är icke-substituerad eller är substituerad med åtminstone en av substituenterna γ' , som definieras nedan, eller en oxialkylengrupp med 1—3 kolatomer och som är icke-substituerad eller substituerad med åtminstone en av substituenterna γ' , som definieras nedan;

15

nämnda substituenten ϵ är valda från halogenatomer och nitrogrupper

nämnda substituenten γ' är valda från en grupp som består av hydroxigrupper, aralkylgrupper och substituerade aralkylgrupper;

20

och farmaceutiskt acceptabla salter och estrar av denna.

32. Förening enligt patentkrav 31, k ä n n e t e c k n a d därav, att R^1 och R^2 avser tillsammans en grupp med formeln (If).

25

33. Förening enligt patentkrav 31 eller 32, k ä n n e t e c k n a d därav, att R^3 avser en aralkylgrupp, en aralkylgrupp som har en eller flera av substituenterna β , som definieras senare eller en aromatisk acylgrupp

30

substituenterna β

halogenatomer, nitrogrupper, hydroxylgrupper, aminogru-
per, alkylgrupper med 1—6 kolatomer, alkoxikarbonylgrupper med 2—7 kolatomer,
5 karboxylgrupper, karboxiamidgrupper och aralkoxigrupper.

34. Förening enligt patentkrav 33, k ä n n e t e c k n a d därav, att R^3 avser en
aralkylgrupp eller en aralkylgrupp som har en eller flera av substituenterna β .

10 35. Förening enligt patentkrav 33, k ä n n e t e c k n a d därav, att R^3 avser en
bensylgrupp eller en bensylgrupp som har en eller flera av substituenterna β .

36. Förening enligt något av patentkraven 31—35, k ä n n e t e c k n a d därav, att
 Y^1 avser en väteatom, en grupp med formeln -E-COOH eller en grupp med formeln
15 -E-Tet, där Tet är en tetrazolylgrupp.

37. Förening enligt patentkrav 36, k ä n n e t e c k n a d därav, att Y^1 avser en
väteatom.

20 38. Förening enligt något av patentkraven 31—37, k ä n n e t e c k n a d därav, att
 Y^2 avser en väteatom, en alkyltiogrupp med 1—6 kolatomer eller en grupp med
formeln -E- COOH eller E-Tet, där Tet avser en tetrazolylgrupp.

39. Förening enligt patentkrav 38, k ä n n e t e c k n a d därav, att Y^2 avser en
25 alkyltiogrupp med 1—6 kolatomer.

40. Förening enligt något av patentkraven 31—39, k ä n n e t e c k n a d därav, att
 Y^4 avser en halogenatom eller en alkylgrupp med 1—6 kolatomer.

30 41. Förening enligt patentkrav 40, k ä n n e t e c k n a d därav, att Y^4 avser en
alkylgrupp med 1—3 kolatomer.

42. Förening enligt något av patentkraven 31—41, k ä n n e t e c k n a d därav, att E avser en direkt bindning, en alkylengrupp med 1—3 kolatomer, en substituerad alkylengrupp med 1—3 kolatomer, som är substituerad med åtminstone en av substituenterna α' , en oxialkylengrupp med 1—3 kolatomer eller en substituerad oxialkylengrupp med 1—3 kolatomer och som är substituerad med åtminstone en av substituenterna α' , vilka substituent α' är valda från aralkylgrupper och substituerade aralkylgrupper, som är substituerade med åtminstone en substituent β .

43. Förening enligt patentkrav 42, k ä n n e t e c k n a d därav, att E avser en direkt bindning, en alkylengrupp med 1—3 kolatomer och som är substituerad med åtminstone en av substituenterna α' eller en oxialkylengrupp med 1—3 kolatomer.

44. Förening enligt patentkrav 42, k ä n n e t e c k n a d därav, att E avser en direkt bindning, en alkylengrupp med 1—3 kolatomer, en alkylengrupp med 1—3 kolatomer och som är substituerad med åtminstone en substituent, som är vald från en grupp som består av aralkylgrupper och aralkylgrupper som är substituerade med åtminstone en av substituenterna β , en oxialkylengrupp med 1—3 kolatomer eller en oxialkylengrupp med 1—3 kolatomer och som är substituerad med åtminstone en substituent, som är vald från en grupp som består av aralkylgrupper och aralkylgrupper som är substituerade med åtminstone en av substituenterna β .

45. Förening enligt patentkrav 42, k ä n n e t e c k n a d därav, att E avser en direkt bindning, en alkylengrupp med 1—3 kolatomer och som är icke-substituerad eller är substituerad med åtminstone en substituent, som är vald från en grupp som består av aralkylgrupper och aralkylgrupper som är substituerade med åtminstone en av substituenterna β , eller en oxialkylengrupp med 1—3 kolatomer.

46. Förening enligt patentkrav 42, k ä n n e t e c k n a d därav, att E avser en direkt bindning, en alkylengrupp med 1—3 kolatomer.

47. Förening enligt något av föregående patentkrav, k ä n n e t e c k n a d därav, att den används vid behandling av demens.

48. Förening enligt något av föregående patentkrav 1—46, k ä n n e t e c k n a d därav, att den används vid behandling av Alzhemers sjukdom och/eller delirium.

49. Förening enligt något av föregående patentkrav 1—46, k ä n n e t e c k n a d
5 därav, att den används som lugnande medicin för det centrala nervsystemet.

50. Förening enligt något av föregående patentkrav 1—46, k ä n n e t e c k n a d därav, att den används för användning vid framställning av ett läkemedel för
10 behandling av Alzheimers sjukdom.

51. (9-Bensyl-4-metyl-1-i-propyltiokarbazol-2-yl)ättiksyra.

52. (9-Bensyl-4-metyl-1-n-propyltiokarbazol-2-yl)ättiksyra.

15 53. (9-Bensyl-4-metyl-1-i-butyltiokarbazol-2-yl)ättiksyra.

54. (9-Bensyl-4-metyl-1-metyltiokarbazol-2-yl)ättiksyra.

55. (9-Bensyl-4-metyl-1-bensyltiokarbazol-2-yl)ättiksyra.

20

56. (9-Bensyl-4-metyl-1-i-propoxikarbazol-2-yl)ättiksyra.

57. (9-Bensyl-4-metyl-1-n-propoxikarbazol-2-yl)ättiksyra.

25 58. (9-Bensyl-4-metyl-1-i-butoxikarbazol-2-yl)ättiksyra.

59. (9-Bensyl-4-metyl-1-metoxikarbazol-2-yl)ättiksyra.

60. (9-Bensyl-4-metyl-1-bensyloxikarbazol-2-yl)ättiksyra.

30

FIG. 1a

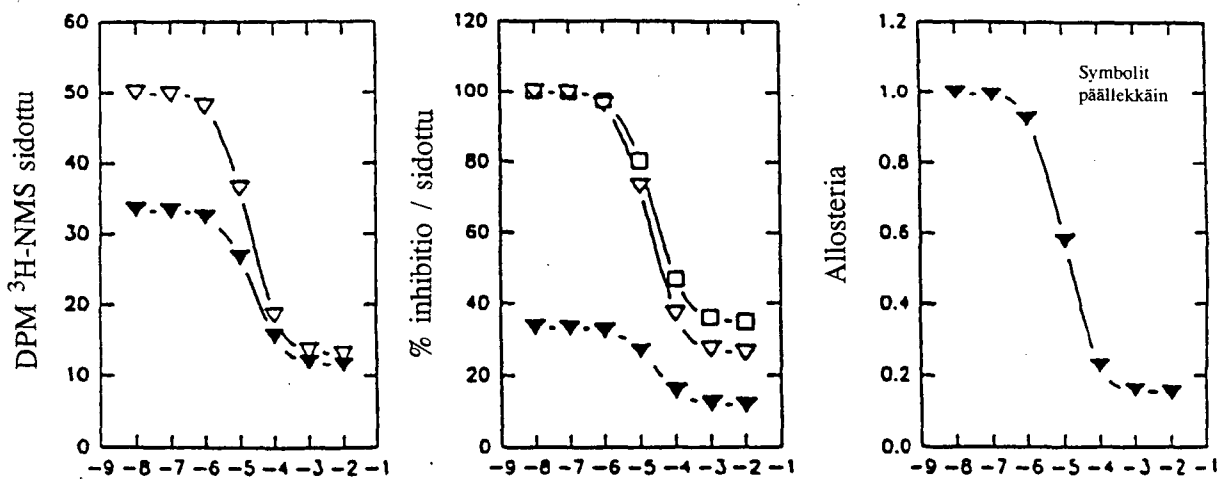
Teoreettiset käyrät allosteerisen tekijän vaikutuksesta

pelkän $^3\text{H-NMS}$ sitoutumiseen ja sitoutumiseen ACh:n kanssa

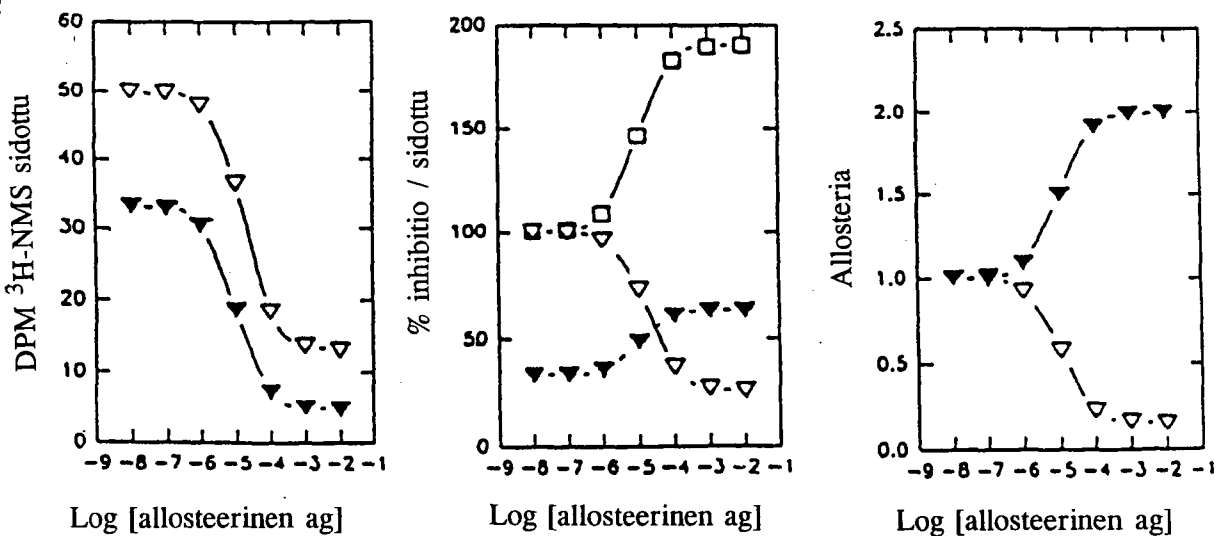
$$K_{^3\text{H-NMS}} = 10^{10}, K_{\text{ACh}} = 10^5, \text{ molemmat } K_d \text{ pitoisuudessa}$$

$$K_{\text{allosteerinen ag}} = 10^5$$

Negatiivinen allosteria (0,15:n) $^3\text{H-NMS}$:ssä ja ACh:ssa



- allosteria (0,15:n) $^3\text{H-NMS}$:llä, + allosteria (2) ACh:lla



▽ $^3\text{H-NMS}$ yksin
▼ + ACh

▽ yhteensä % ei allosteriaa
▼ ACh % inhib. täydell.
□ ACh % kontrolli-inhib.

▽ $^3\text{H-NMS}$ yksin
▼ + ACh

FIG. 1b

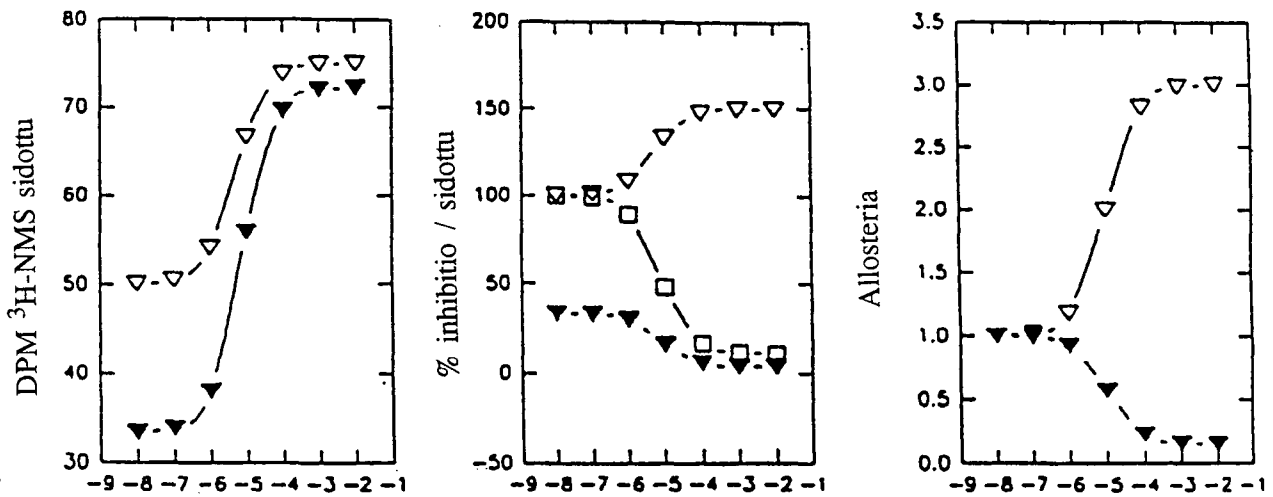
Teoreettiset käyrät allosteerisen tekijän vaikutuksesta

pelkän $^3\text{H-NMS}$ sitoutumiseen ja sitoutumiseen ACh:n kanssa

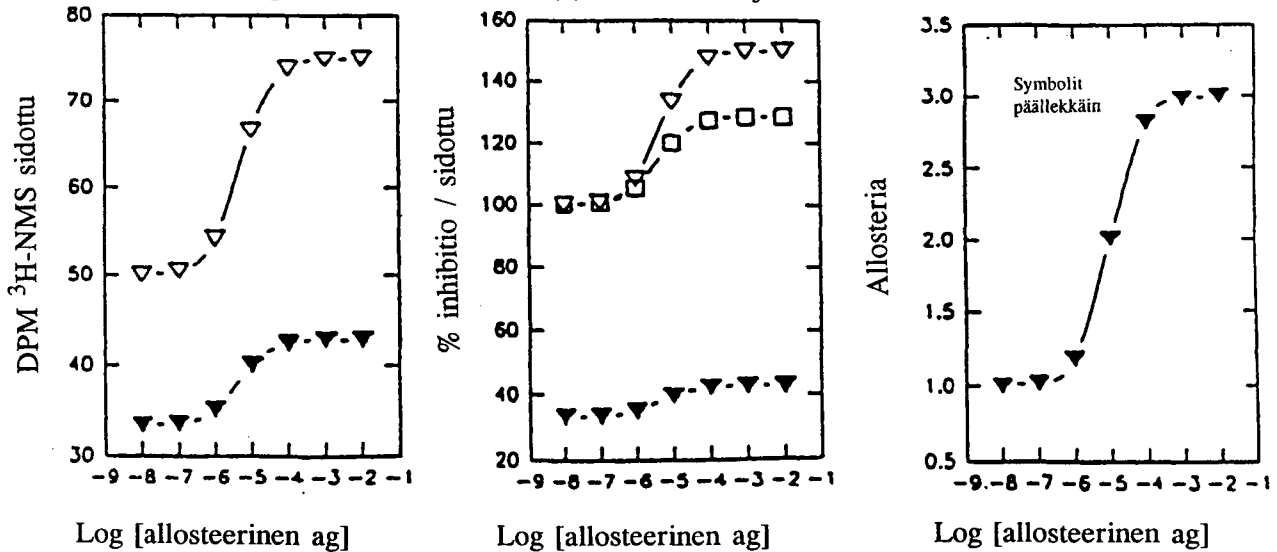
$$K_{\text{H-NMS}} = 10^{10}, K_{\text{ACh}} = 10^5, \text{ molemmat Kd pitoisuudessa}$$

$$K_{\text{allosteerinen ag}} = 10^5$$

Positiivinen allosteria (2:n) $^3\text{H-NMS}$:ssä, - (0,15) ACh:ssa



positiivinen allosteria (2) $^3\text{H-NMS}$:llä ja ACh:llä



▽ $^3\text{H-NMS}$ yksin
▼ + ACh

▽ yhteensä % ei allosteriaa
▼ ACh % inhib. täydell.
□ ACh % kontrolli-inhib.

▽ $^3\text{H-NMS}$ yksin
▼ + ACh

FIG. 1c

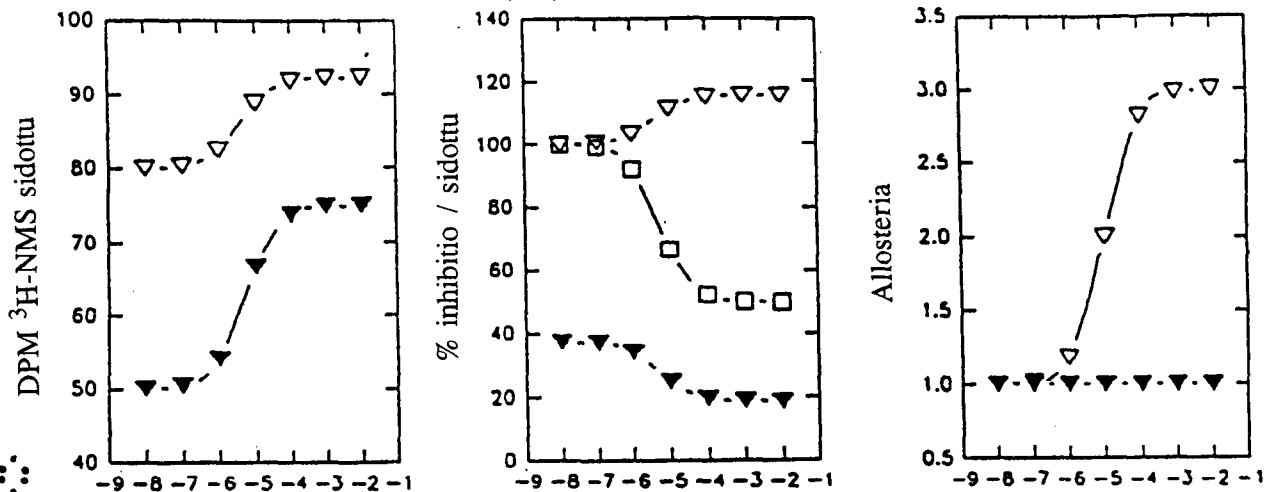
Teoreettiset käyrät allosteerisen tekijän vaikutuksesta

pelkän $^3\text{H-NMS}$ sitoutumiseen ja sitoutumiseen ACh:n kanssa

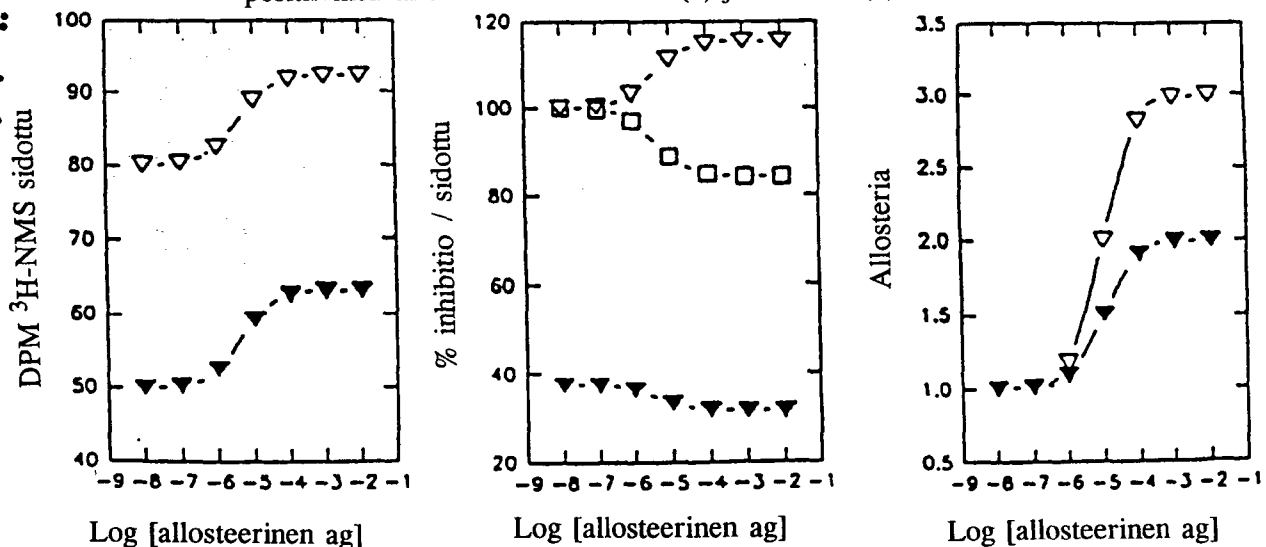
$$K_{^3\text{H-NMS}} = 10^{10}, K_{\text{ACh}} = 10^5, [^3\text{H-NMS}] = 0.4 \text{ nM}, [\text{ACh}] = 30 \mu\text{M}$$

$$K_{\text{allosteerinen ag}} = 10^5$$

Positiivinen allosteria ($3:n$) $^3\text{H-NMS}$:ssä, neutraali ACh:ssa



positiivinen allosteria $^3\text{H-NMS}$:llä (3) ja ACh:lla (2)



▽ $^3\text{H-NMS}$ yksin
▼ + ACh

▽ yhteensä % ei allosteriaa
▼ ACh % inhib. täydell.
□ ACh % kontrolli-inhib.

▽ $^3\text{H-NMS}$ yksin
▼ + ACh