(19) SUOMI - FINLAND
(FI)

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

(10) **FI 972951 A7**

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

(21) Patenttihakemus - Patentansökan - Patent application 972951

(51) Kansainvälinen patenttiluokitus - Internationell patentklassifikation - International patent classification
C07D311/02
A61K 31/35
A61K 31/335

(22) Tekemispäivä - Ingivningsdag - Filing date **18.01.1996**

(23) Saapumispäivä - Ankomstdag - Reception date **11.07.1997**

(41) Tullut julkiseksi - Blivit offentlig - Available to the public **21.08.1997**

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

(86) Kansainvälinen hakemus - Internationell ansökan - International application **18.01.1996 PCT/US1996/000586**

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

19.01.1995 US 376191

(71) Hakija - Sökande - Applicant

1 •**Eli Lilly and Company,** Lilly Corporate Center, INDIANAPOLIS, IN 46285, AMERIKAN YHDYSVALLAT, (US)

(72) Keksijä - Uppfinnare - Inventor

1 •**Fisher, Matthew Joseph,** Carmel, IN 46033, AMERIKAN YHDYSVALLAT, (US)
2 •**Jakubowski, Joseph Anthony,** Indianapolis, IN 46208, AMERIKAN YHDYSVALLAT, (US)
3 •**Martinelli, Michael John,** USA, AMERIKAN YHDYSVALLAT, (US)
4 •**Morin, John Michael Jr.,** Brownsburg, IN 46112, AMERIKAN YHDYSVALLAT, (US)
5 •**Paal, Michael,** Germany, SAKSA, (DE)
6 •**Ruhter, Gerd,** Germany, SAKSA, (DE)
7 •**Ruterbories, Kenneth James,** USA, AMERIKAN YHDYSVALLAT, (US)
8 •**Schotten, Theo,** Germany, SAKSA, (DE)
9 •**Stenzel, Wolfgang,** Germany, SAKSA, (DE)
10 •**Vasileff, Robert Theodore,** Indianapolis, IN 46208, AMERIKAN YHDYSVALLAT, (US)

(74) Asiamies - Ombud - Agent

Berggren Oy Ab, Antinkatu 3 C, 00100 Helsinki

(54) Keksinnön nimitys - Uppfinningens benämning - Title of the invention
Glykoproteiini IIb/IIIa antagonistit

Glykoprotein IIb/IIIa antagonister

GLYKOPROTEIINI IIb/IIIa ANTAGONISTIT

Keksinnön käyttöala

Tämä keksintö koskee bisyklisiä yhdisteitä, jotka ovat käyttökelpoisia glykoproteiini IIb/IIIa antagonisteina suojaamaan tromboosilta.

Tekniikan taso

Vallitsevimmat verisuonisairaustilat liittyvät verihiutaleriippuvaiseen veritiehyeiden kapenemiseen, kuten ateroskleroosi ja arteriioskleroosi, akuutti sydänlihasinfarkti, krooninen stabiili angiina, epästabiili angiina, lyhytaikaiset iskeemiset kohtaukset ja halvaukset, ääreisverisuonisairaudet, valtimotromboosi, raskausmyrkytys, embolia, restenoosi eli verisuonileikkauksen, yhteisen päänvaltimon sisäkalvon pehmentymien poiston, verisuonihaarautumien yhdyshaarautuman jne. jälkeinen äkillinen tukkeuma. Nämä tilat edustavat erilaisia sairauksia, joiden on ajateltu alkavan verihiutaleiden aktivoitumisesta suonten seinämillä.

Verihiutaleiden takertumisen ja aggregoitumisen uskotaan olevan tärkeä osa trombin muodostumisessa. Tätä toimintaa välittää joukko verihiutaleiden takertumisglykoproteiineja. Sitoutumiskohdat fibrinogeenille, fibronectiinille ja muille hyytymistekijöille on paikallistettu verihiutalemembraanin glykoproteiinikompleksiin IIb/IIIa. Kun verihiutale aktivoituu agonistin, kuten trombiinin avulla, sitoutumiskohta GPIIb/-IIIa tulee fibrinogeenin käyttöön, jolloin mahdollisesti tapahtuu verihiutaleiden aggregoituminen ja hyytymän muodostuminen.

Tähän mennessä on esitetty näiden trombien muodostumiskohtien salpaamista käyttämällä erilaisia terapeuttisia aineita.

US-patentti nro 5,064,814 esittää N-amidinopiperidiinikarboksyylisykliset aminohappojohdannaiset antitrombboottisina aineina.

US-patentti nro 5,039,805 esittää erilaisia bentsoehappo- ja fenyylietikkahappojohdannaisia fibrinogeenin sitoutumisen estämiseksi fibrinogeenireseptoriin, glykoproteiini IIb/IIIa:han.

Seitsenjäsenisen renkaan sisältävien bisyklisten yhdisteiden esitetään olevan fibrinogeeniantagonisteja kansainvälisessä PCT-patenttihakemuksessa WO 93/00095.

EP 456835 kuvaa bisyklisiä yhdisteitä, joissa on kondensoidut kuusijäseniset renkaat (kinatsoliini-3-alkaanihappojohdannaisia), joilla raportoidaan olevan inhiboiva vaikutus verihiutaleiden aggregoitumiseen.

Kansainvälinen PCT-patenttihakemus WO 93/08174 kuvaa ei-peptidyyli-integriini-inhibiittoreita, jotka ovat bisyklisiä 6- ja 7-jäsenisiä kondensoituja rengasjärjestelmiä, joilla on terapeuttista käyttöä sairauksissa, joissa tarvitaan verihiutaleiden aggregoitumisen salpaamista.

Patenttihakemus WO94/12478 kuvaa 6,5-bisyklisten yhdisteiden valmistusta, joiden todetaan olevan tehokkaita inhiboimaan verihiutaleiden aggregoitumista.

Patenttihakemus WO94/08962 kuvaa 6,5-bisyklisten yhdisteiden valmistusta, joiden todetaan olevan tehokkaita inhiboimaan verihiutaleiden aggregoitumista.

Brittiläinen patenttihakemus GB 2276384 kuvaa uusia oksokinatsoliinijohdannaisia, joilla todetaan olevan fibrinogeenireseptorin antagonistivaikutusta.

Artikkeli "From Peptide to Non-Peptide. 1. The Elucidation of a Bioactive Conformation of the arginine-glycine-aspartic Acid Recognition Sequence", tekijät Robert S. McDowell et al., J. Am. Chem. Soc. 1994, 116, ss. 5069-5076, kuvaa fibrinogeeni-glykoproteiini IIb/IIIa-sitoutumisen ei-peptidaalisten inhibiittoreiden suunnittelua.

Julkaisu "Chapter 9. Glycoprotein IIbIIIa Antagonists", tekijät Brent K. Blacburn ja Thomas R. Gadek, Annual Reports in Medicinal Chemistry -28, Section II - Cardiovascular and Pulmonary Agents, ss. 79-88, 1993, julk. Academic Press, Inc., kuvaa ei-peptideitä GPIIbIIIa/fibrinogeeni-vuorovaikutuksen antagonisteina.

Artikkeli "From Peptide to Non-Peptide. 2. The de Novo Design of Potent, Non-Peptidal Inhibitors of Platelet Aggregation Based on a Bentzodiazepinedione Scaffold", tekijät Robert S. McDowell et al., J. Am. Chem. Soc. 1994, 116, ss. 5077-5083, kuvaa bentsodiatsepiinidioneja, jotka ovat verihiutaleiden aggregoitumisen inhibiittoreita.

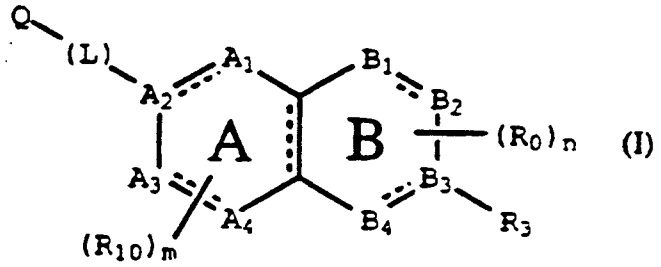
Kinoliiniyhdisteitä on lueteltu patenttikirjallisuudessa erilaisiin lääketieteellisiin käyttötarkoituksiin. Esimerkiksi eurooppalainen patenttihakemus 0 315 399; US-patentti nro 5,041,453; PCT-patenttihakemus WO/04303, ja PCT-patenttihakemus WO/04303, kuvaavat kinoliinijohdannaisia, jotka ovat käyttökelpoisia lipoksigenaasi-inhibiittoreina ja/tai leukotrieeniantagonisteina, joilla on tulehduksenvastaisia ja antiallergisia ominaisuuksia. Näiden yhdisteiden täytyy sisältää kolme aromaattista rengasta, joista kunkin katkaisee happi tai rikki ja mahdollisesti muut ryhmät.

Sydänverisuoni- ja aivoverisuonisairauksien hoitojen alueella on olemassa tarve vaihtoehtoisista aineista, joita voidaan käyttää trombien ehkäisyyn ja hoitoon.

Tämän keksinnön löytönä on, että tietyt uudet bisykliset yhdisteet salpaavat GPIIb/IIIa-fibrinogeenireseptoria, jolloin verihiutaleiden aggregoituminen ja sitä seuraava trombinmuodostus estyvät. Tämän keksinnön bisyklisiä yhdisteitä sisältävät farmaseuttiset formulaatiot inhiboivat aggregoitumista ja ovat käyttökelpoisia trombogeenisten sairauksien, kuten sydänlihasinfarktin, angiinan, halvauksen, ääreisvaltimosairauksien, hajapesäkkeisen verisuonten sisäisen koaguloitumisen ja laskimotromboosin ennaltaehkäisyssä ja hoidossa.

Keksinnön yhteenveto

Tämä keksintö on uusi bisyklinen yhdiste, jossa on kahdesta kondensoituneesta kuusijäsenisestä renkaasta, A:sta ja B:stä, muodostunut ydin, jota esittää tässä jäljessä esitetty kaava (I), ja kaikki sen farmaseuttisesti hyväksyttävät suolat, solvaatit ja lääkkeen esiastejohdannaiset:



(I)

Keksinnön toinen osa on farmaseuttinen formulaatio, joka sisältää keksinnön uuden bisyklisen yhdisteen.

Keksinnön muu osa on menetelmä verihiutaleiden aggregoitumisen inhiboimiseksi, fibrinogeenin sitoutumisen inhiboimiseksi tai tromboosin estämiseksi antamalla nisäkkäälle keksinnön bisyklisiä yhdisteitä.

Tämän keksinnön muu osa on menetelmä hoitaa ihmistä ateroskleroosin ja arterioskleroosin, akuutin sydänlihasinfarktin, kroonisen stabiilin angiinan, epästabiilin angiinan, lyhytaikaisten iskeemisten kohtausten ja halvausten, ääreisverisuonisairauksien, valtimotromboosin, raskausmyrkytyksen, embolismin, verisuonileikkauksen, yhteisen päänvaltimon sisäkalvon pehmentymien poiston ja verisuonten haarautumien yhdyshaaran jälkeisen restenoosin aiheuttamien patologisten vaikutusten lievittämiseksi; jolloin menetelmä käsittää sen, että ihmiselle annetaan tämän keksinnön uutta bisyklistä yhdistettä.

Keksinnön yksityiskohtainen kuvaus

Termi "alkyyli" tässä käytettynä viittaa yhdenarvoiseen suoraketjuiseen tai haarautuneeseen radikaaliin, jossa on 1-10 hiiliatomia, joita ovat, mutta ei niihin rajoittuen, metyyli, etyyli, n-propyyli, isopropyyli, n-butyyli, isobutyyli, tert-butyyli, n-heksyyli ja vastaavat.

Termi "halogeenisubstituoitu alkyyli" tässä käytettynä viittaa juuri määriteltyyn alkyyliryhmään, joka on substituoitu yhdellä, kahdella tai kolmella halogeeniatomilla, jotka on valittu fluorista, kloorista, bromista ja jodista. Esimerkkejä näistä ryhmistä ovat kloorimetyyli, bromietyyli, trifluorimetyyli ja vastaavat.

Termi "aryyli" yksinään käytettynä merkitsee homosyklistä aromaattista radikaalia, joka joko on tai ei ole kondensoitunut. Edullisia aryyliryhmiä ovat fenyyli, naftyyli, bifenyyli, fenantrenyyli, naftasenyyli ja vastaavat.

Termi "substituoitu aryyli" merkitsee aryyliryhmää, joka on substituoitu yhdellä, kahdella tai kolmella substituentilla, jotka on valittu halogeenista, hydroksista, suojatusta hydroksista, syaanista, nitrosta, C_1-C_{10}-alkyylistä, C_1-C_{10}-alkoksista, trifluorimetyylistä, aminosta, aminometyylistä ja vastaavista. Esimerkkejä näistä ryhmistä ovat 4-kloorifenyyli, 2-metyylifenyyli, 3-metyyli-4-hydroksifenyyli ja 3-etoksifenyyli.

Termi "aryylialkyyli" merkitsee yhtä, kahta tai kolmea aryyliryhmää, joissa on tietty hiiliatomien lukumäärä, liitettynä alkyyliradikaaliin, jolla on tietty hiiliatomien lukumäärä. Tyypillinen aryylialkyyliryhmä on bentsyyliryhmä.

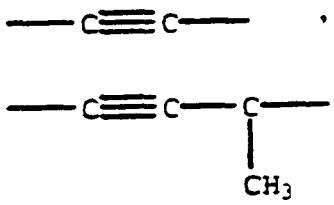
Termi "alkenyyli" tässä käytettynä viittaa yhdenarvoiseen suoraketjuiseen tai haarautuneeseen radikaaliin, jossa on kahdesta kuuteen hiiliatomia ja joka sisältää hiilikaksoissidoksen, ja näitä ovat, mutta ei rajoittaen, 1-propenyyli, 2-

propenyyli, 2-metyyli-1-propenyyli, 1-butenyyli, 2-butenyyli ja vastaavat.

Termi "alkyleeni" tässä käytettynä viittaa kahdenarvoiseen suoraketjuiseen tai haarautuneeseen ryhmään, jossa on yhdestä kymmeneen hiiliatomia, joita ovat, mutta ei rajoittaen, $-CH_2-$, $-(CH_2)_2-$, $-(CH_2)_3-$, $-CH(CH_3)-$, $-CH(C_2H_5)-$, $-CH(CH_3)CH_2-$ ja vastaavat.

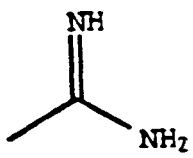
Termi "alkenyleeni" tässä käytettynä viittaa kahdenarvoiseen suoraketjuiseen tai haarautuneeseen ryhmään, jossa on kahdesta kymmeneen hiiliatomia, joka sisältää hiili-hiili-kaksoissidoksen, ja joita ovat mutta ei rajoittaen, $-CH=CH-$, $-C(CH_3)=CH-$, $CH=CH-CH_2-$, $-CH=C(CH_3)-CH_2-$, $CH_2CH(CH=CH_2)CH_2$ ja vastaavat.

Termi "alkynyleeni" tässä käytettynä viittaa kahdenarvoiseen suoraketjuiseen tai haarautuneeseen ryhmään, jossa on kahdesta kymmeneen hiiliatomia ja joka sisältää hiili-hiili-kolmoissidoksen, ja joita ovat muttei rajoittaen



ja vastaavat.

Termi "amidino" viittaa radikaaliin, jolla on seuraava rakennekaava;

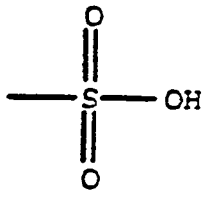


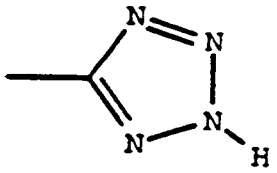
Termi "emäksinen radikaali" viittaa orgaaniseen radikaaliin, jossa on protonin vastaanottaja. Valaisevia esimerkkejä emäksisestä radikaalista ovat amidino, piperidyyli, guanidiini ja amino.

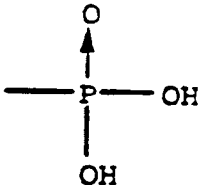
Termi "emäksinen ryhmä" viittaa orgaaniseen ryhmään, joka sisältää yhden tai useamman emäksisen radikaalin. Emäksinen ryhmä voi sisältää ainoastaan emäksisen radikaalin.

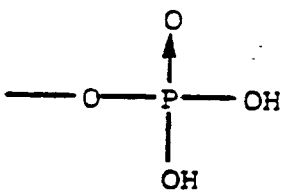
Termi "ei-häiritsevä orgaaninen radikaali" on mikä tahansa orgaaninen substituentti joka on mukana kaavan (I) mukaisessa bisyklisessä yhdisteessä, ja joka ei vahingoita sen tehokkuutta Glykoproteiini IIb/IIIa-antagonistina.

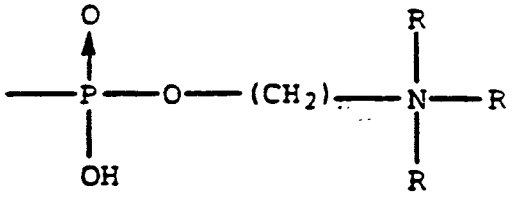
Termi "hapan radikaali" viittaa orgaaniseen radikaaliin, joka on protonin luovuttaja. Valaisevia esimerkkejä happamista radikaaleista ovat;

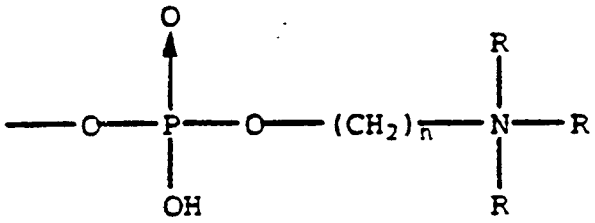


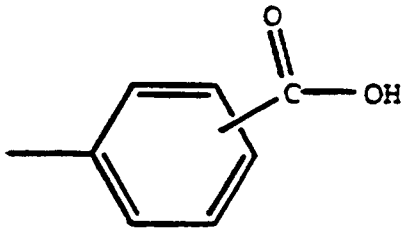


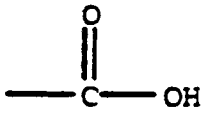




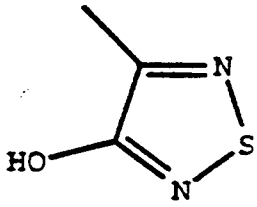








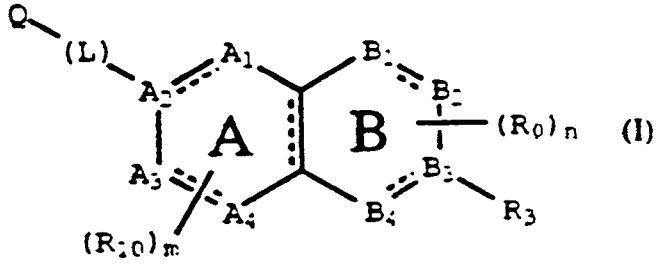
ja



Termi "hapan ryhmä" on orgaaninen ryhmä, joka sisältää yhden tai useamman happaman radikaalin. Hapan ryhmä voi koostua pelkästään happamasta radikaalista.

Keksinnön yhdisteet

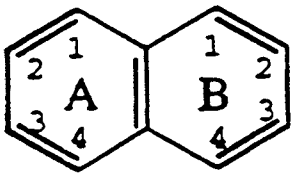
Tämän keksinnön yhdisteillä on alla esitetty yleinen kaava (I):



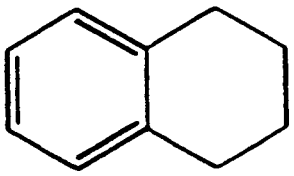
ja sen kaikki farmaseuttisesti hyväksyttävät suolat, solvaatit ja lääkkeen esiastejohdannaiset.

Yhdisteen (I) bisyklinen ydin on muodostunut kahden kuusijäsenisen, hiilisilloittavia atomeita sisältävän renkaan "A" ja "B" kondensaatiolla. Katkoviivat rakennekaavassa (I) merkitsevät lisäsidoksen valinnaista läsnäoloa, toisin sanoen tyydyttymättömyyttä, joka lainaa aromaattisen luonteen rengasrakenteelle. Voidaan ymmärtää, että silloittavat hiiliatomit ovat joko substituoimattomia tai substituoituja (vedyllä) riippuen tyydyttymättömyysasteesta bisyklisessä rengasjärjestelmässä. Kaavan (I) A-renkaan atomit A_1, A_2, A_3 ja A_4 ja B-renkaan atomit B_1, B_2, B_3 ja B_4 on toisistaan riippumatta valittu hiilestä, hapesta, rikistä ja typestä, sillä edellytyksellä että ainakin kaksi ryhmistä B_1, B_2, B_3 ja B_4 on hiiliä. Tarkemmin, A_1, A_3 ja A_4 on toisistaan riippumatta valittu hiilestä, hapesta, rikistä ja typestä, ja A_2 on toisista riippumatta valittu hiilestä ja typestä, sillä edellytyksellä että A_2:lla on tyydyttymätön sidos, jos A_2 on N, ja sillä edellytyksellä, että ainakin kaksi ryhmistä A_1, A_2, A_3 ja A_4 on hiiliä. Vastaavasti B_1, B_2 ja B_4 on toisistaan riippumatta valittu hiilestä, hapesta, rikistä ja typestä ja B_3 on toisista riippumatta valittu hiilestä tai typestä ja sillä edellytyksellä että B_3:lla on tyydyttymätön sidos, jos B_3 on N ja sillä edellytyksellä että ainakin kaksi ryhmistä B_1, B_2, B_3 ja B_4 on hiiliä.

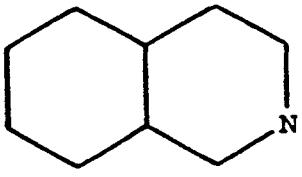
Keksinnön yhdisteiden bisykliset ytimet voivat olla muodostuneita rengasjärjestelmistä, joita ovat, mutta ei rajoittaen, mitkä tahansa alla esitetyistä ytimistä (1-16):



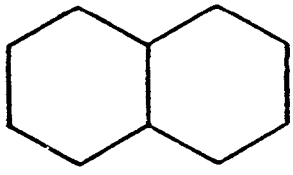
(1)



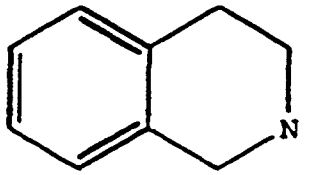
(2)

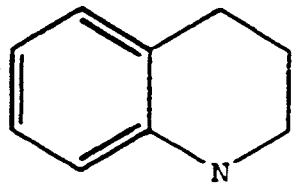


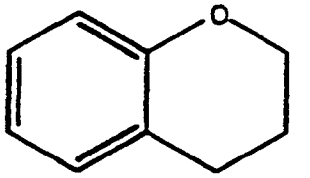
(3)

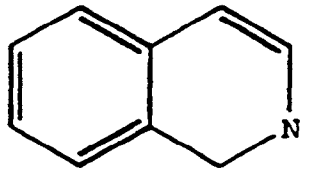


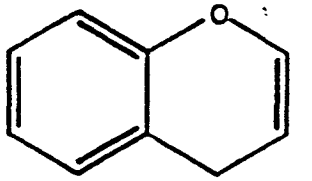
(4)

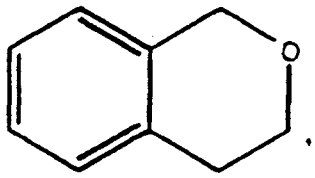

(5)

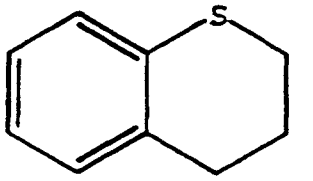

(6)

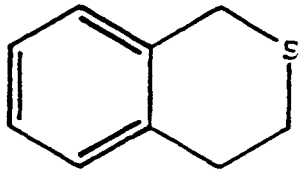

(7)

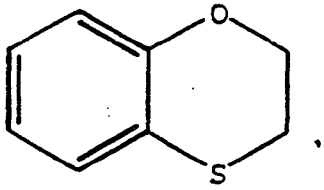

(8)

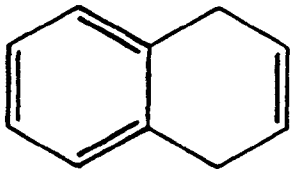

(9)

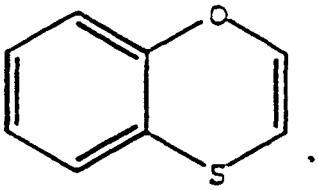

(10)

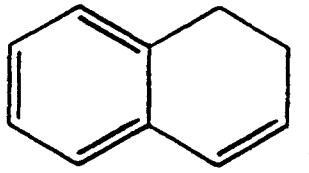

(11)


(12)

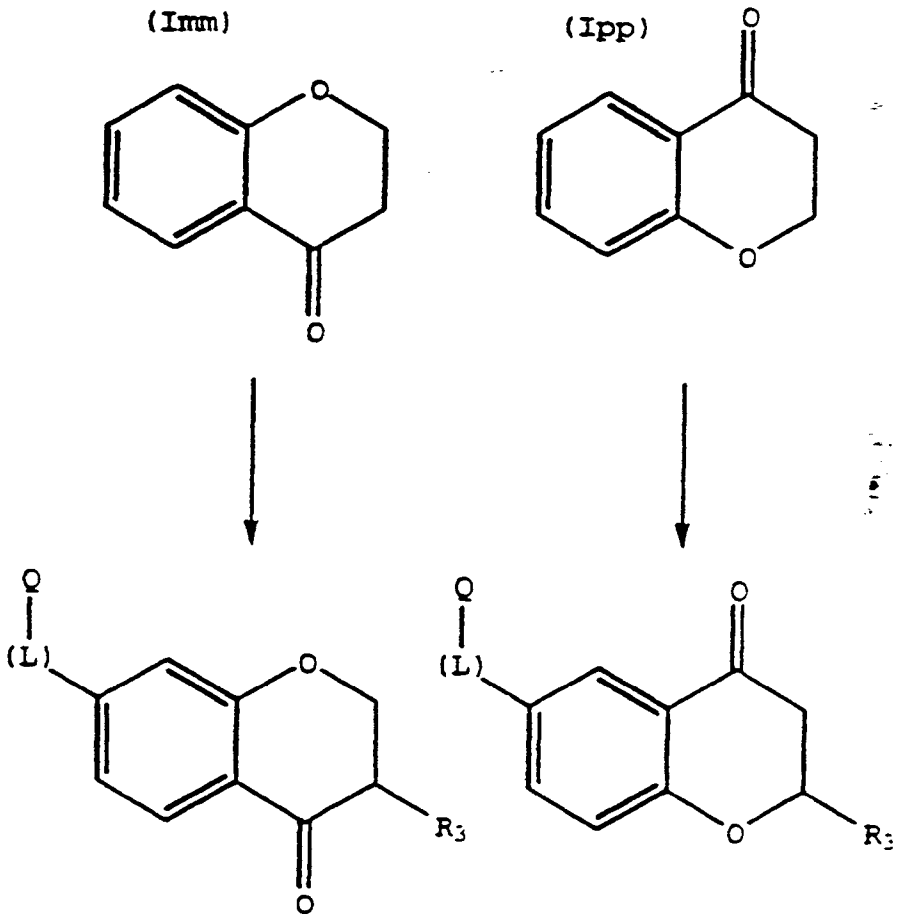

(13)


(14)


(15)

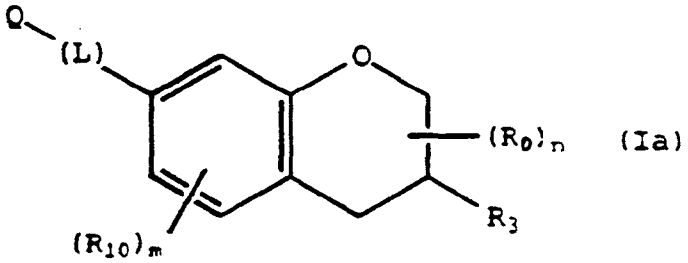

(16)

Kaavoilla (1)-(16) yllä ja (17)-(30) jäljempänä esitetyillä ytimillä on A- ja B-renkaan atomeiden numerointi ja vastaava substituenttien sijoittuminen kuten kohdassa (1) edellä. Esimerkiksi ytimet (Imm) ja (Ipp)

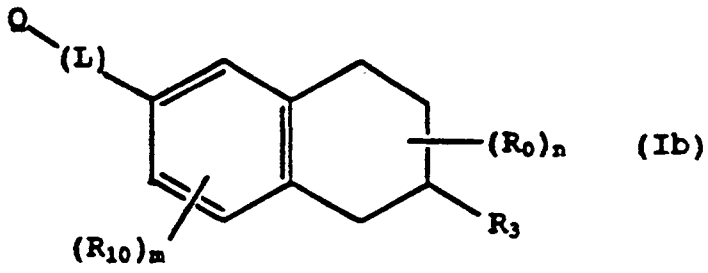


antaisivat erilaiset tuotteet kaavan (I) piirissä.

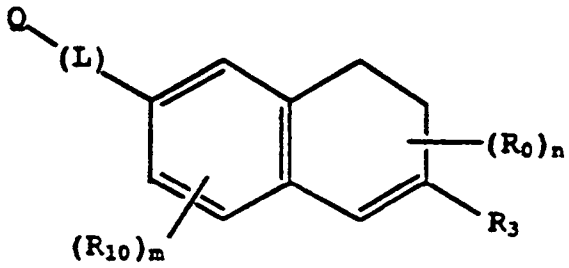
Kaavaa (I) vastaavat keksinnön yhdisteet, joissa on ytimet (1)-(19) vastaavat alla olevia kaavoja (Ia)-(Ie):



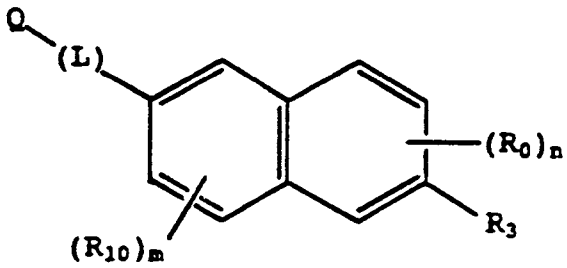
(Ia)



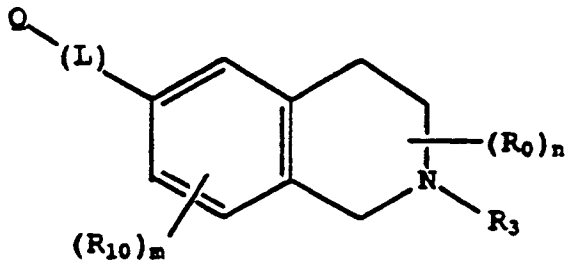
(Ib)



(Ic)

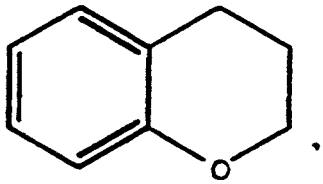


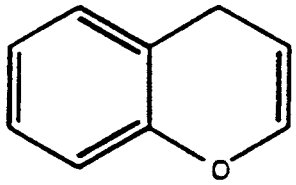
(Id)

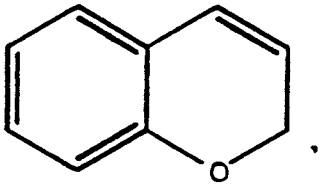


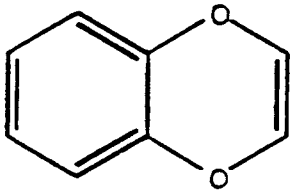
(Ie)

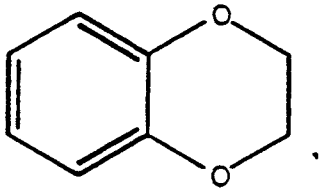
Muita bisyklisiä ytimiä, jotka sopivat kaavan (I) yhdisteiden muodostamiseen on esitetty kaavoilla (17)-(21a) alla:

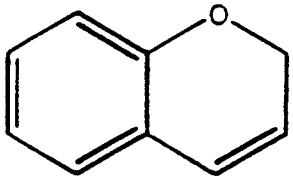

(17)


(18)

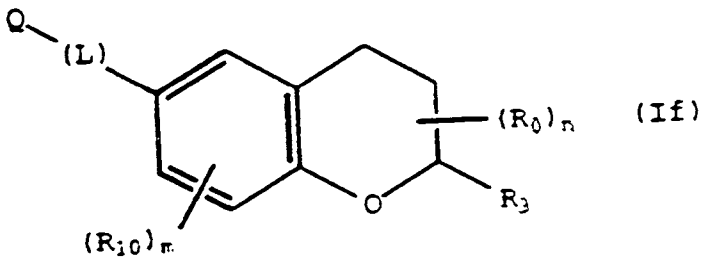

(19)

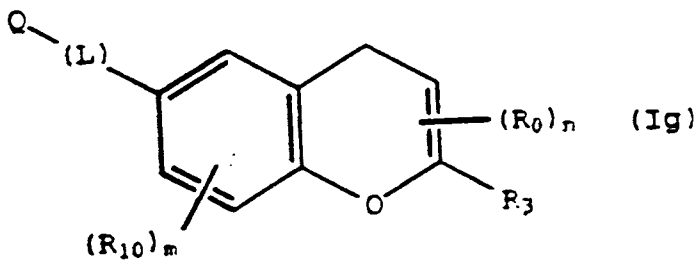

(20)

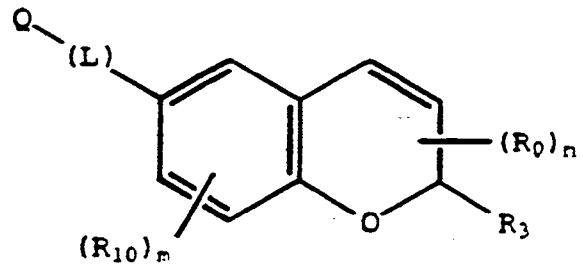

(21)


(21a)

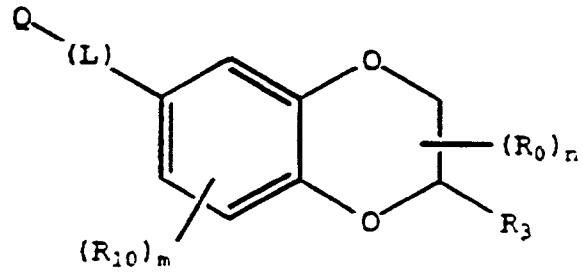
Kaavaa (I) vastaavia keksinnön yhdisteitä on esitetty kaavoilla (If)-(Ijj) alla:


(If)

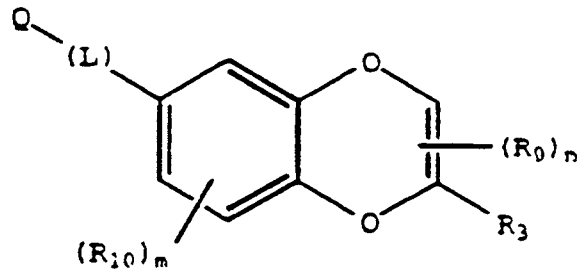

(Ig)



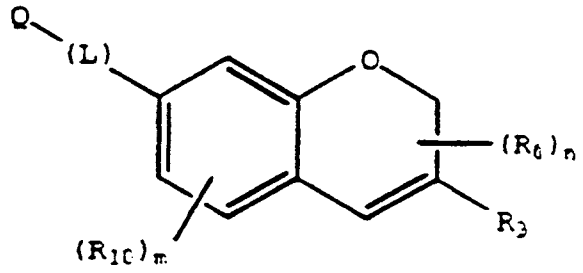
(Ih)



(Ii)

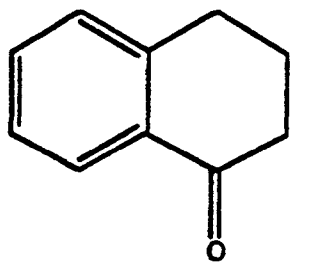


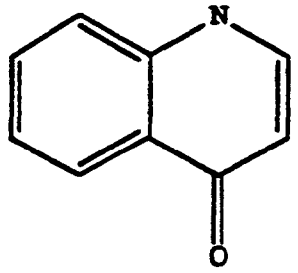
(Ij)

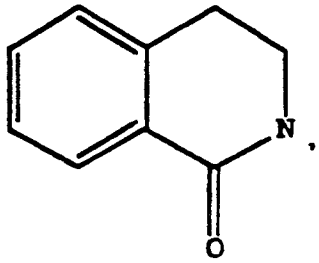


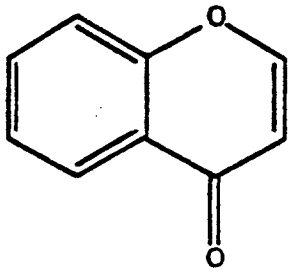
(Ijj)

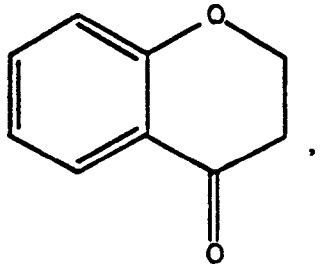
Bisyklisten ytimien renkaita, jotka on substituoitu =O:lla ja sopivat kaavan (I) mukaisten yhdisteiden muodostamiseen, on esitetty alla kaavoilla (22)-(27):

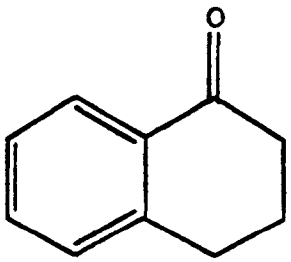

(22)


(23)

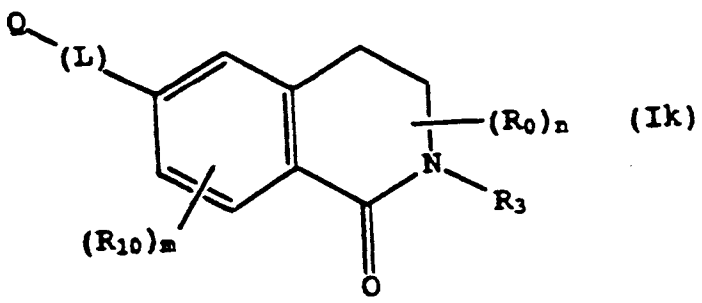

(24)

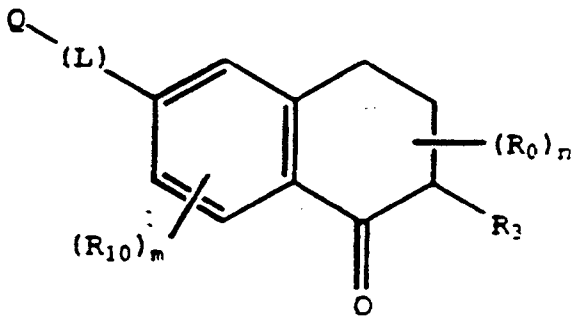

(25)


(26)

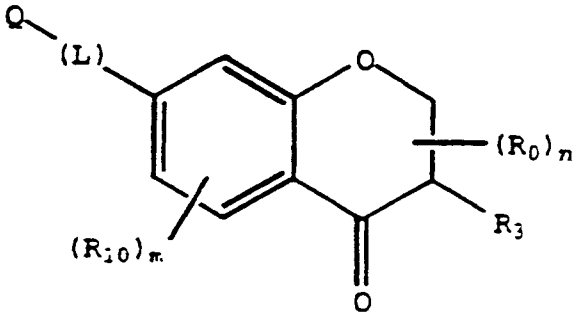

(27)

Kaavaa (I) vastaavia keksinnön yhdisteitä, joissa on oksosubstituoidut ytimet (22)-(27), on esitetty alla kaavoilla (Ik)-(Im):


(Ik)

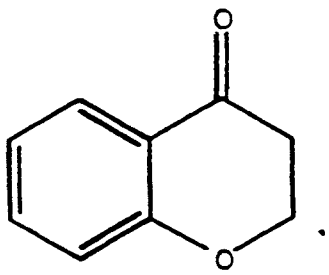


(Il)

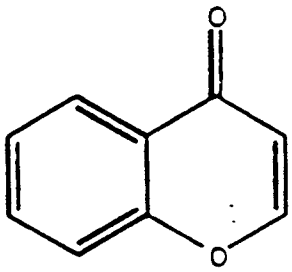


(Im)

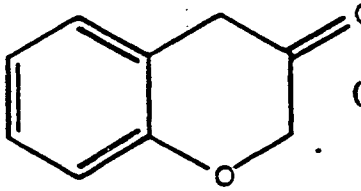
Muita bisyklisten ytimien renkaita, jotka on substituoitu =O:lla ja sopivat kaavan (I) yhdisteiden muodostamiseen, on alla esitetty kaavoilla (28)-(30):



(28)

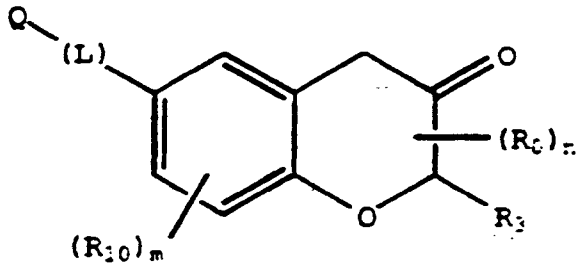


(29)

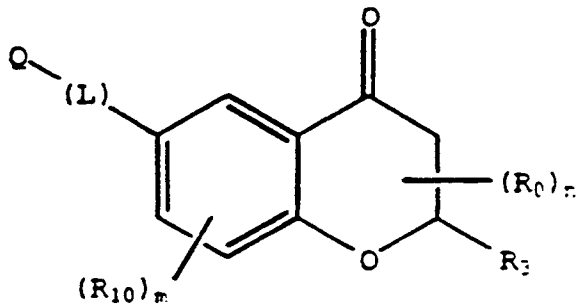


(30)

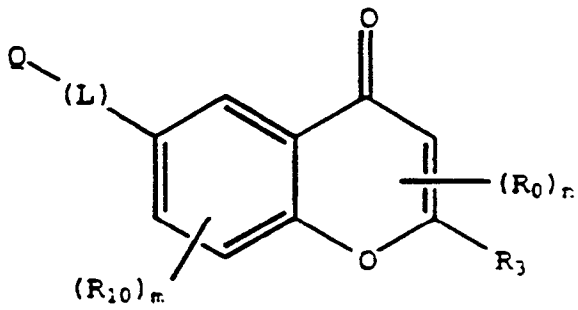
Kaavaa (I) vastaavia keksinnön yhdisteitä, joilla on ytimet (28)-(30), on alla esitetty kaavoilla (In)-(Ip):



(In)



(Io)



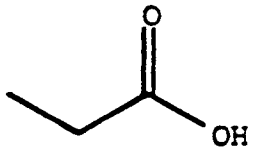
(Ip)

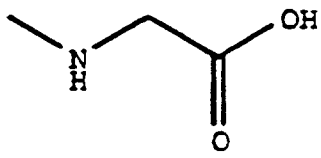
Edullisimpia ytimiä tämän keksinnön yhdisteille ovat isokinoliini, isokinoloni, naftaleeni, tetrahydronaftaleeni, tetraloni, dihydronaftaleeni ja bentsopyraani.

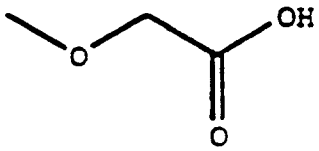
Substituentti R_3 on hapan ryhmä tai sen farmaseuttisesti sopiva suola tai solvaatti, (tai kyseisen happaman ryhmän lääke-esiastejohdannainen) ja edullisesti se on hapan ryhmä, joka sisältää karboksyylifunktionaalisuuden. Ryhmä R_3 voi olla ainoa substituentti rengasatomissa B_3. Vaihtoehtoisesti, kun atomi B_3 voi vastaanottaa kakasi sidosta, voivat nämä sidokset olla tyydyttyneitä kaksoissidoksella ryhmään R_3 (jolloin R_3-kaksoissidos liittyy suoraan kaavan I renkaaseen B), tai toinen ryhmä R_3 tai toinen ryhmä valittuna vedystä, C_1-C_{10}-alkyylistä, C_1-C_{10}-halogeenisubstituoidusta alkyylistä, C_2-C_{10}-alkenyylistä, C_2-C_{10}-alkynyylistä, C_3-C_{10}-sykloalkyylis-

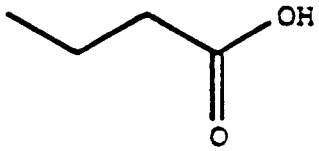
tä, aryylistä, C_7C_{12}-aralkyylistä, hydroksista, C_1-C_{10}-alkoksista, C_1-C_{10}-aralkoksista, karboksista, asyylistä, syaanista, halogeenista, nitrosta ja sulfosta.

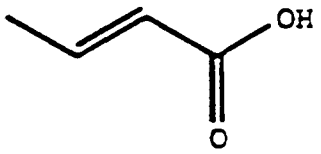
R_3, hapan ryhmä, on edullisesti valittu ryhmästä, jonka jäseniä esittävät seuraavat kaavat:

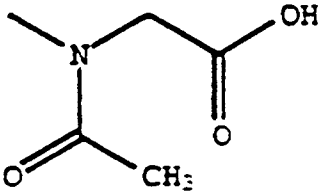


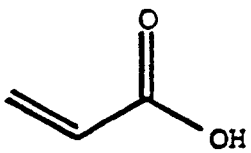


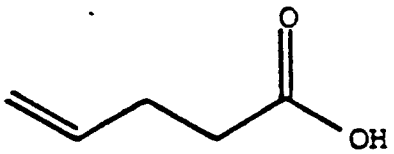






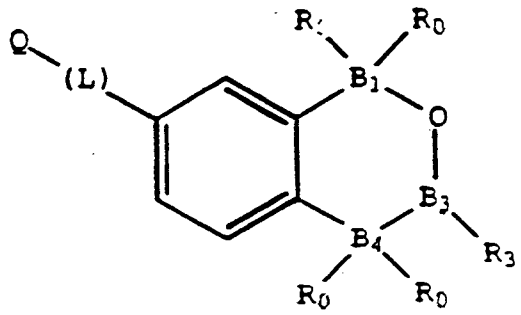






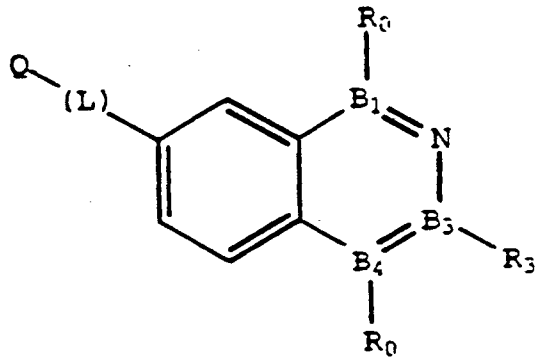
Substituentit R_0 ovat ei-häiritseviä orgaanisia radikaaleja ja ovat samoja tai erilaisia kussakin atomissa B_1, B_2 ja B_4 kanssa ja ovat samoja tai erilaisia atomien B_1, B_2 ja B_4 välillä ja ne on toisistaan riippumatta valittu vedystä, C_1-C_{10}-alkyylistä, C_1-C_{10}-halogeenisubstituoidusta alkyylistä, C_2-C_{10}-alkenyylistä, C_2-C_{10}-alkynyylistä, C_3-C_{10}-sykloalkyylistä, aryylistä, C_6-C_{12}-aryylialkyylistä, hydroksista, C_1-C_{10}-alkoksista, C_6-C_{12}-aryylialkoksista, aminosta, substituoidusta aminosta, karbamoyylistä, karboksista, asyylistä, syaanista, halogeenista, nitrosta ja sulfosta; sillä edellytyksellä, että ainoastaan ryhmät B_1, B_2 ja B_4 voivat myös olla substituoituja =O:lla tai =S:llä.

Luku n R_0-substituneteissa, jotka ovat liittyneet atomeihin B_1, B_2 ja B_4 renkaassa B, on kokonaisluku 0-6 ja riippuu yksittäisissä atomeissa B_1, B_2ja B_4 läsnä olevien tyydyttymättömien sidosten lukumäärän summasta. Tyypillisesti n on 2-6 useimmille keksinnön yhdisteille. Näin ollen, kun esimerkiksi rengas B on tyydyttynyt, B_2 on happi, ja B_1 ja B_4 ovat hiiliä, silloin atomissa B_2 ei ole läsnä yhtään substituenttia R_0, kuten rakennekaavassa (Iq) alla on esitetty:



(Iq)

Tyydyttymättömille renkaille B yksittäisissä atomeissa B_1, B_2 ja B_4 läsnä olevien tyydyttymättömien sidosten lukumäärä on alempi ja tarvittava R_0-substituenttien lukumäärä vastaavasti alempi. Näin ollen esimerkiksi, kun rengas B on tyydyttymätön, B_2 on typpi, ja B_1 ja B_4 ovat hiiliä, ei B_2:ssa ole yhtään R_0-substituenttia, kuten kaavassa (Ir) alla on esitetty:



(Ir)

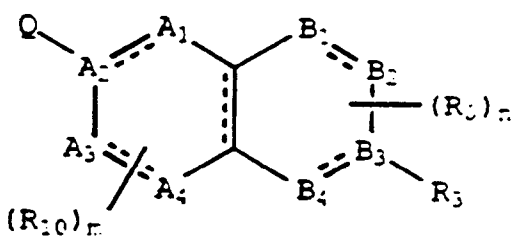
A-renkaan atomit A_1, A_2, A_3 ja A_4 on toisistaan riippumatta valittu hiilestä, hapesta, rikistä ja typestä, sillä edellytyksellä että ainakin kaksi ryhmistä A_1, A_2, A_3 ja A_4 ovat hiiliä.

Substituentit R_{10} ovat samoja tai erilaisia kussakin atomissa A_1, A_3 ja A_4 kanssa ja samoja tai erilaisia atomien A_1, A_3 ja A_4 välillä, ja ne on toisista riippumatta valittu vedystä, C_1-C_{10}-alkyylistä, C_1-C_{10}-halogeenisubstituoidusta alkyylistä, C_2-C_{10}-alkenyylistä, C_2-C_{10}-alkynyylistä, C_3-C_{10}-sykloalkyylistä, aryylistä, C_6-C_{12}-aryylialkyylistä, hydroksista, alkoksista, C_6-C_{12}-aryylialkoksista, karboksista, asyylistä, syaanista, halogeenista, nitrosta ja sulfosta; sillä edellytyksellä, että ainoastaan yksi ryhmistä A_1, A_3 ja A_4 renkaassa A voi myös olla substituoitu =O:lla tai =S:llä, kun substituutioon on yhdessä atomissa käytettävissä kaksi kohtaa (nimittäin kun yksi tai useampi katkoviiva kaavan I renkaassa A puuttuu ja A-atomi on hiili).

A-renkaan atomeihin A_1, A_3 ja A_4 liittyneiden substituenttien R_{10} lukumäärä m on kokonaisluku 0-6 ja riippuu yksittäisissä atomeissa A_1, A_3 ja A_4 läsnä olevien tyydyttymättömien sidosten lukumäärän summasta tavalla, joka on analoginen R_0-ryhmien substituution kanssa renkaassa B kuten edellä kuvattiin. Tyypillisesti n on 2-6 useimmille keksinnön yhdisteille. A-renkaan atomi A_2 on substituoitu sitovalla ryhmällä -(L)- yksinään, kun A_2:ssa on vain yksi tyydyttymätön sidos, mutta kun A:lla kuitenkin on kaksi tyydyttymätöntä sidosta, voi toinen olla tyydytetty ryhmällä, joka on valittu vedystä,

alkyylistä, C_1-C_{10}-halogeenisubstituoidusta alkyylistä, C_2-C_{10}-alkenyylistä, C_2-C_{10}-alkynyylistä, C_3-C_{10}-sykloalkyylistä, aryylistä, C_7-C_{12}-aryylialkyylistä, hydroksista, C_1-C_{10}-alkoksista, C_7-C_{12}-aryylialkoksista, asyylistä, syaanista, halogeenista, nitrosta, sulfosta ja emäksisestä ryhmästä.

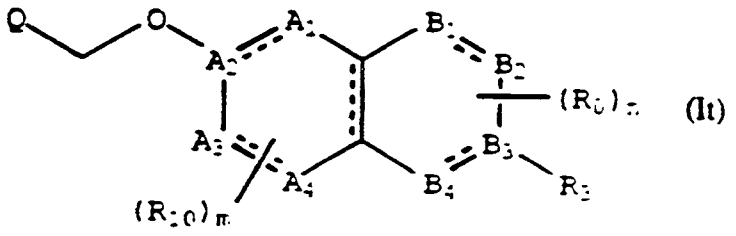
Sitova ryhmä -(L)-, joka liittyy renkaan A atomiin A_2 on (i) sidos tai (ii) kahdenarvoinen substituoitu tai substituoimaton ketju, jossa on 1-10 atomia (nimittäin ketjussa on 1-10 atomia sitovien kahdenarvoisten sidosten välillä, ja kaikki muut atomit riippuvat näistä ketjun atomeista). Kun -(L)- esimerkiksi on sidos, voi keksinnön yhdisteellä olla rakennekaava Is seuraavanlainen:



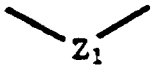
Vaihtoehtoisesti kun -(L)- on sitova ryhmä



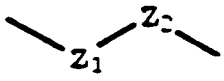
keksinnön yhdisteellä voi olla seuraavanlainen rakennekaava (It):



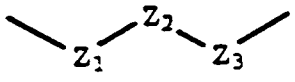
Alkyleeni-, alkenyleeni- ja alkynyleeniryhmät ovat sopivia sitoviksi ryhmiksi. Edullisilla sitovilla ryhmillä on 1-4 ketjunatomia ja ne vastaavat yleiskaavoja



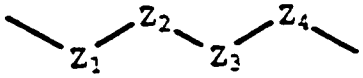
tai



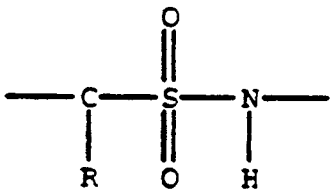
tai

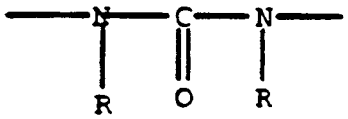


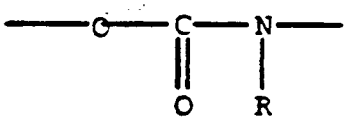
tai

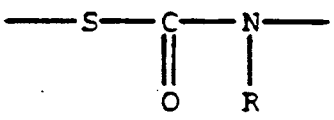


kun Z_1, Z_2, Z_3 ja Z_4 ovat atomeita, jotka on valittu ryhmästä, johon kuuluvat hiili, typpi, rikki ja happi. Voidaan käyttää myös sitovia ryhmiä, jotka sisältävät kolme ketjuatomia, kuten



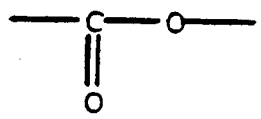






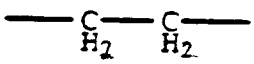
joissa R on vety tai alkyyli.

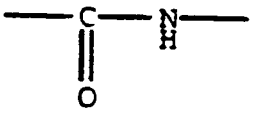
Erityisen edullisia ovat sitovat ryhmät, jotka sisältävät kaksi ketjuatomia, kuten;

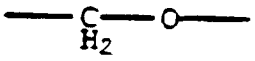










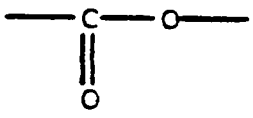


Sitovalla ryhmällä

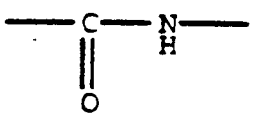


on cis- ja trans-muodot, ja molemmat nämä muodot sekä niiden seokset kaikissa suhteissa kuuluvat tämän keksinnön piiriin.

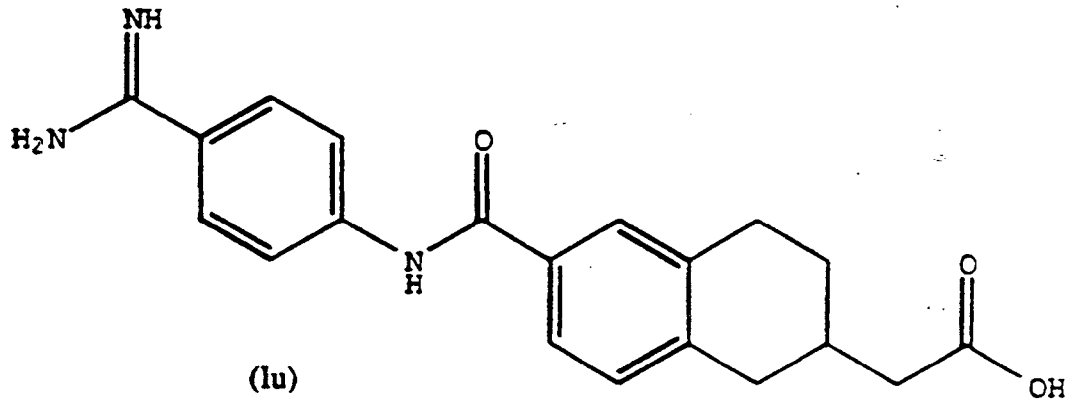
Asymmetriset sidokset, kuten esimerkiksi sidokset



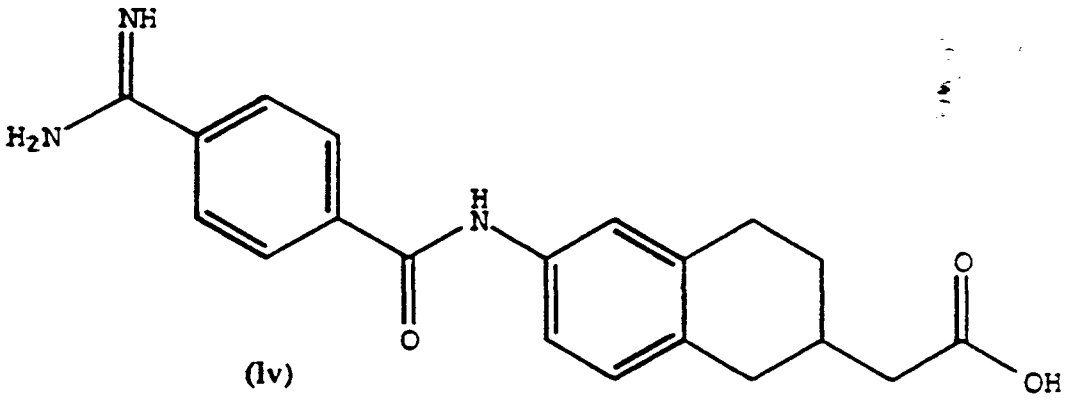
tai



voivat olla käänteisiä ytimen A-renkaan ja emäksisen ryhmän Q kiinnityspisteidensä välillä, kuten kaavoilla (Iu) ja (Iv) alla on esitetty:



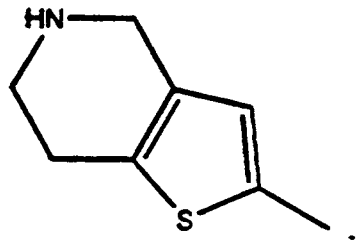
(Iu)



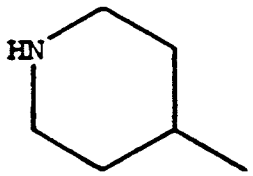
(Iv)

Kaavan (I) substituentti Q on emäksinen ryhmä. Emäksinen ryhmä sisältää yhden tai useamman emäksisen radikaalin, Q_1. Sopivat emäksiset radikaalit sisältävät yhden tai useamman typpiatomin ja niitä ovat amino, imino, amidino, N-alkyyliamidiinit, N,N'-dialkyyliamidiinit, N-aryyliamidiinit, aminometyleeniamino, iminometyyliamino, guanidiini, aminoguanidiini, alkyyliamino, dialkyyliamino, trialkyyliamino, alkylideeniamino, pyrrolyyli, imidatsolyyli, pyratsolyyli, pyridyyli, pyratsinyyli, pyrimidinyyli, indolitsinyyli, isoindolyyli, 3H-indolyyli, indolyyli, 1H-indatsolyyli, purinyyli, 4H-kinolitsinyyli, isokinolyyli, kinolyyli, ftaaliatsinyyli, naftyridinyyli, kinoksalinyyli, kinatsolinyyli, kinnolinyyli, amidi, tioamidi, bentsamidino, pteridinyyli, 4aH-karbotsolyyli, karbotsolyyli, beeta-karbolinyyli, fenantridinyyli, akridinyyli, pyrimidinyyli, fenantrolinyyli, fenatsinyyli, fenarsatsinyyli, fenotiatsinyyli, pyrrolinyyli, imidatsolidinyyli, imidatsolinyyli, pyratsolidinyyli, pyratsolinyyli, piperidyyli, piperatsinyyli, indolinyyli, isoindo-

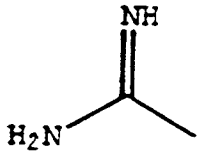
linyyli, kinuklidinyyli, morfolinyyli tai mikä tahansa edellinen substituoituna amino-, imino-, amidino-, aminometyleeniamino-, iminometyyliamino-, guanidiini-, alkyyliamino-, dialkyyliamino-, trialkyyliamino-, tetrahydroisokinoliini-, dihydrosioindoli-, alkylideeniaminoryhmillä, tai ryhmällä, jota esittää kaava;



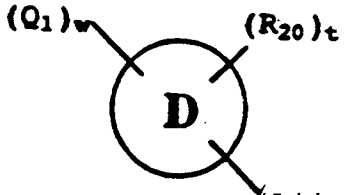
Edulliset emäksiset radikaalit on valittu aminosta, piperidyylistä, guanidinosta ja amidinosta. Edullisimmat emäksiset radikaalit ovat amidino ja piperidyyli, joita esittävät seuraavat kaavat:



ja



Emäksisellä ryhmällä Q voi olla emäksisen radikaalin muoto (kuten Q_1:llä jäljessä olevassa kaavassa Iw), joka riippuu syklisestä renkaasta. Näin ollen Q, emäksinen ryhmä, voi käsittää kaksi osaa, nimittäin (i) yksi tai useampi emäksinen radikaali, Q_1, ja (ii) syklinen ryhmä "D", jossa on 5-8 rengasatomia. Rengas D on liittynyt bisyklisen ytimen A-renkaan atomiin A_2 edellä esitetyn sitovan ryhmän -(L)- välityksellä. D-renkaalla voi myös olla substituentteja R_{20}, jotka on valittu kloorista, fluorista tai ei-häiritsevistä orgaanisista radikaaleista. R_{20}-substituentteja voi olla t kappaletta, jolloin t on kokonaisluku nollasta D-renkaassa olevien tyydyttymättömien sidosten lukumäärään. Emäksinen radikaali Q_1 liittyy D-renkaaseen jäljessä kaavassa (Iw) esitetyllä tavalla:

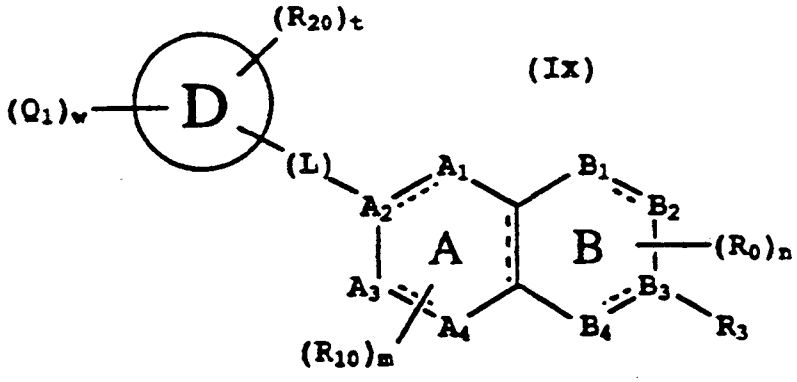


(Iw)

(liittyy atomiin A_2 sitovan ryhmän välityksellä).

Sopivat D-renkaat ovat muodostuneet ytimestä, joka on valittu ryhmästä, johon kuuluvat: bentseeni, sykloheptadieeni, sykloheptatrieeni, sykloheptaani, sykloheksaani, sykloheksseeni, sykloheksadieeni, syklohepteeni, syklo-oktadieeni, syklo-oktaani, syklo-oktatetraeeni, syklo-okteeni, syklopentaani, syklopenteeni, imidatsoli, iso-oksatsoli, morfoliini, oksatsoli, piperatsiini, piperidiini, pyratsiini, pyratsoli, pyridiini, pyrimidiini, pyrroli, pyrrolidiini, pyrroliini, tetrahydropyridiini, tetrahydropyrimidiini, 1H-tetratsoli, tiatsolidiini, tiatsoli, tiopyraani, 1,3,5-triatsiini, 1,2,3-triatsoli, 1,2,4-triatsoli, dihydrofuraani, dihydropyraani, dioksaani, dioksepiini, dioksolaani, furaani, oksokaani, tetrahydrofuraani, tetrahydropyraani, tiofeeni ja tetrahydrotiofeeni.

Yleinen kaava (Ix) keksinnön edullisille yhdisteille, joissa on emäksinen radikaali liittyneenä 5-8 atomin sykliseen renkaaseen, on esitetty alla:



(Ix)

jossa;

A_1, A_3, A_4 on toisistaan riippumatta valittu hiilestä, hapesta, rikistä ja typestä;

A_2 on toisista riippumatta valittu hiilestä tai typestä, sillä edellytyksellä että A_2:lla on tyydyttymätön sidos, jos A_2 on N ja edellyttäen, että ainakin kaksi ryhmistä A_1, A_2, A_3 ja A_4 ovat hiiliä;

B_1, B_2 ja B_4 on toisistaan riippumatta valittu hiilestä, hapesta, rikistä ja typestä;

B_3 on toisista riippumatta valittu hiilestä tai typestä, sillä edellytyksellä, että B_3:lla on tyydyttymätön sidos, jos BA_2 on N ja edellyttäen, että ainakin kaksi ryhmistä B_1, B_2, B_3 ja B_4 ovat hiiliä;

R_3 on hapan ryhmä, joka sisältää yhden tai useamman happaman radikaalin;

n on luku 0-6;

R_0:t ovat samoja tai erilaisia ja ne on toisistaan riippumatta valittu vedystä, alkyylistä, halogeenisubstituoidusta alkyylistä, alkenyylistä, alkynyylistä, sykloalkyylistä, aryylistä, aryylialkyylistä, hydroksista, alkoksista, aralkoksista, aminosta, substituoidusta aminosta, karbamoyylistä, karboksista, asyylistä, syaanista, halogeenista, nitrosta, sulfosta, =O:sta, tai =S:stä; sillä edellytyksellä, että jos R_0 on =O tai =S, vain yksi ryhmästä B_1, B_2, B_3 ja B_4 voi olla typpi.

m on luku 0-6;

R_{10}:t ovat samoja tai erilaisia ja ne on toisistaan riippumatta valittu vedystä, alkyylistä, halogeenisubstituoidusta alkyylistä, alkenyylistä, alkynyylistä, sykloalkyylistä, aryylistä, aryylialkyylistä, hydroksista, alkoksista, aralkoksista, karboksista, asyylistä, syaanista, halogeenista, nitros-

ta, sulfosta, =O:sta, tai =S:stä; sillä edellytyksellä, että vain yksi R_{10} voi olla =O tai =S;

t on luku 0-3;

R_{20}:t ovat samoja tai erilaisia ja ne on toisistaan riippumatta valittu vedystä, halogeenista, alkyylistä, halogeenisubstituoidusta alkyylistä, alkenyylistä, alkynyylistä, sykloalkyylistä, aryylistä, aryylialkyylistä, hydroksista, alkoksista, aralkoksista, karboksista, asyylistä, syaanista, halogeenista, nitrosta ja sulfosta;

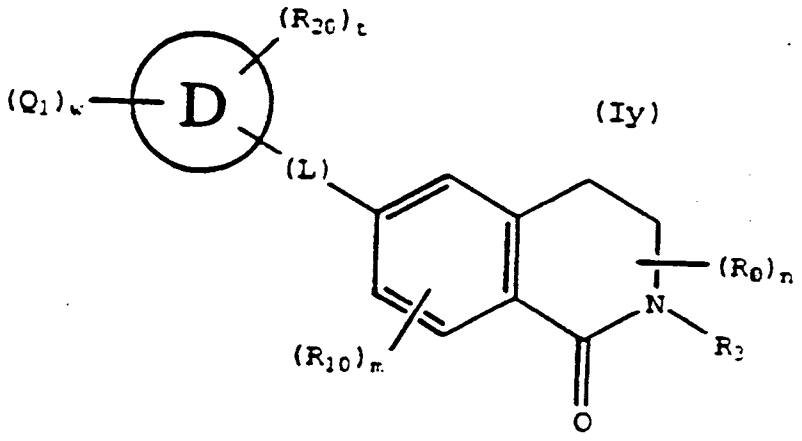
sitova ryhmä -(L)- on sidos tai kahdenarvoinen substituoitu tai substituoimaton ketju, jossa on 1-10 atomia valittuna ryhmästä, johon kuuluvat hiili, typpi, rikki ja happi; ja

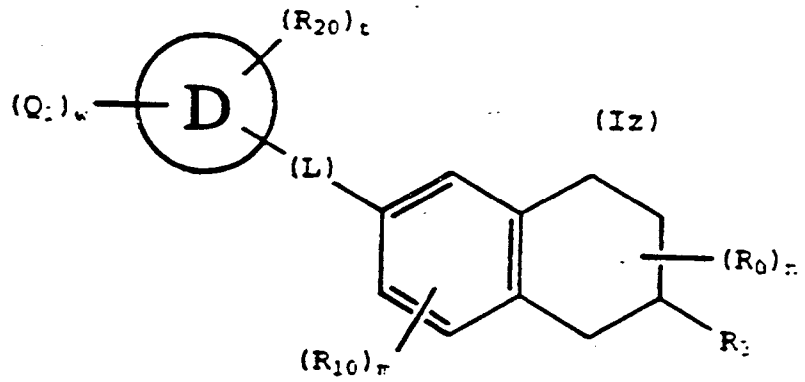
D on rengas, joka on muodostunut 5-8 atomista ja nämä renkaan atomit on toisistaan riippumatta valittu hiilestä, typestä, hapesta tai rikistä, sillä edellytyksellä, että ainakin kaksi renkaan D atomeista on hiiliä;

w on luku 1-3;

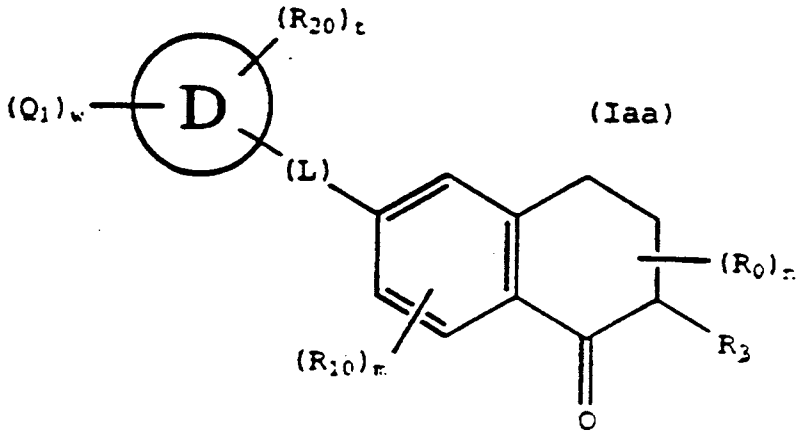
Q_1 on emäksinen radikaali.

Keksinnön yhdisteitä, joissa on A-, B- ja D-renkaat, esittävät seuraavat alla olevat kaavat (Iy)-(Iah):

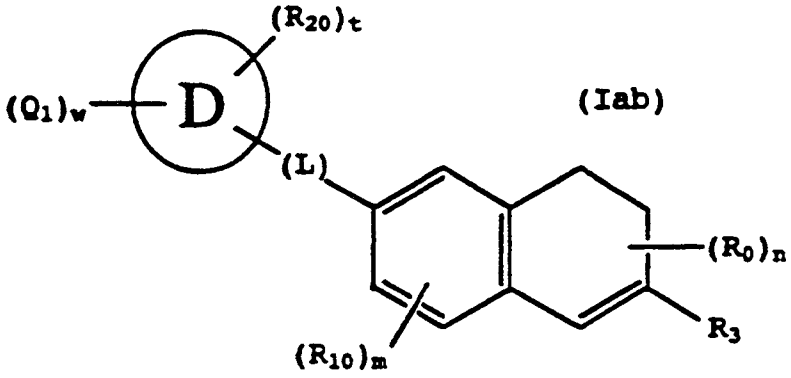




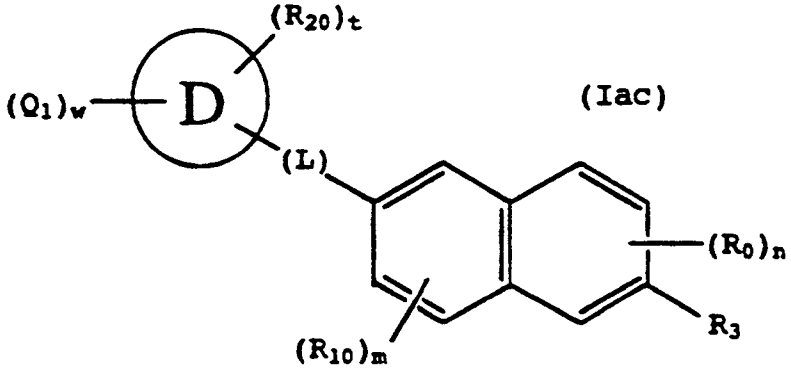
(Iz)



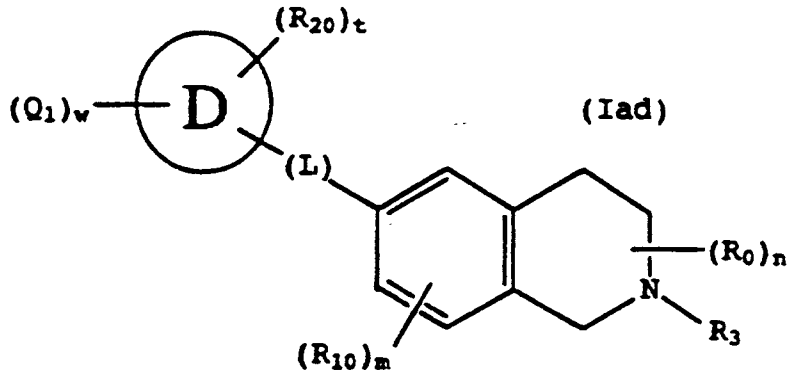
(Iaa)



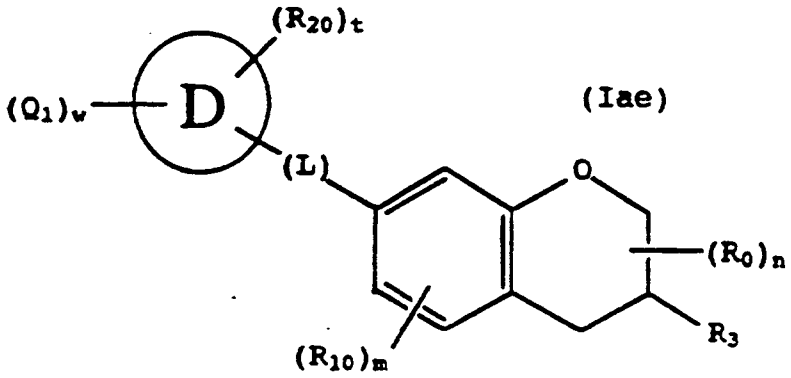
(Iab)



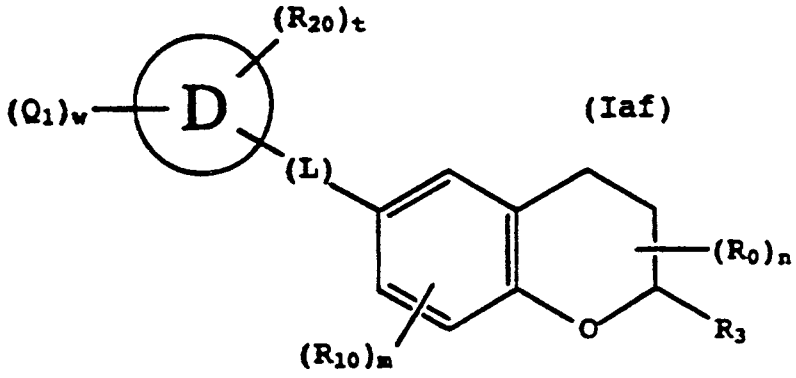
(Iac)



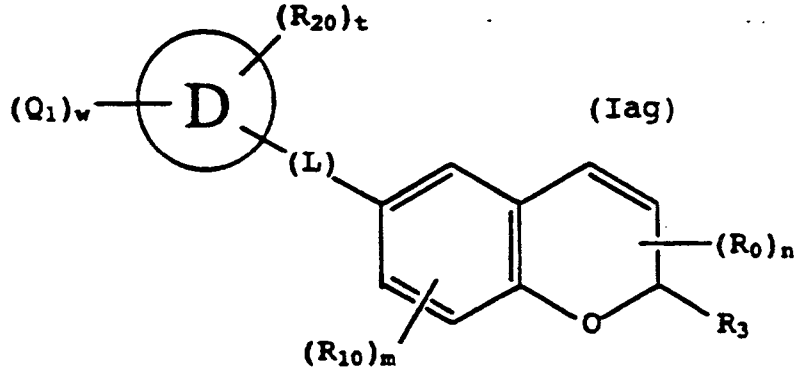
(Iad)



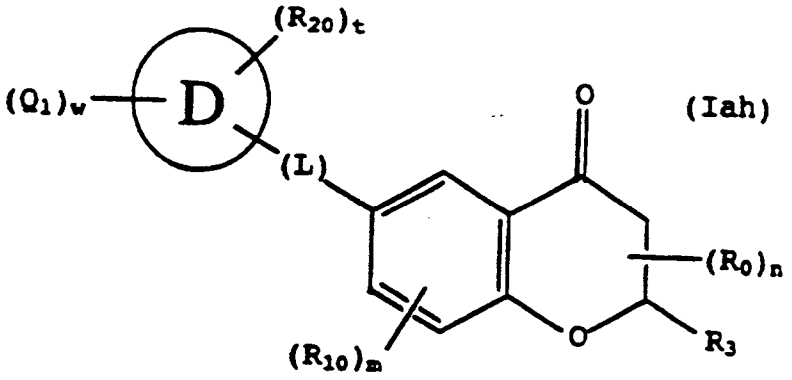
(Iae)



(Iaf)

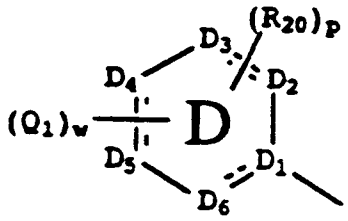


(Iag)



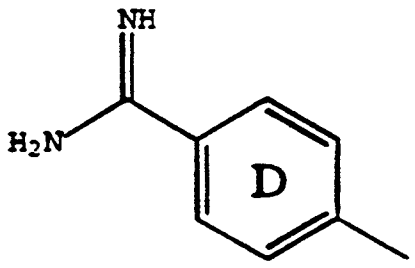
(Iah)

Edullisessa emäksisessä ryhmässä Q on kuusijäseninen rengas D, jota esittää alla oleva kaava (Iai);

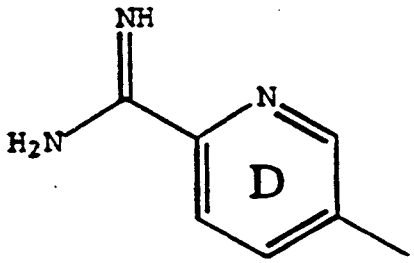


(Iai)

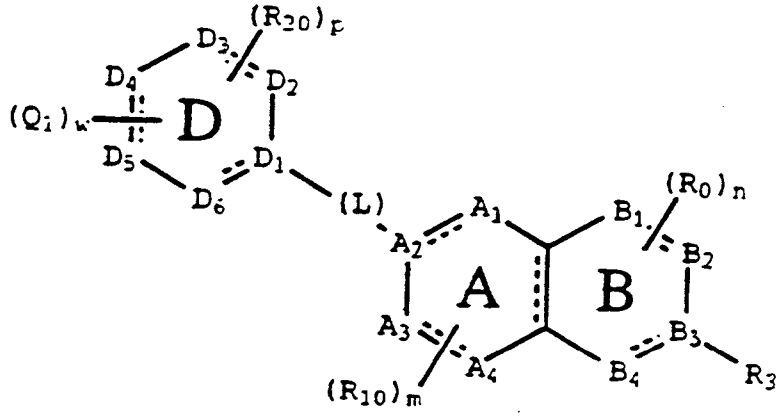
jossa p on luku 0-8, kuten esimerkiksi spesifiset Q-ryhmät:



ja



Edullinen keksinnön yhdisteen toteutusmuoto on esitetty alla kaavalla II:



(II)

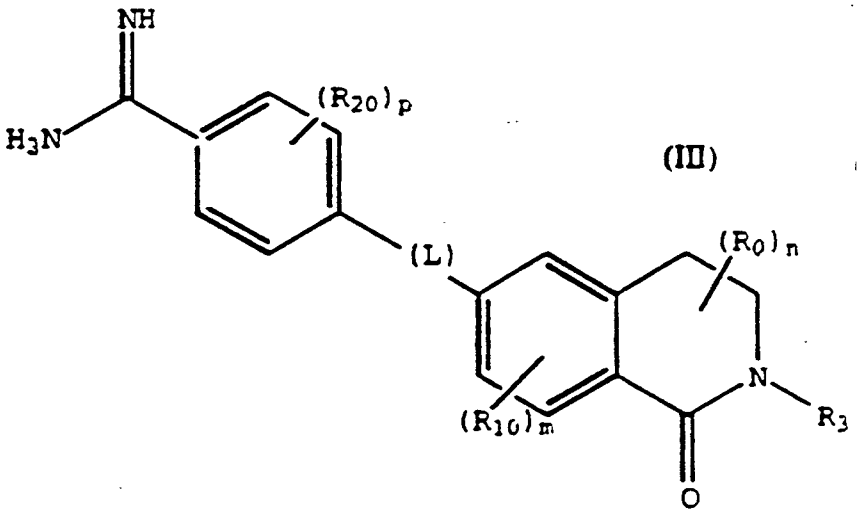
Kaavassa II emäksisessä ryhmässä, joka on ytimen atomissa A_2, on kaksi osaa, nimittäin (i) kuusijäseninen rengas D, joka liittyy sitovaan ryhmään -(L)-, ja (ii) emäksinen radikaali (emäksiset radikaalit) Q_1, (jolloin w on luku 1-3) liittyneenä renkaaseen D. Emäksiset radikaalit ovat sellaisia kuin edellä on määritelty.

Atomit D_2, D_3, D_4, D_5 ja D_6 on toisistaan riippumatta valittu hiilestä, typestä, hapesta tai rikistä; sillä edellytyksellä, että ainakin kaksi ryhmästä D_2, D_3, D_4, D_5 ja D_6 on hiiliä. Q_1 on edellä määritelty emäksinen radikaali. Edullisissa renkaan rakenteissa, joissa on riippuva Q_1, ovat ne, joissa atomit D_2, D_3, D_4, D_5 ja D_6 muodostavat syklisen renkaan, joka on valittu ryhmästä, johon kuuluvat bentseeni, pyridiini, piperidiini, 1,2-piperatsiini, 1,3-piperatsiini, 1,4-piperatsiini, pyraani, tiopyraani, tiabentseeni, syklohekseeni ja sykloheksaani, jolloin benseeni on kaikkein edullisin.

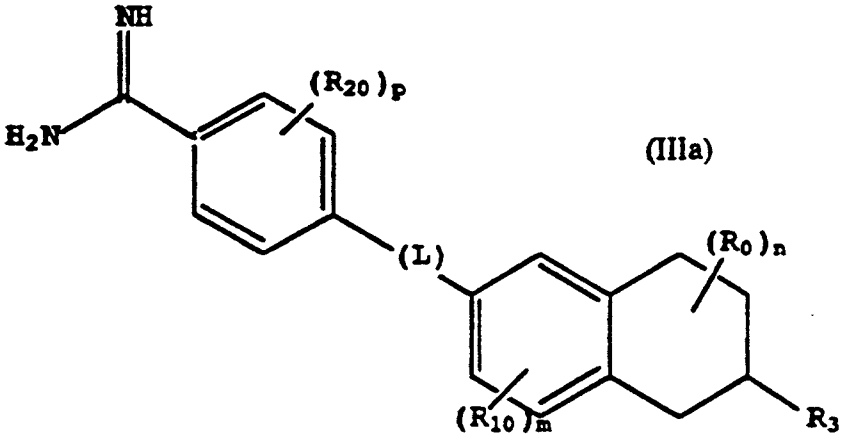
Edullinen emäksinen radikaali Q_1 on amidinoradikaali.

Substituentit R_{20} ovat samoja tai erilaisia atomeilla D_2, D_3, D_5 ja D_6 ja samoja tai erilaisia atomeiden D_2, D_3, D_5 ja D_6 välillä ja ovat ei-häiritseviä orgaanisia radikaaleja, jotka on toisistaan riippumatta valittu vedystä, alkyylistä, halogeenisubstituoidusta alkyylistä, alkenyylistä, alkynyylistä, sykloalkyylistä, aryylistä, aryylialkyylistä, hydroksista, alkoksista, aralkoksista, aminosta, substituoidusta aminosta, karbamoyylistä, karboksista, asyylistä, syaanista, halogeenista, nitrosta ja sulfosta. Substituenttien R_{20} lukumäärä p on luku 0-8 riippuen yksittäisissä atomeissa D_2, D_3, D_5 ja D_6 läsnä olevien tyydyttymättömien sidosten lukumäärän summasta.

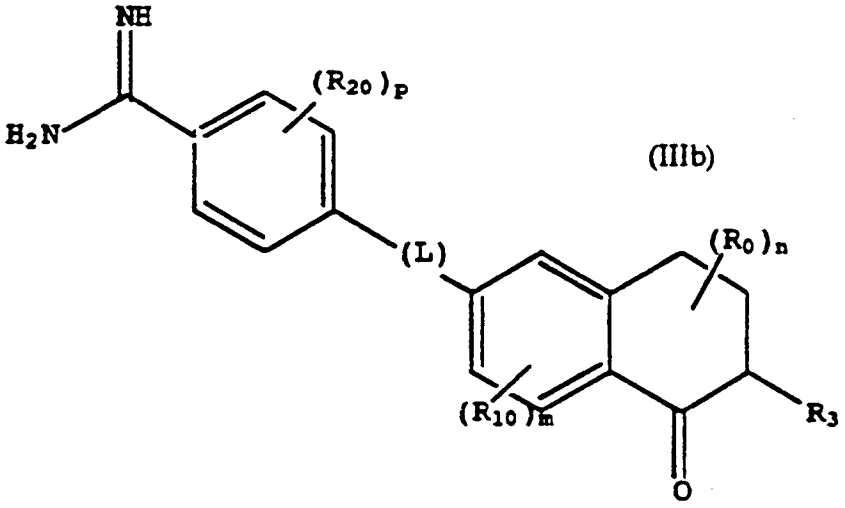
Edulliset tämän keksinnön yhdisteet perustuvat bentsamidiinisubstituoituun isokinoliini-, isokinoloni-, naftaleeni-, tetrahydronaftaleeni-, dihydronaftaleeni-, bentsopyraani- ja tetraloniytimiin, kuten kaavat (III)-(IIIe) jäljessä osittain kuvaavat:



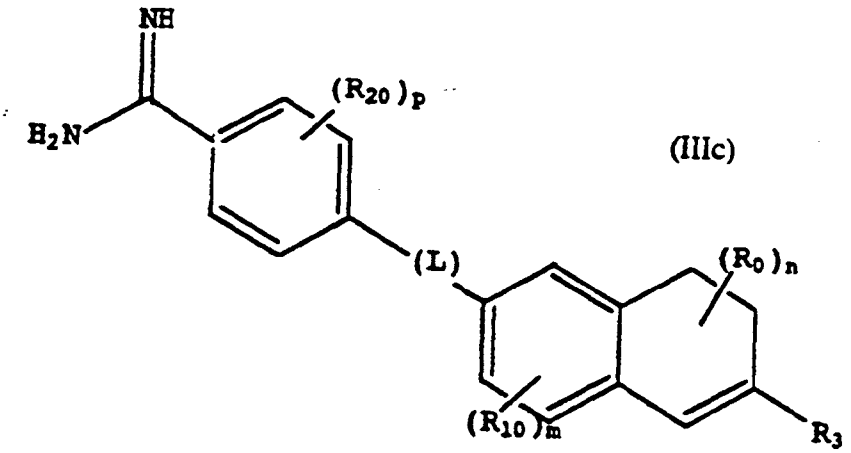
(III)



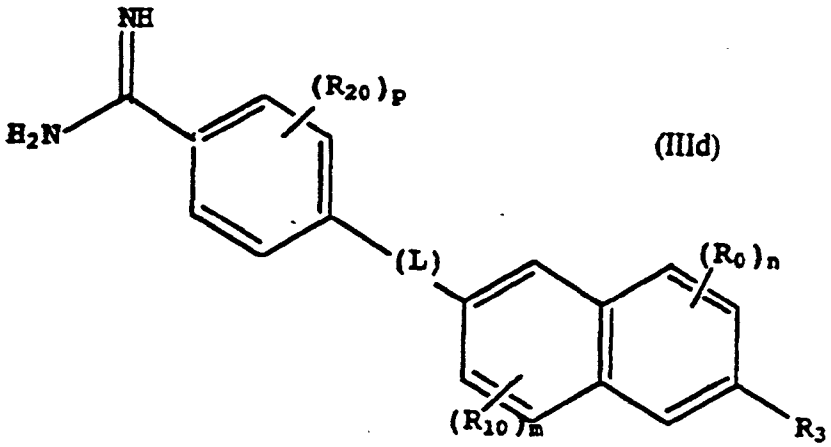
(IIIa)



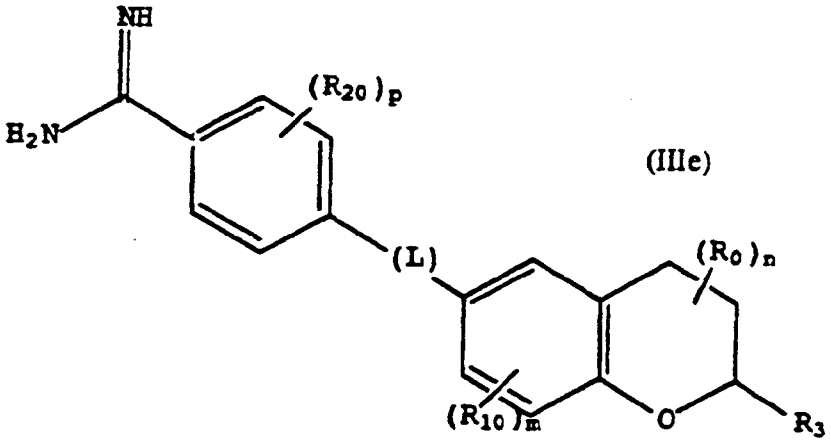
(IIIb)



(IIIc)



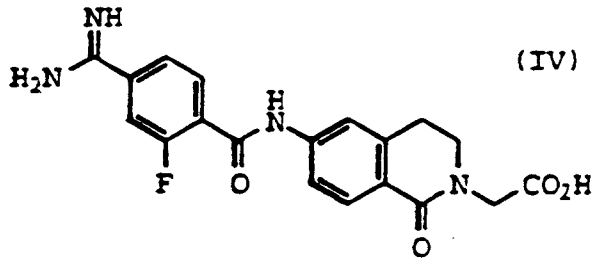
(IIId)



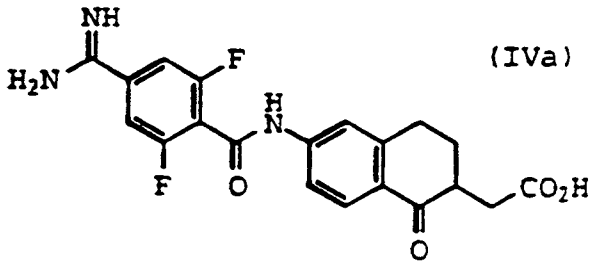
(IIIe)

joissa -(L)-, n, m, p, R_0, R_3, R_{10} ja R_{20} ovat kuten edellä määriteltiin. Edullisimpia ovat yhdisteet, joissa R_{10} ja R_{20} ovat vetyjä ja -(L)-:ssa on 2 hiiliatomia.

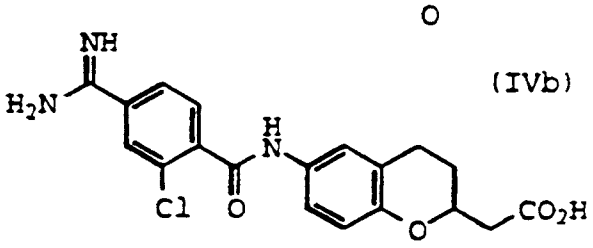
Toinen keksinnön edullinen puoli on se, jossa D-rengas sisältää yhden tai useamman (edullisesti 1 tai 2) substituenttia, jotka toisistaan riippumatta on valittu kloorista tai fluorista. Kloori- ja fluorisubstituentit voi olla lisätty mihin tahansa edellä kuvatun D-renkaan 5-8 jäseneen. Kuvaavia yhdisteitä keksinnölle, jossa on kuusijäsenisen D-renkaan substituutio, on alla kuvattu kaavoissa (IV)-(IVb):



(IV)



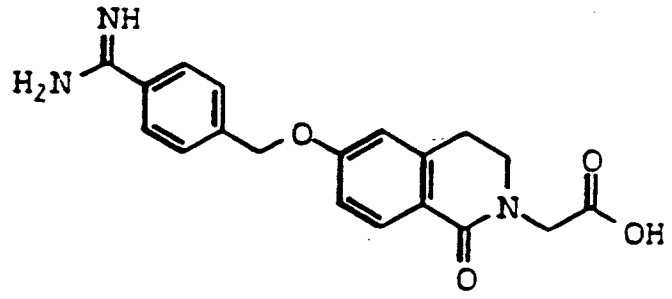
(IVa)



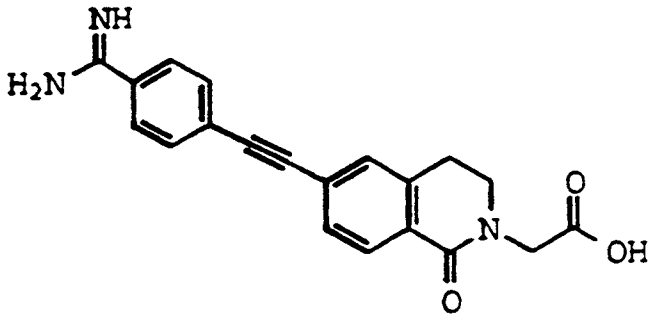
(IVb)

Olematta sidottuja mihinkään toimintateoriaan uskotaan, että elektroneja puoleensa vetävät ryhmät, kuten fluori, vähentävät emäksisen ryhmän emäksisyyttä ja parantavat keksinnön yhdisteiden oraalista biologista hyväksikäyttöä.

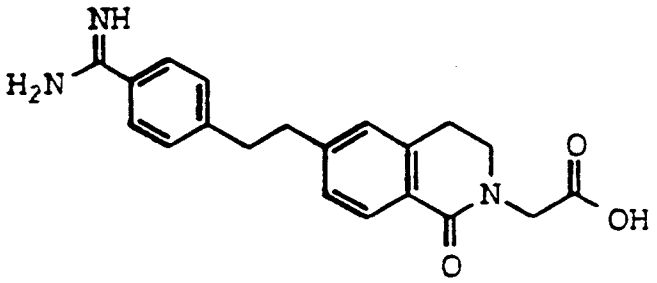
Isokinoliinityyppisiä keksinnön spesifisiä yhdisteitä, jotka ovat erittäin edullisia, ovat seuraavilla rakennekaavoilla (V)-(Vv) esitetyt tai niiden farmaseuttisesti hyväksyttävä suola, solvaatti tai lääke-esiastejohdannainen:



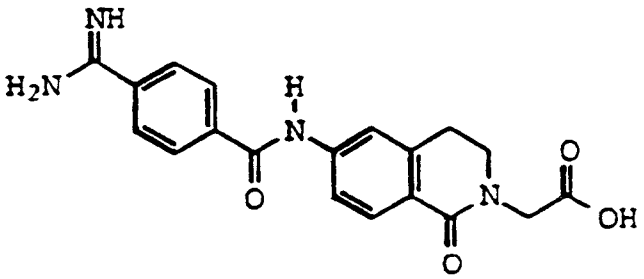
(V)



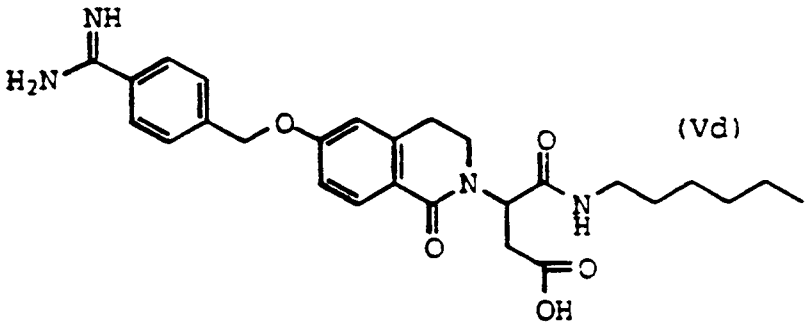
(Va)



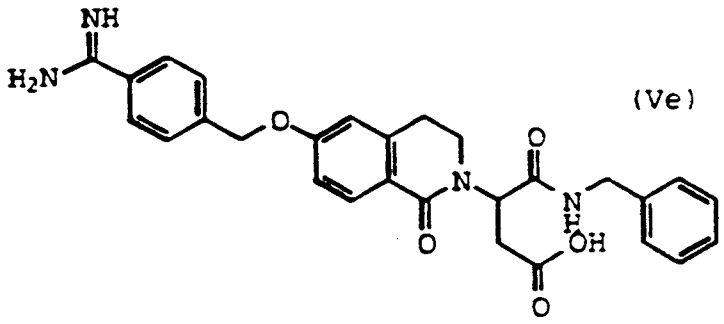
(Vb)



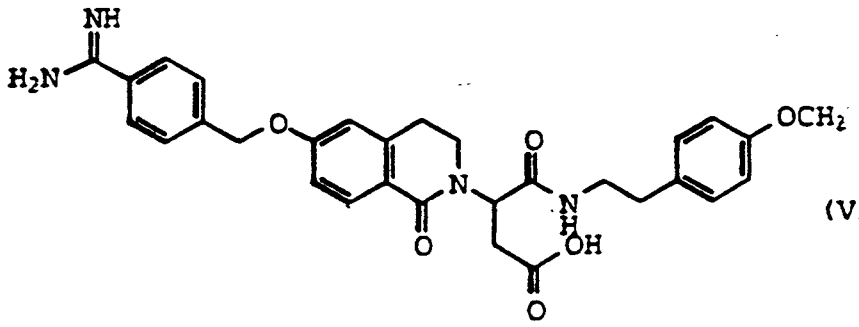
(Vc)



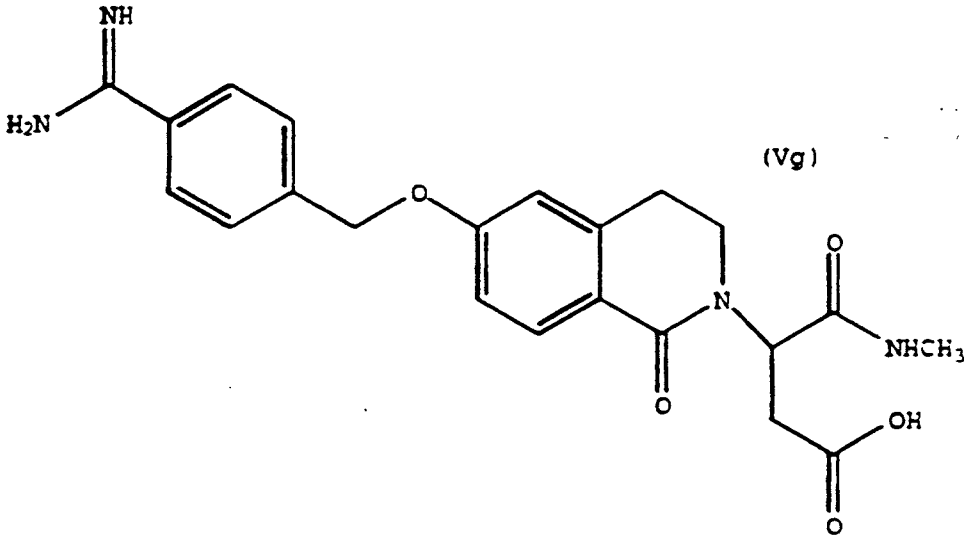
(Vd)



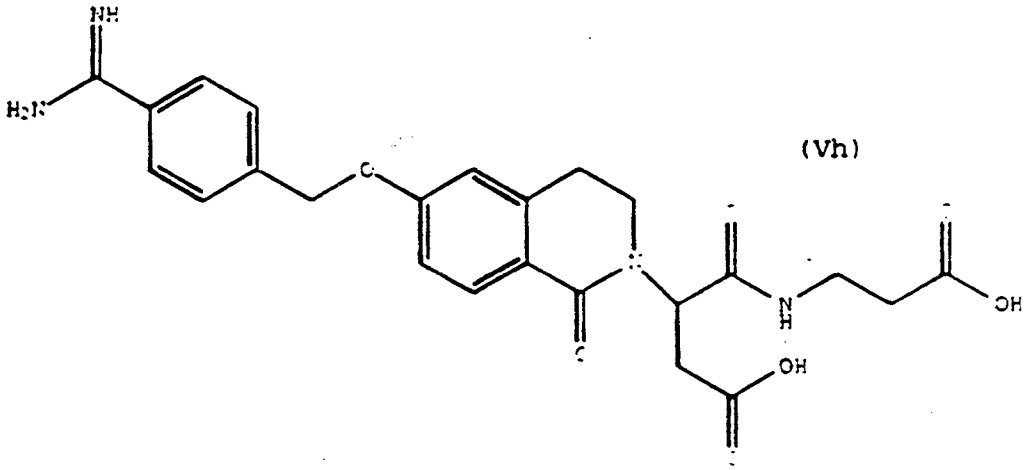
(Ve)



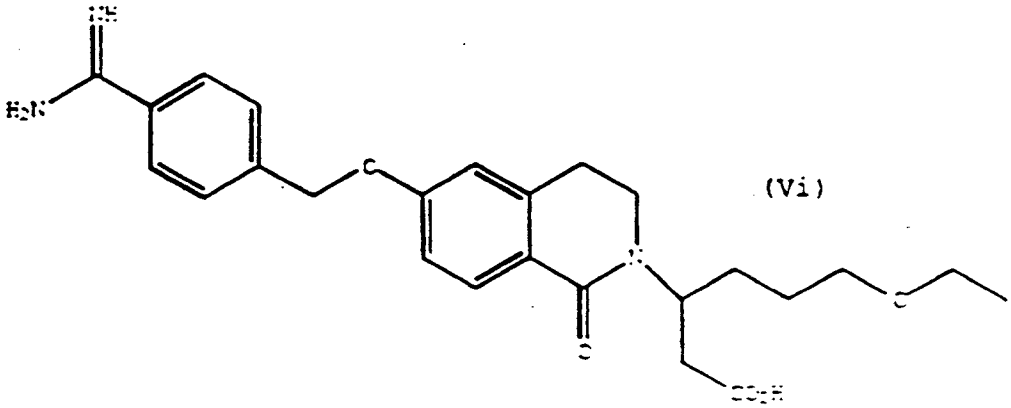
(Vf)



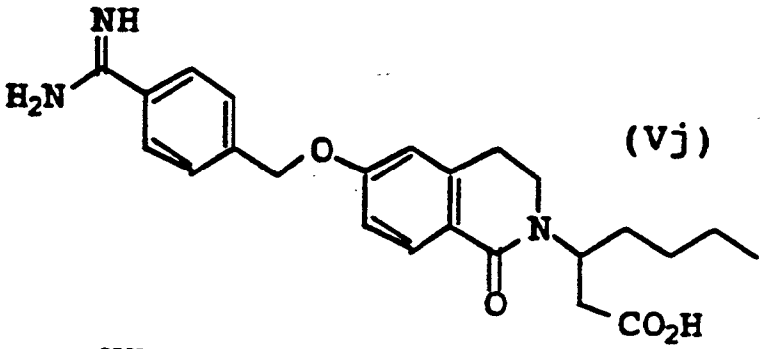
(Vg)



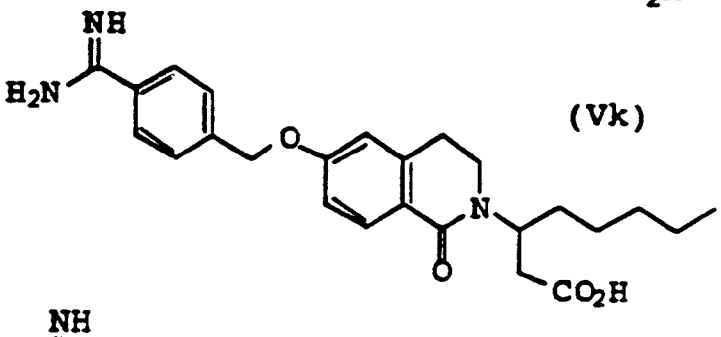
(Vh)



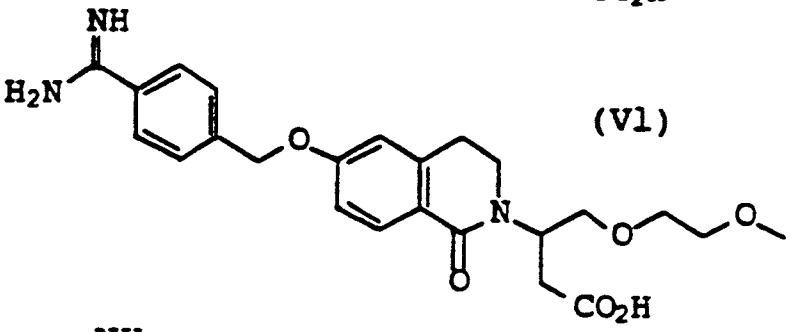
(Vi)



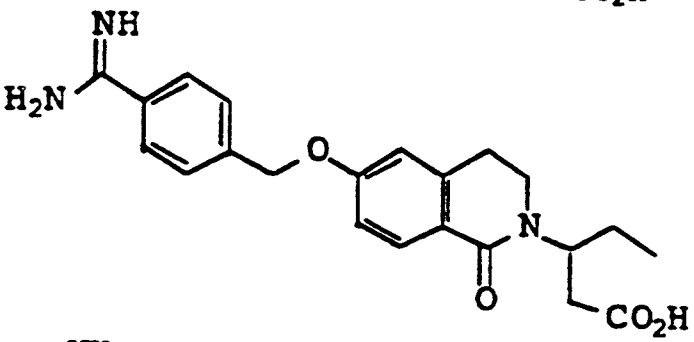
(Vj)



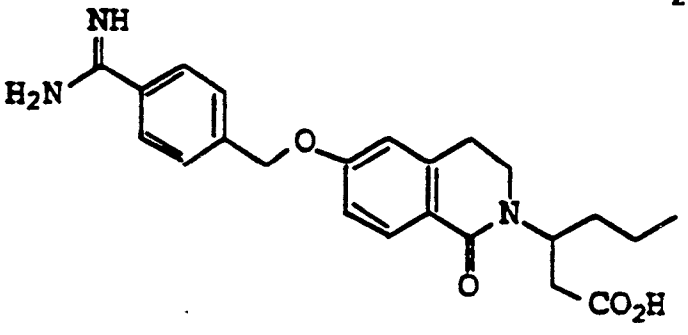
(Vk)



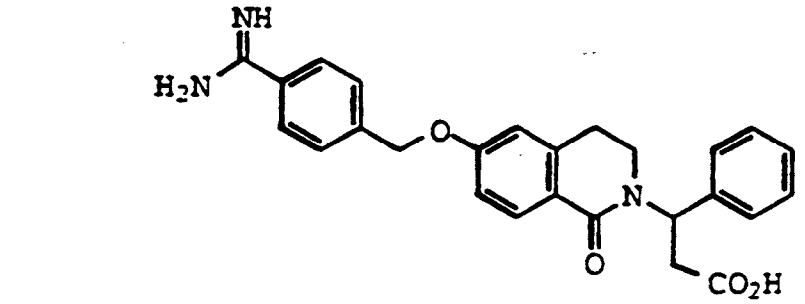
(Vl)



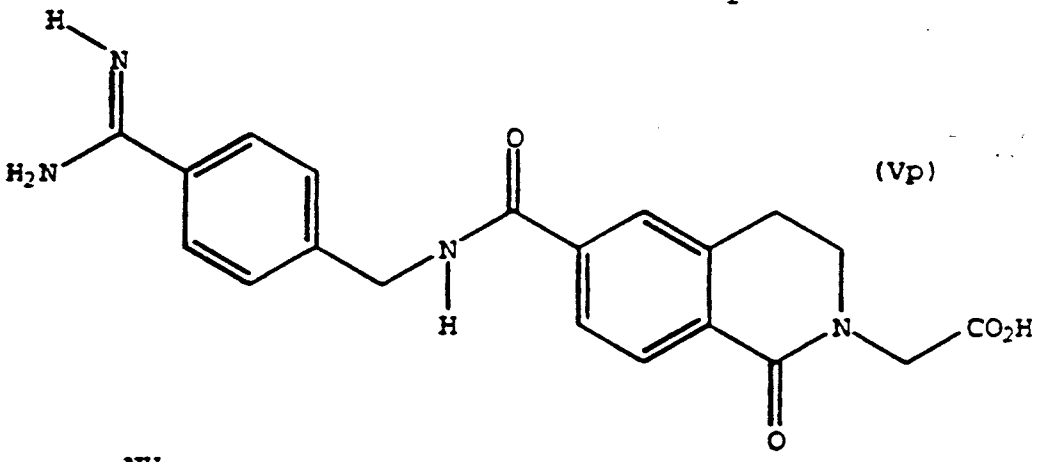
(Vm)



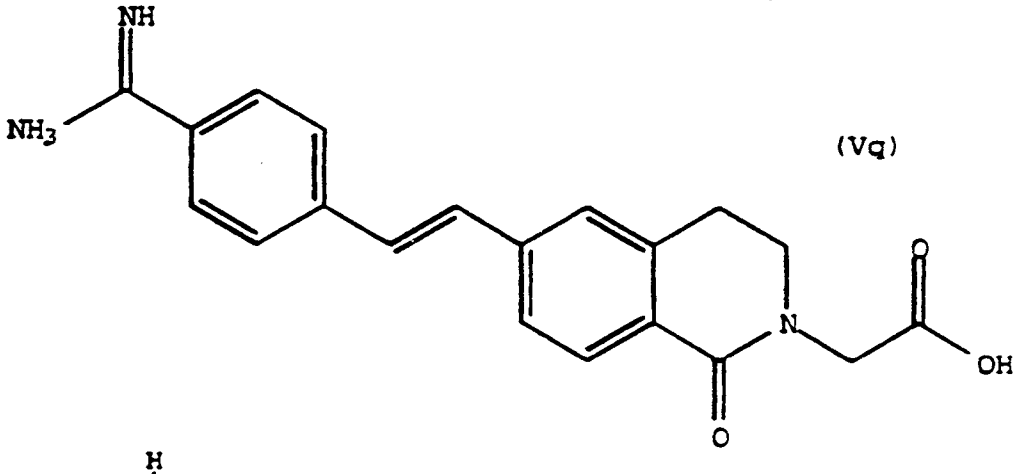
(Vn)



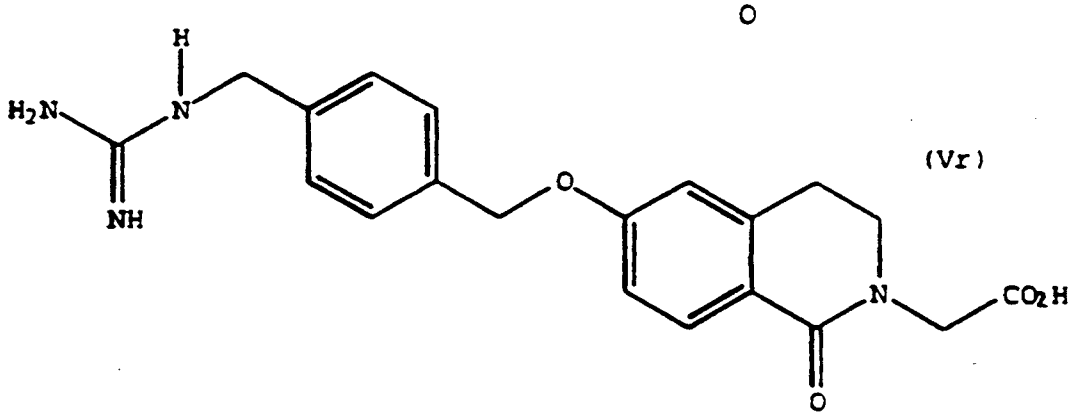
(Vo)



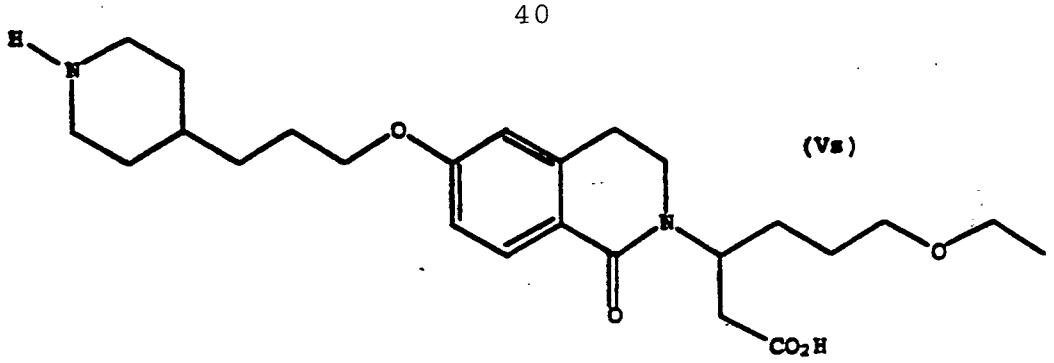
(Vp)



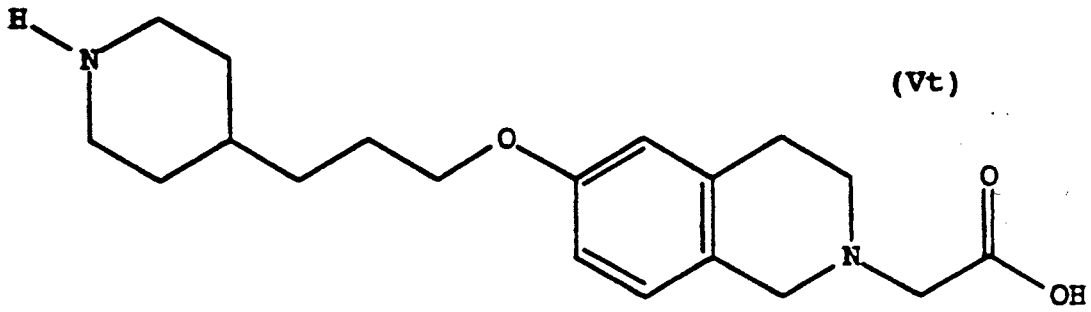
(Vq)



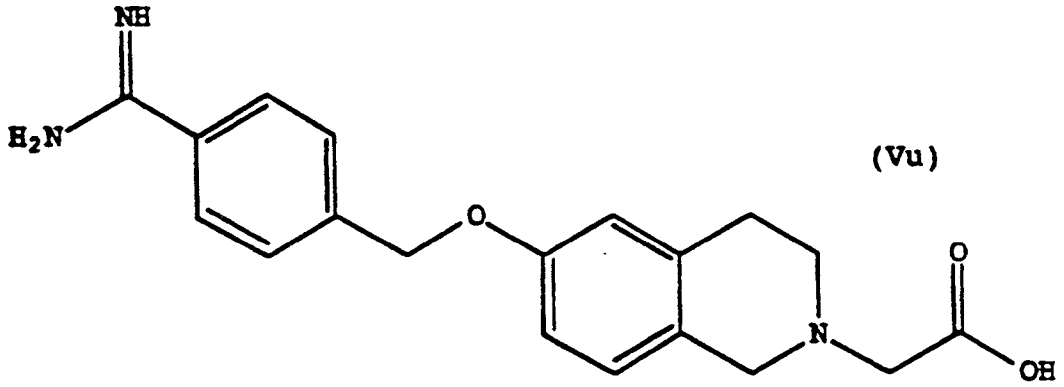
(Vr)



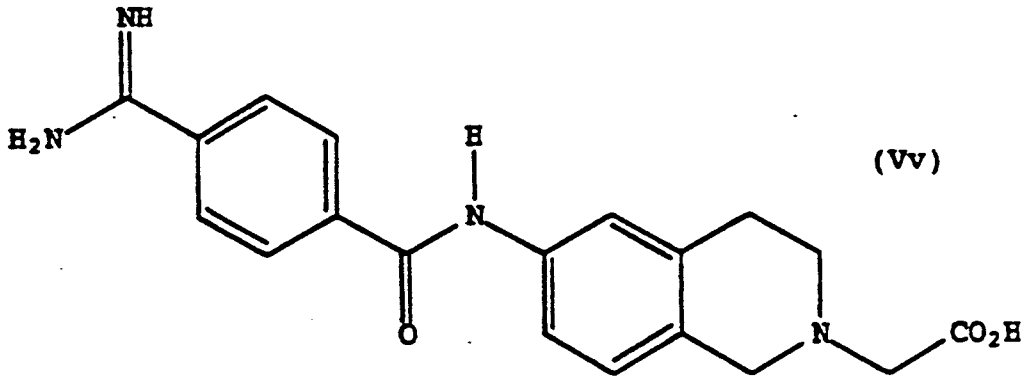
(Vs)



(Vt)



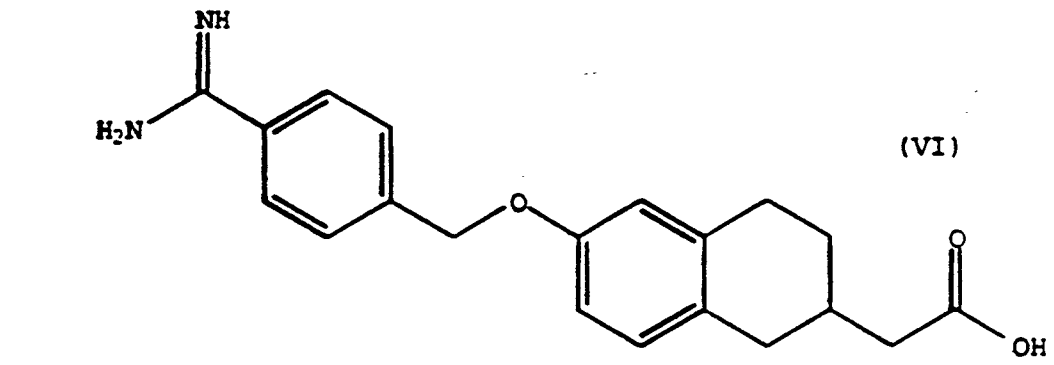
(Vu)



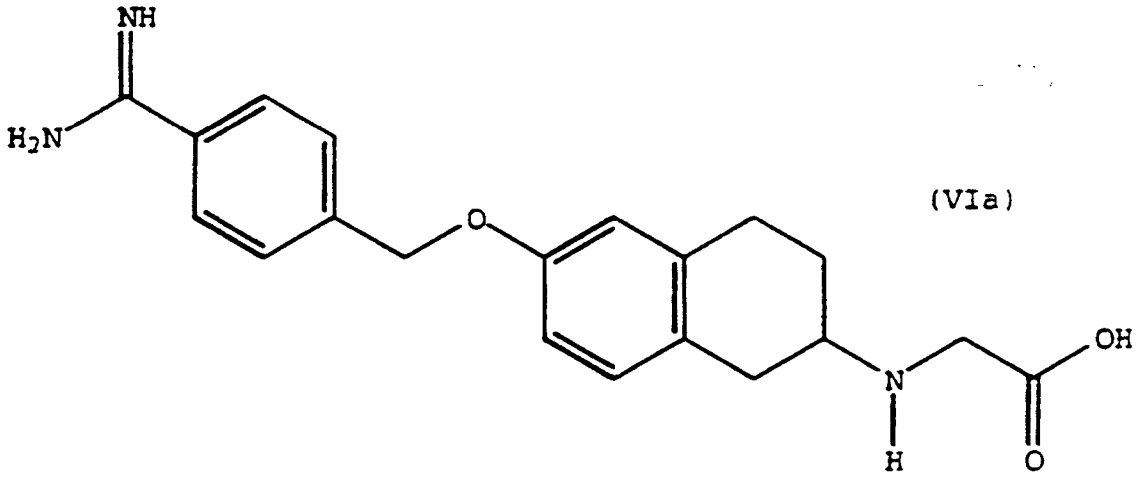
(Vv)

ja yhdisteiden (V)-(Vv) seokset.

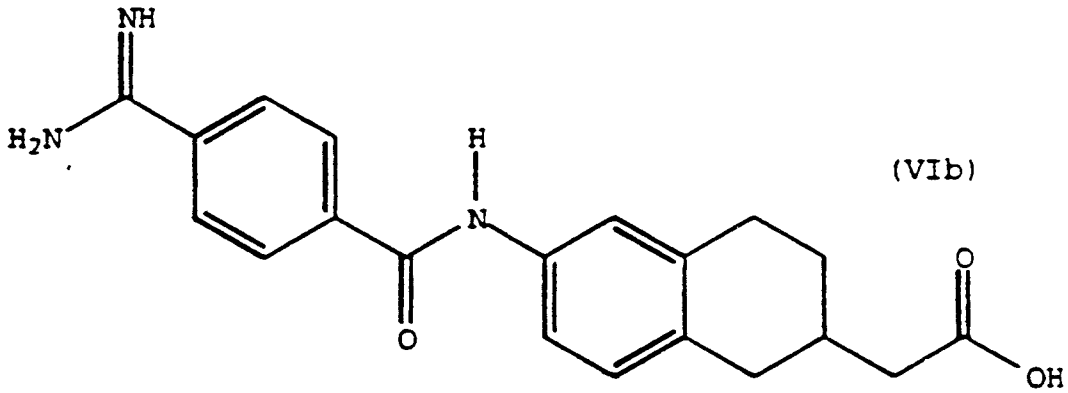
Muita naftaleeni/tetraleenityyppisiä keksinnön spesifisiä yhdisteitä, jotka ovat erittäin edullisia, ovat seuraavien rakennekaavojen (VI)-(VIp) avulla esitetyt tai niiden farmaseuttisesti hyväksyttävät suolat, solvaatit tai lääkkeen esiastejohdannaiset:



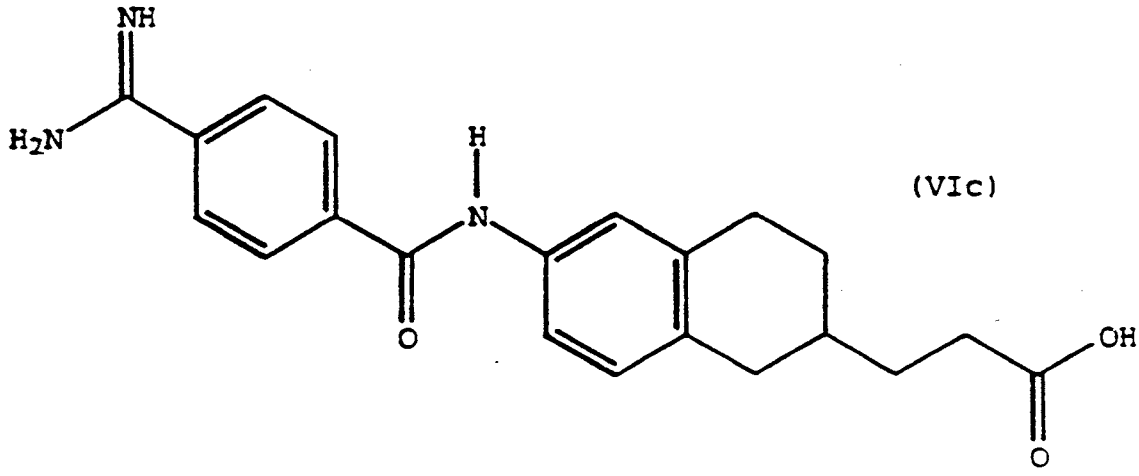
(VI)



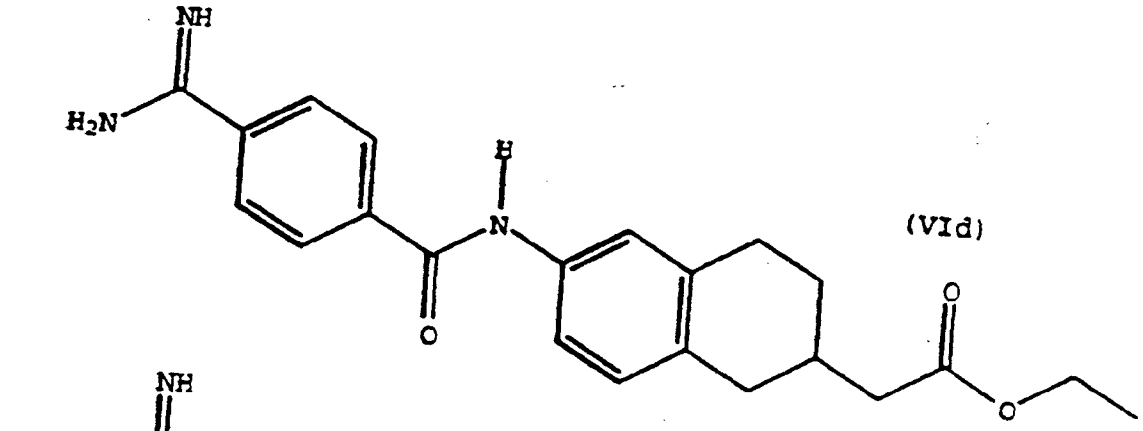
(VIa)



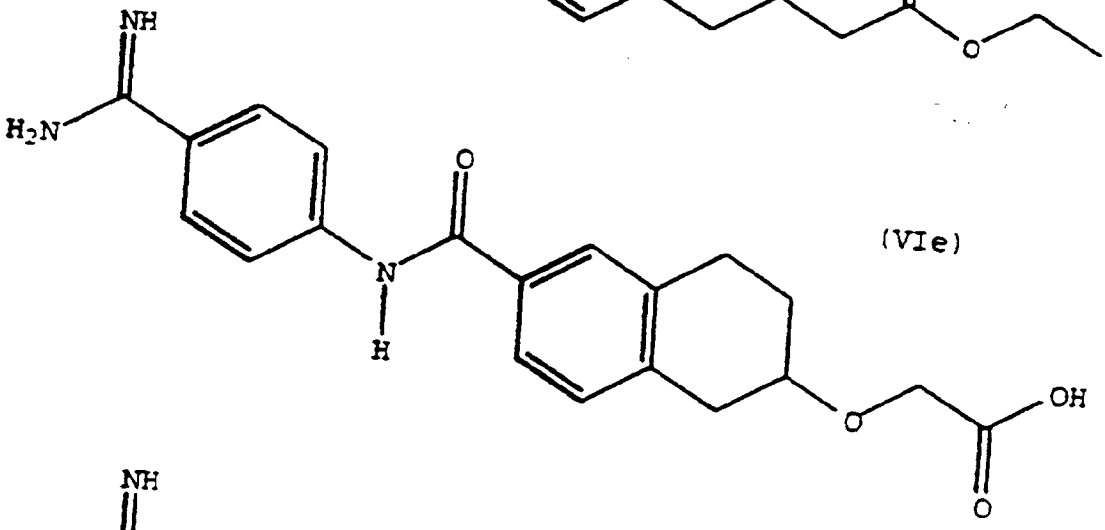
(VIb)



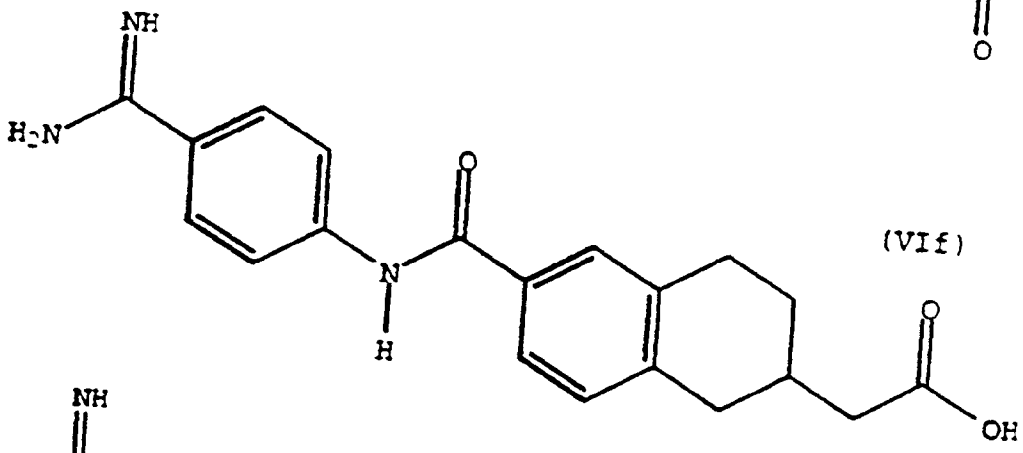
(VIc)



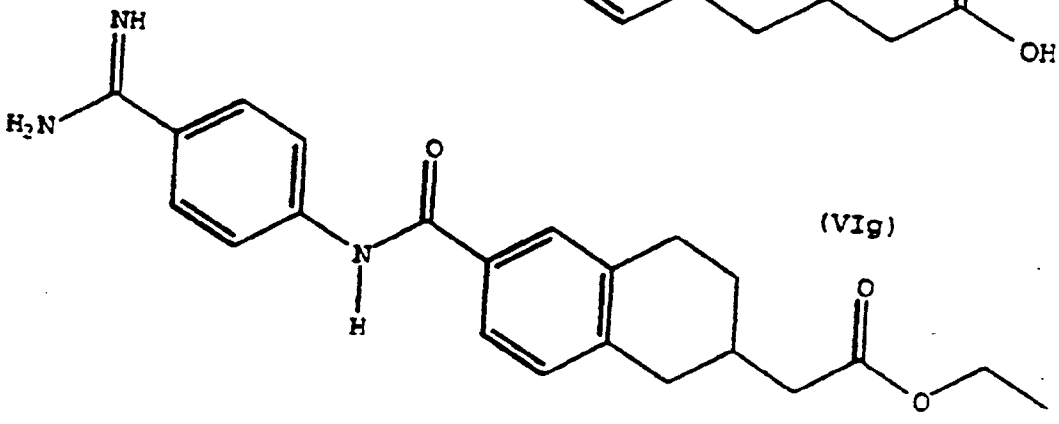
(VId)



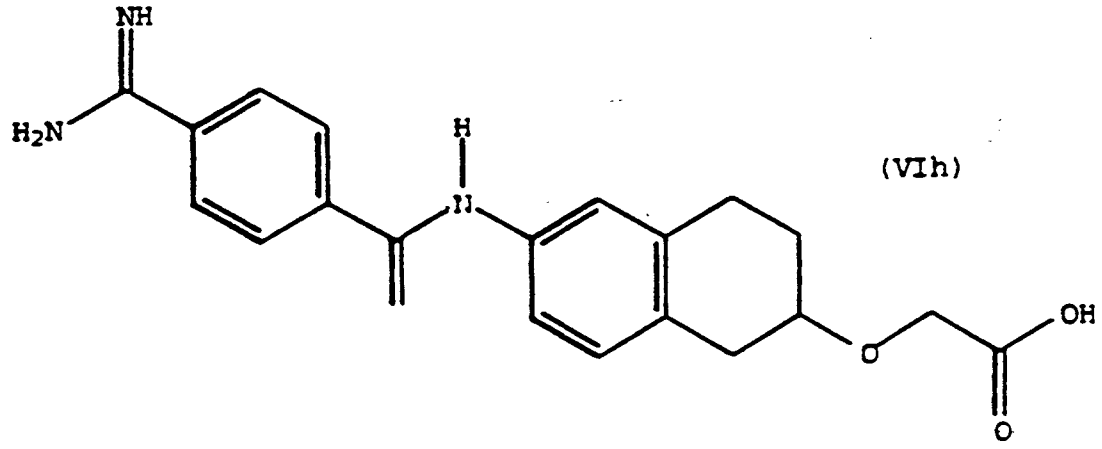
(VIe)



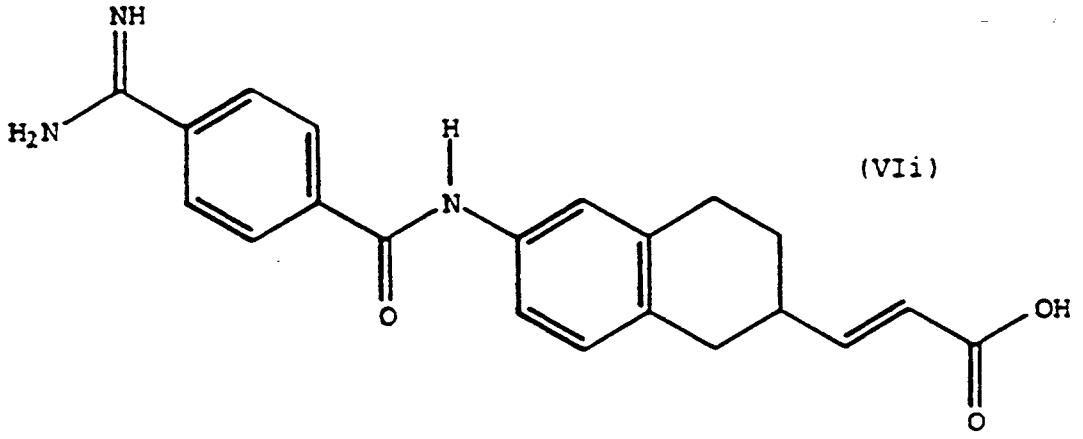
(VIf)



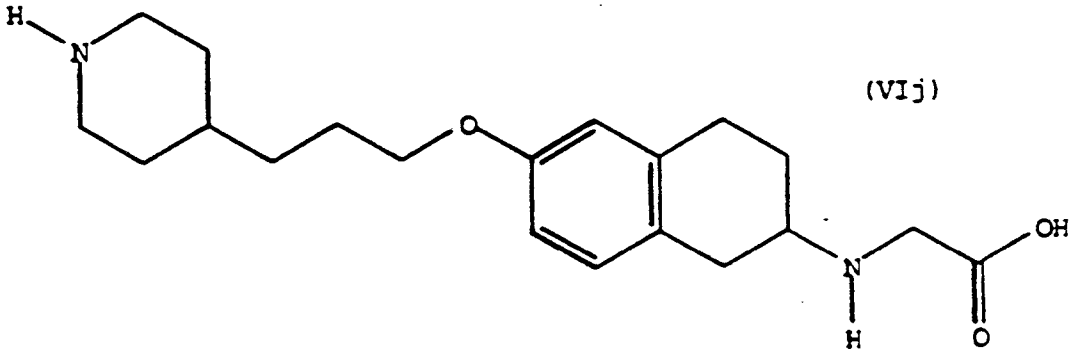
(VIg)



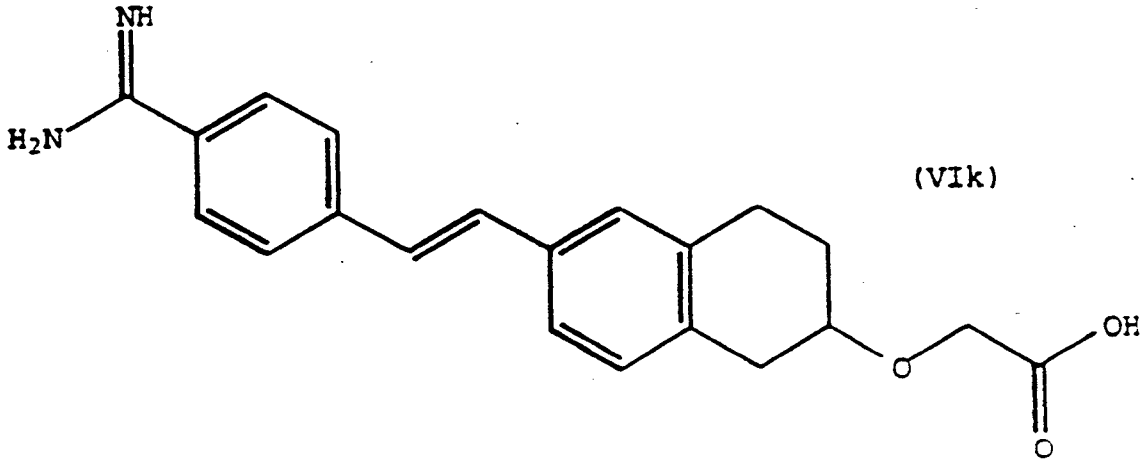
(VIh)



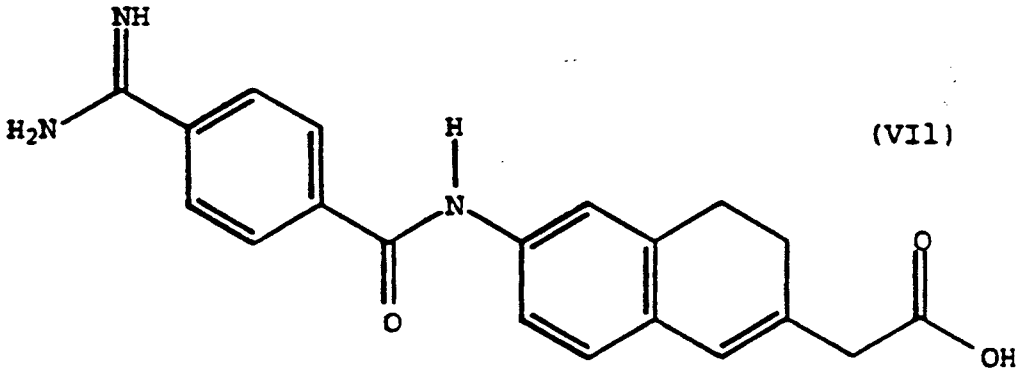
(VIi)



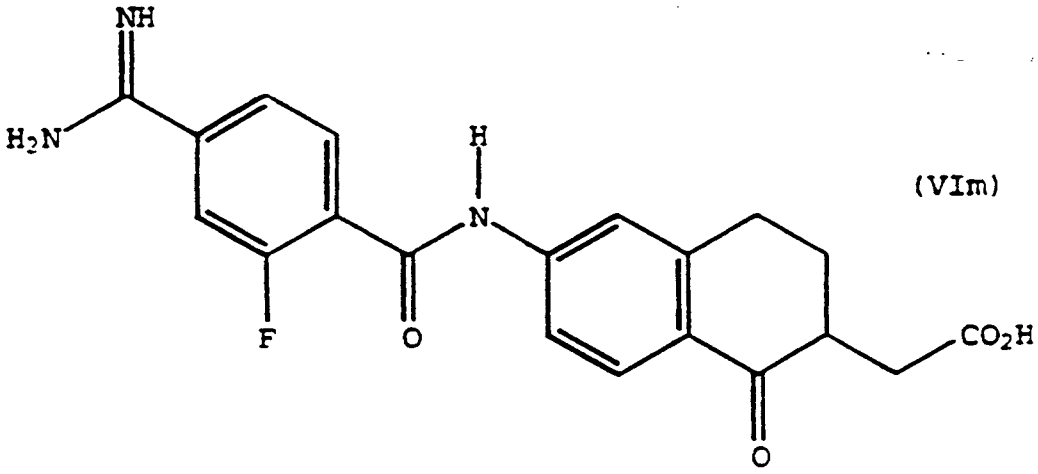
(VIj)



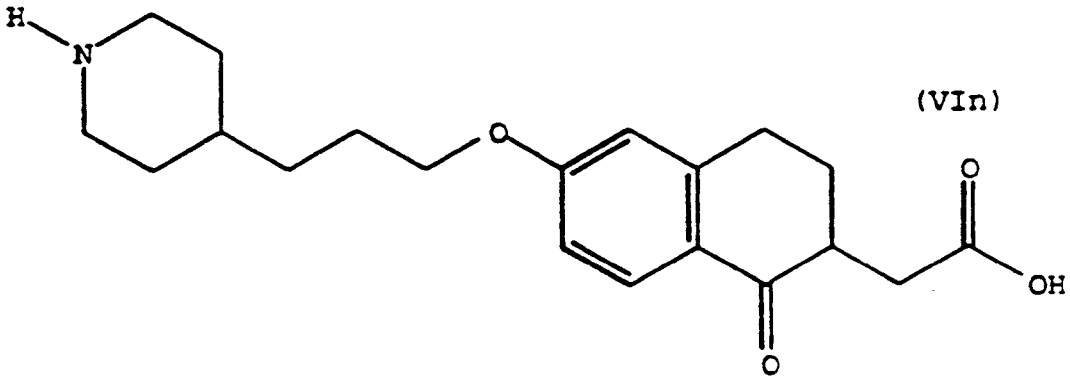
(VIk)



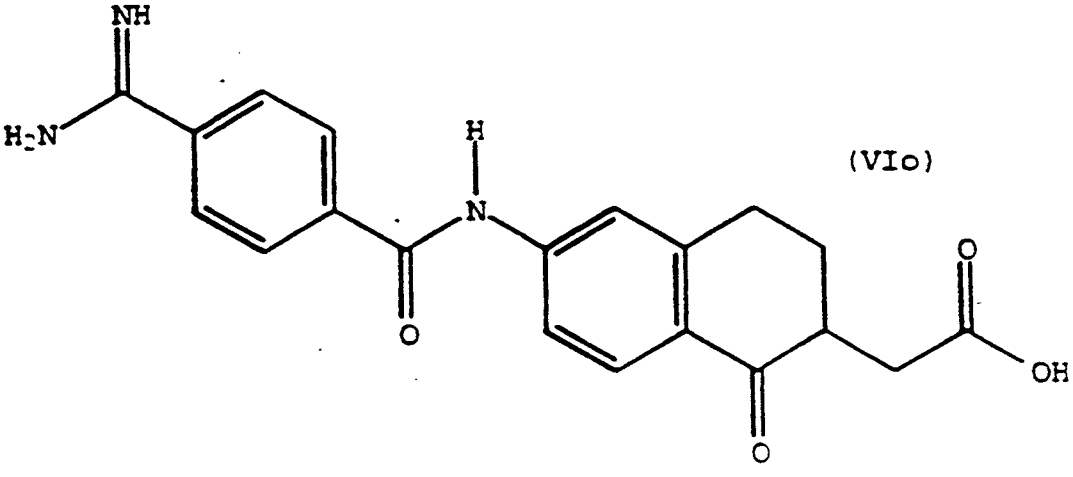
(VIl)



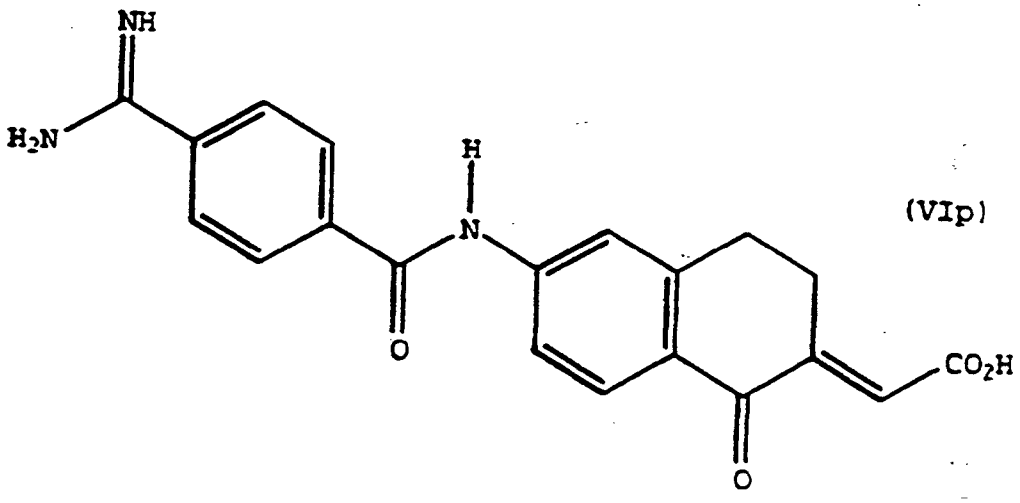
(VIm)



(VIn)



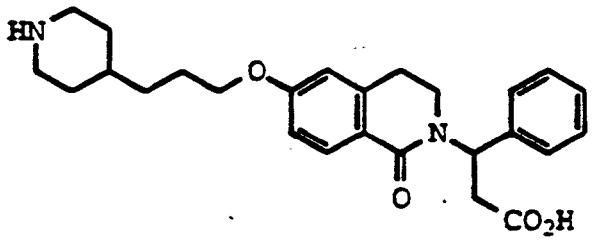
(VIo)



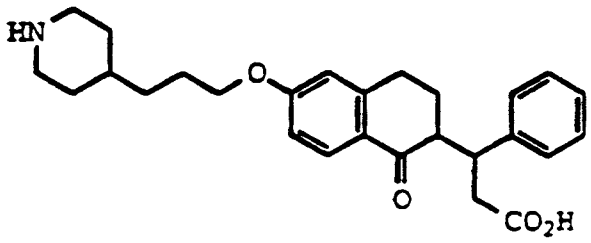
(VIp)

ja yhdisteiden (VI)-(VIp) yhdisteiden seokset.

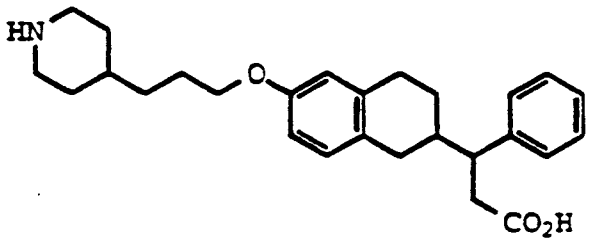
Muita keksinnön edullisia spesifisiä yhdisteitä ovat seuraavilla rakennekaavoilla (L)-(LXIII) esitetyt ja kaikki niiden farmaseuttisesti hyväksyttävät suolat, solvaatit ja lääkkeen esiastejohdannaiset:



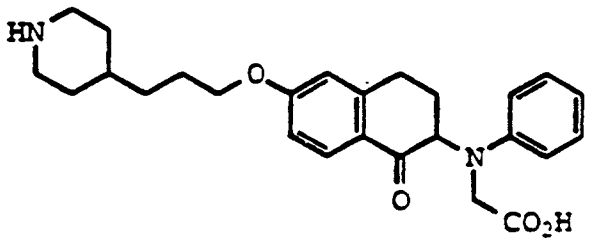
(L)



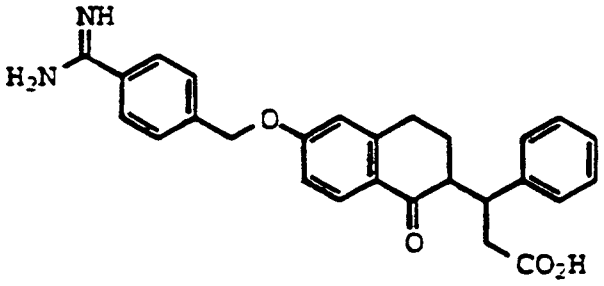
(LI)



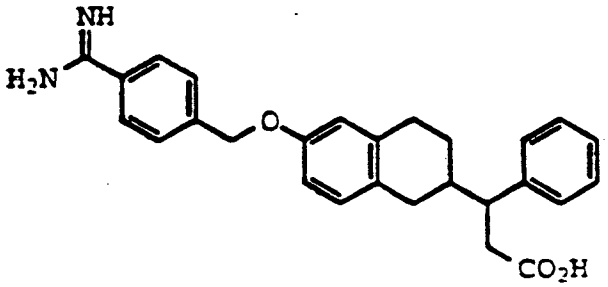
(LII)



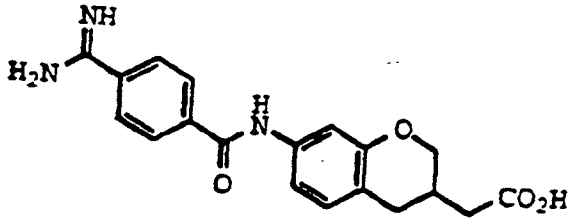
(LIII)



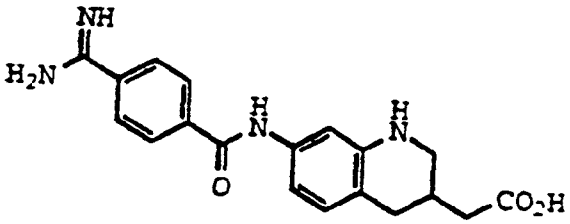
(LIV)



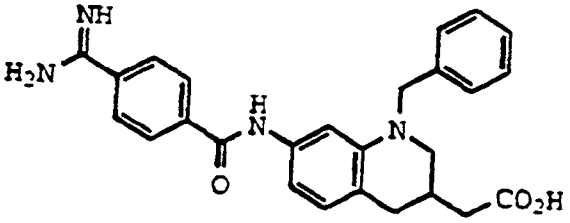
(LV)



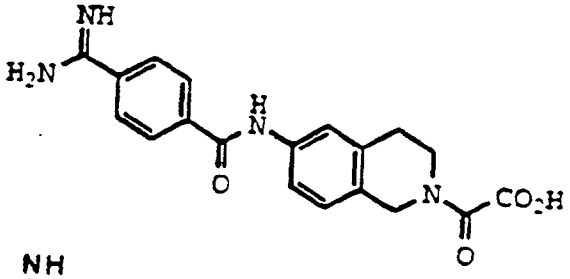
(LVI)



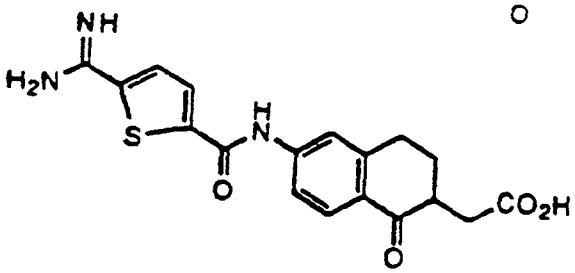
(LVII)



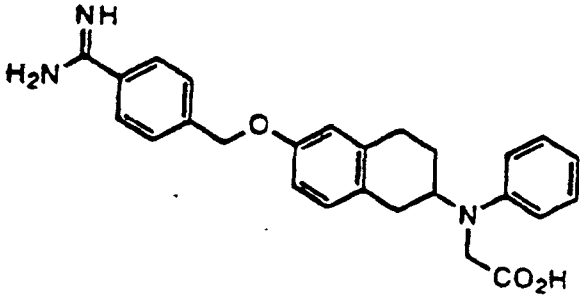
(LVIII)



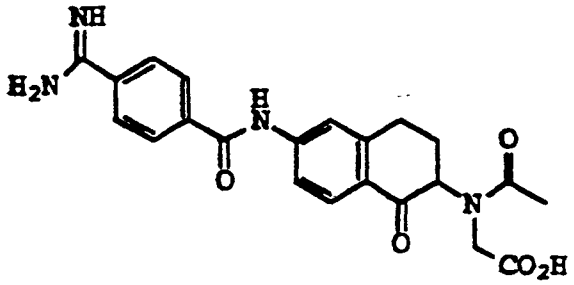
(LIX)



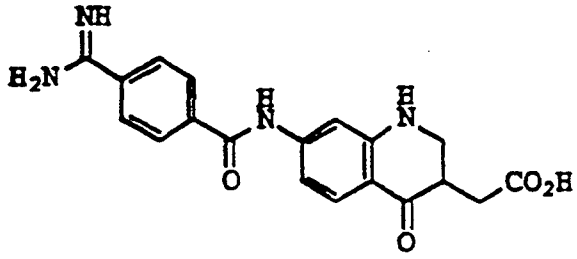
(LX)



(LXI)



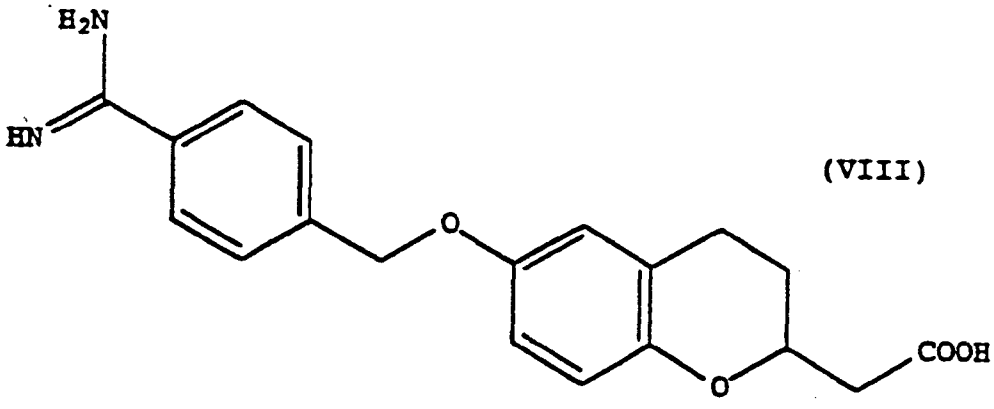
(LXII)



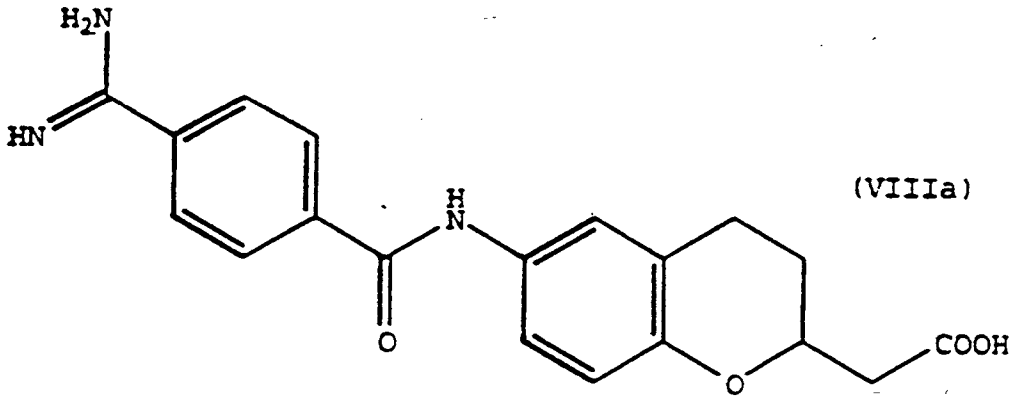
(LXIII)

ja minkä tahansa yhdisteiden (L)-(LXIII) seokset.

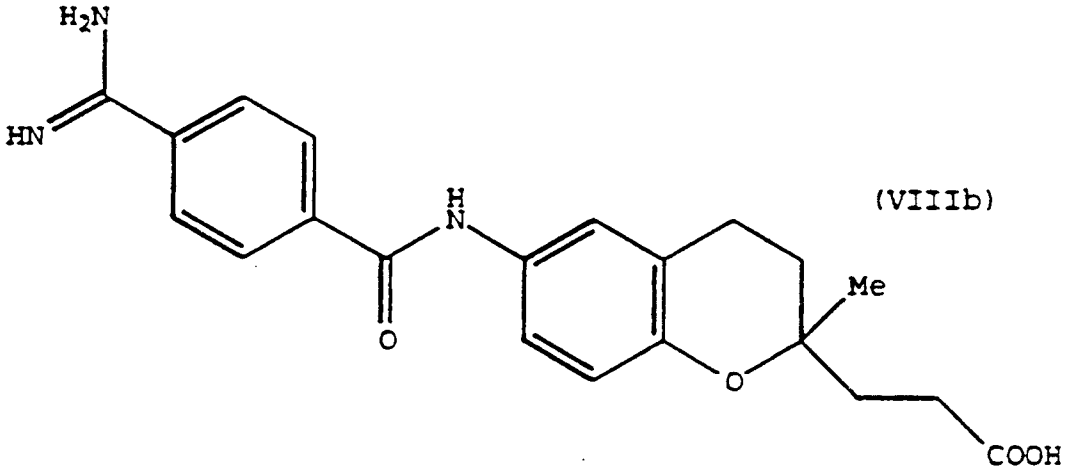
Muita keksinnön erittäin edullisia bentsopyraanityyppisiä spesifisiä yhdisteitä ovat seuraavilla rakennekaavoilla (VIII)-(VIIIi) esitetyt tai niiden farmaseuttisesti hyväksyttävä suola, solvaatti tai lääkkeen esiastejohdannaiset:



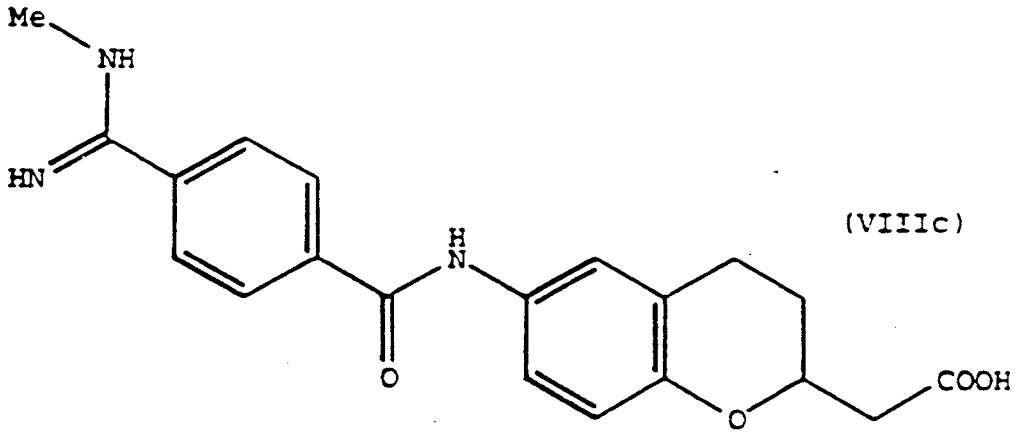
(VIII)



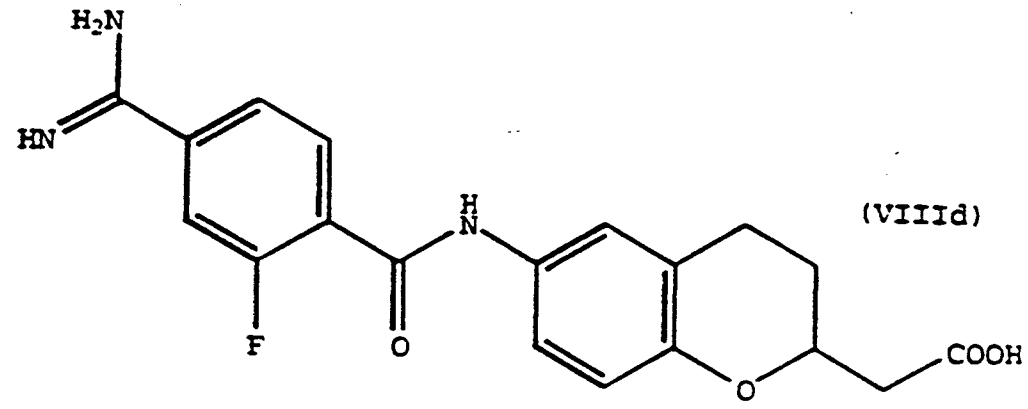
(VIIIa)



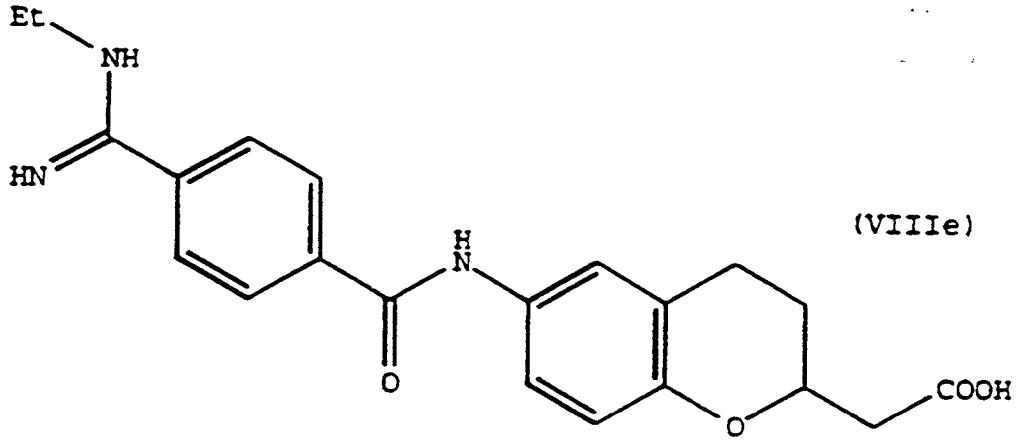
(VIIIb)



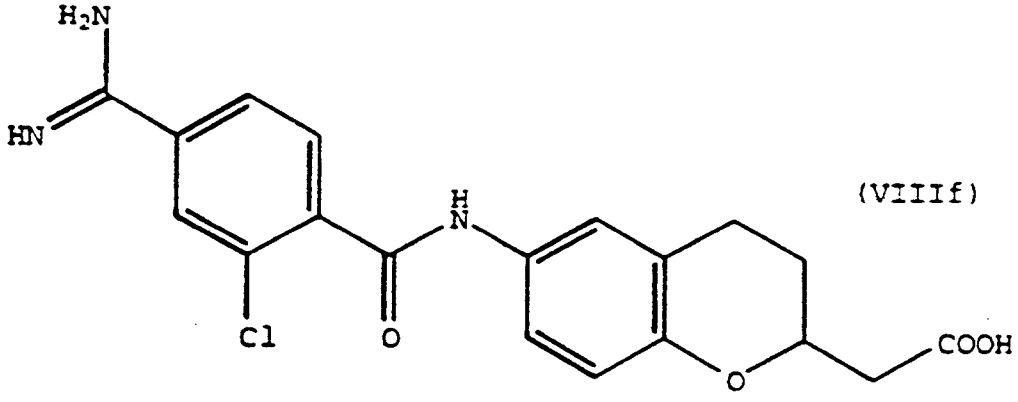
(VIIIc)



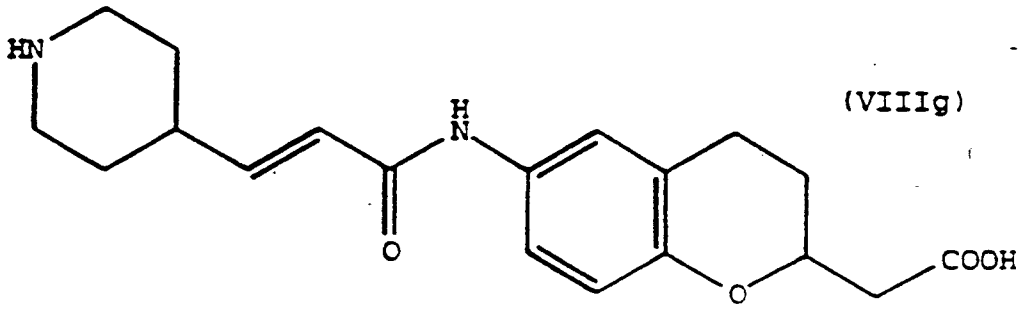
(VIIId)



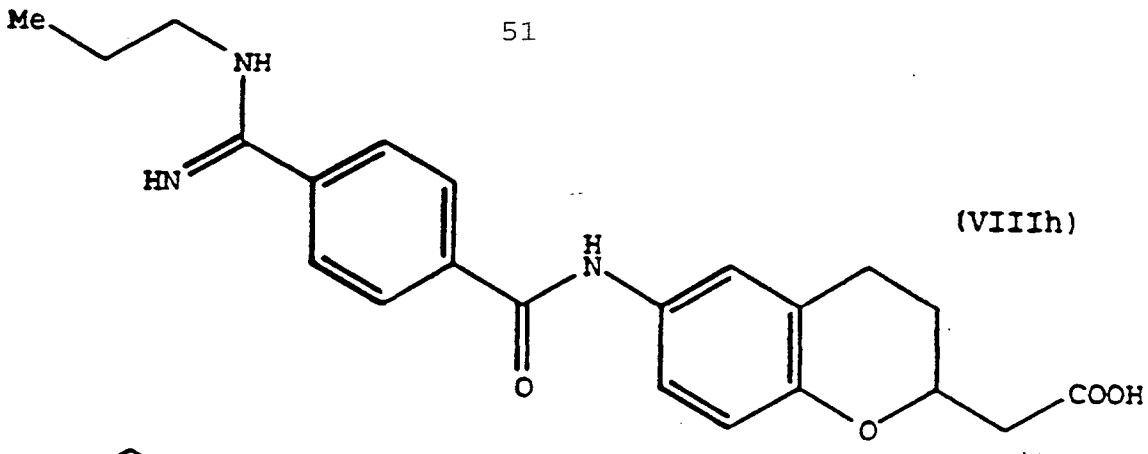
(VIIIe)



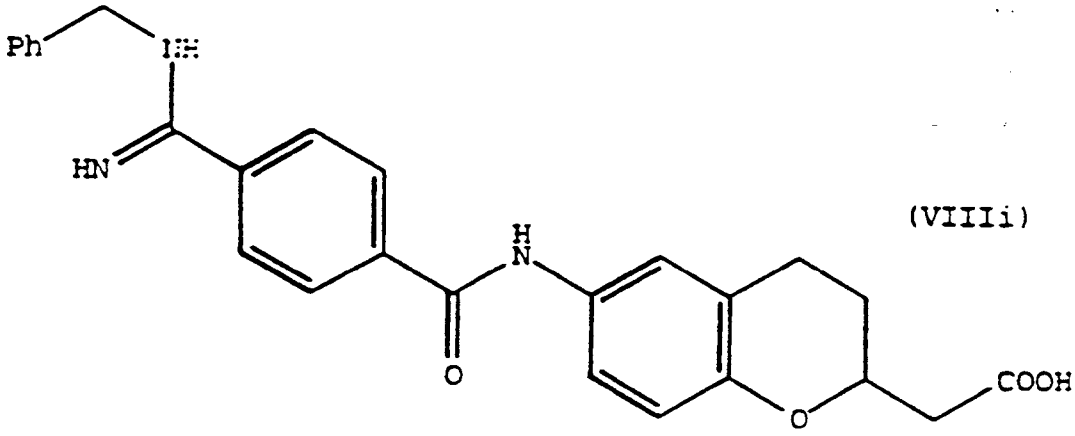
(VIIIf)



(VIIIg)

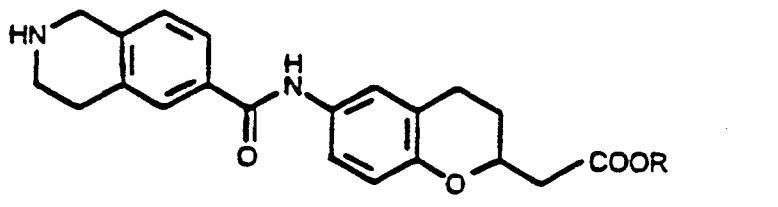


(VIIIh)



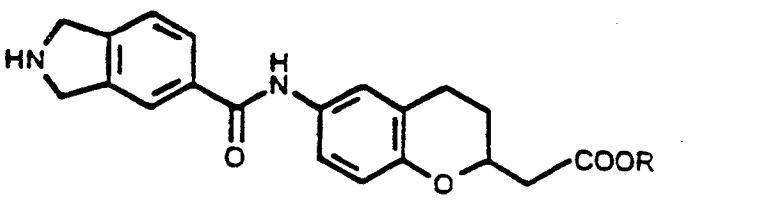
(VIIIi)

Muita keksinnön yhdisteitä, joilla on bisyklinen ydin, jossa A-renkaassa on happiatomi, esittävät seuraavat kaavat (IX)-(IXl) alla:



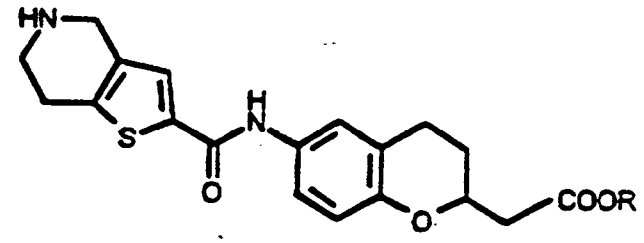
R = H, Et

(IX)



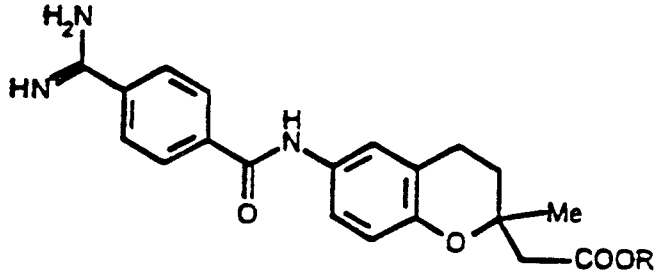
R = H, Et

(IXa)



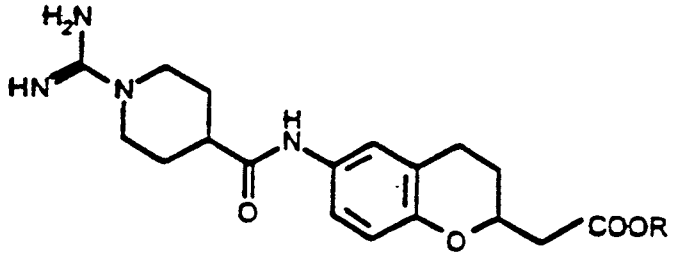
R = H, Et

(IXb)



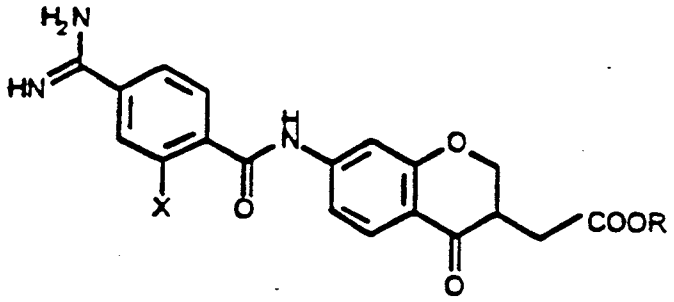
R = H, Et

(IXc)



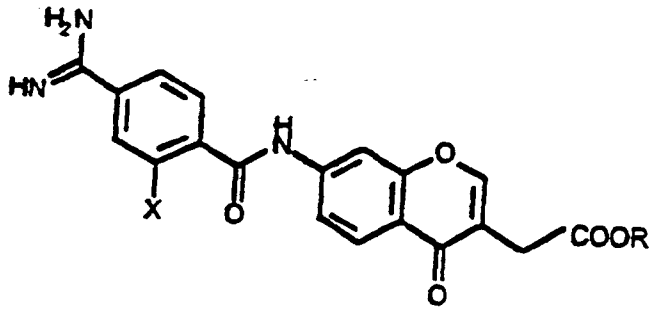
R = H, Et

(IXd)



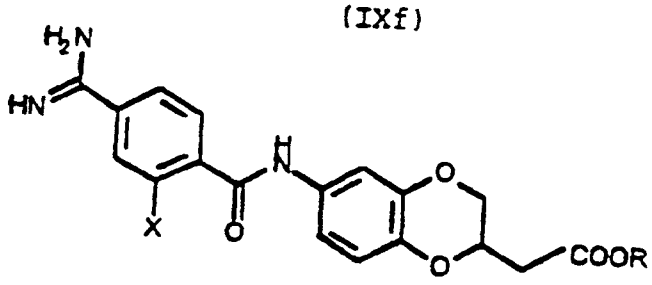
R = H, Et; X = H, F

(IXe)



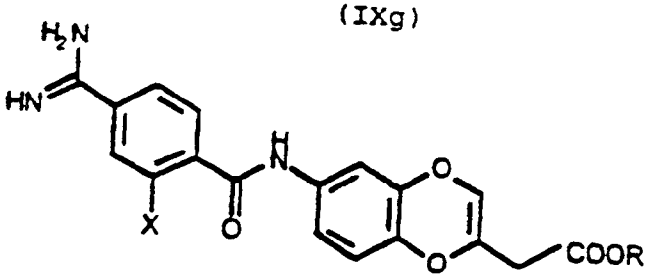
R = H, Et; X = H, F

(IXf)



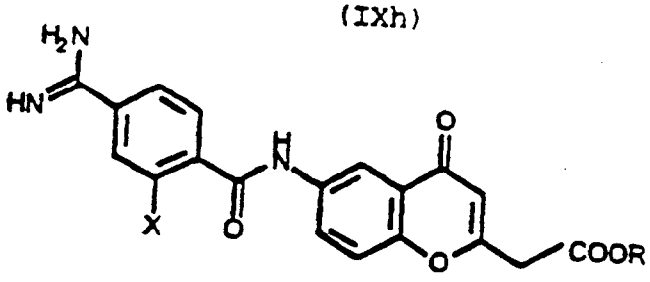
R = H, Et; X = H, F

(IXg)



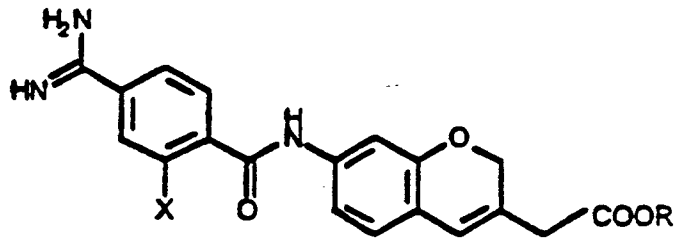
R = H, Et; X = H, F

(IXh)



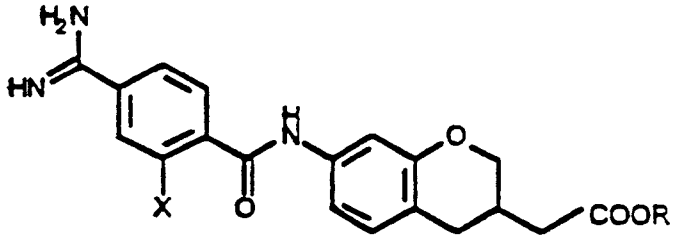
R = H, Et; X = H, F

(IXi)



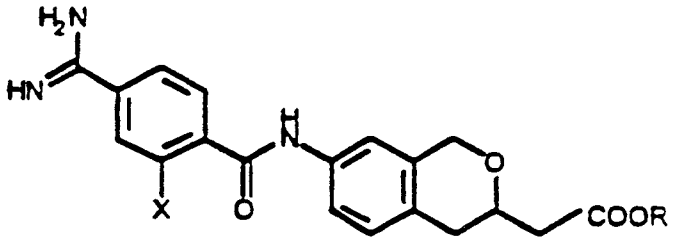
R = H, Et; X = H, F

(IXj)



R = H, Et; X = H, F

(IXk)



R = H, Et; X = H, F

(IXl)

Keksinnön yhdisteillä on ainakin yksi hapan funktionaalinen substituentti (nim. kaavan I R_3) ja sellaisenaan ne ovat kykeneviä muodostamaan suoloja. Edustavia farmaseuttisesti hyväksyttäviä suoloja ovat, mutta ei niihin rajoittuen, alkali- ja maa-alkalimetallien, kuten litiumin, natriumin, kaliumin, kalsiumin, magnesiumin, alumiinin ja vastaavien suolat. Suolat valmistetaan mielellään vapaasta haposta käsittelemällä happoa liuoksessa, jossa on emästä tai viemällä happo anioninvaihtohartsiin suolakiertoon.

Farmaseuttisesti hyväksyttävien suolojen määritelmään sisältyvät suhteellisen myrkyttömät, epäorgaaniset ja orgaaniset emäsadditiosuolat tämän keksinnön yhdisteistä, esimerkiksi ammoniumin, kvaternäärisen ammoniumin ja amiinin vaikutuksella saadut, jotka ovat peräisin riittävän emäksisistä typpipitoisista emäksistä muodostamaan suoloja tämän keksinnön yhdisteiden kanssa (katso esim. S.M. Berge et al., "Pharmaceutical Salts," J. Phar. Sci., 66:1-19 (1977)).

Keksinnön yhdisteiden emäksisen osan (nim. ryhmän Q kaavassa I ja ryhmän Q_1 kaavassa II) voidaan antaa reagoida sopivien orgaanisten tai epäorgaanisten happojen kanssa keksinnön suoloja muodostamaan. Edustavia suoloja ovat ne, jotka on valittu ryhmästä, johon kuuluvat: asetaatti, bentseenisulfonaatti, bentsoaatti, bikarbonaatti, bisulfaatti, bitartraatti, boraatti, kamsylaatti, karbonaatti, kloridi, klavulanaatti, dihydrokloridi, edetaatti, edisylaatti, estolaatti, esylaatti, fumaraatti, gluseptaatti, glukonaatti, glutamaatti, glykollyyliarsanillaatti, heksyyliresorsinaatti, hydrabamiini, hydrobromidi, hydrokloridi, hydroksinaftoaatti, jodidi, isotionaatti, laktaatti, laktobionaatti, lauraatti, malaatti, maleaatti, mandelaatti, mesylaatti, metyylibromidi, metyylinitraatti, metyylisulfaatti, mukaatti, napsylaatti, nitraatti, oleaatti, oksalaatti, palmitaaatti, pantotenaatti, fosfaatti, polygalakturonaatti, salisylaatti, stearaatti, subasetaatti, sukkinaatti, tannaatti, tartraatti, tosylaatti, trifluoriasetaatti, trifluorimetaanisulfonaatti ja valeraatti.

Kaavan (I) yhdisteet voivat myös olla kahtaisionien muodossa, koska ne sisältävät sekä happaman että emäksisen funktionaalisuuden ja pystyvät itseprotonaatioon.

Keksinnön tietyillä yhdisteillä on yksi tai useampi kiraalinen keskus ja näin ollen ne voivat esiintyä optisesti aktiivisina muotoina. Samalla kun yhdisteet sisältävät alkenyyli- tai alkenyleeniryhmän, on olemassa mahdollisuus yhdisteen cis- tai trans-isomeerimuodoista. R- ja S-isomeerit ja niiden seokset, mukaanluettuna raseemiset seokset ja cis- ja trans-

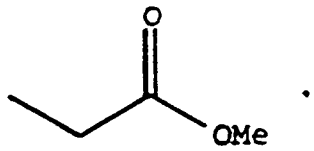
isomeerien seokset, sisältyvät myös tähän keksintöön. Substituenttiryhmässä, kuten alkyyliryhmässä, voi olla mukana asymmetrisiä lisäatomeita. Kaikkien näiden isomeerien sekä niiden seosten on tarkoitettu kuuluvan keksintöön. Jos tarvitaan tiettyä steroisomeeria, se voidaan valmistaa alalla hyvin tunnetuilla menetelmillä käyttäen stereospesifisiä reaktioita käyttäen lähtöaineita, jotka sisältävät asymmetrisiä keskuksia ja ovat jo erottuneet, tai vaihtoehtoisesti menetelmillä, joilla saadaan stereoisomeerien seoksia ja sen jälkeen erottamalla tunnetuilla menetelmillä.

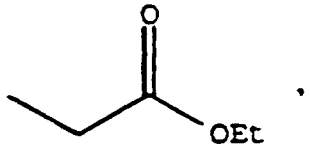
Keksinnön yhdisteiden lääke-esiastejohdannaiset

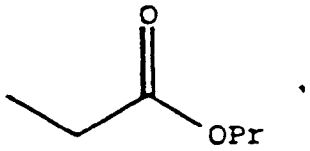
Lääke-esiasteet ovat keksinnön yhdisteiden johdannaisia, joissa on metabolisesti lohkaistavia ryhmiä ja joista tulee solvolyysin avulla tai fysiologisissa olosuhteissa keksinnön yhdisteitä, jotka ovat farmaseuttisesti aktiivisia in vivo. Esimerkiksi tämän keksinnön yhdisteiden esterijohdannaiset ovat usein aktiivisia in vivo mutta eivät in vitro. Muilla tämän keksinnön yhdisteiden johdannaisilla on aktiivisuutta sekä niiden happo- että happojohdannaisen muodossa, mutta happojohdannaismuoto usein tarjoaa etuja, joita ovat liukoisuus, kudosyhteensopivuus tai hidastettu vapautuminen nisäkkään organismiin (katso Bundgard, H., Design of Prodrugs, ss. 7-9, 21-24, Elsevier, Amsterdam 1985). Lääke-esiasteita ovat happojohdannaiset, jotka ovat alan ammatinharjoittajien hyvin tuntemia, kuten esimerkiksi esterit, jotka on valmistettu emohapon reaktiolla sopivan alkoholin kanssa, tai amidit valmistettuina emohappoyhdisteen reaktiolla amiinin kanssa. Yksinkertaiset alifaattiset tai aromaattiset esterit, jotka on saatu tämän keksinnön yhdisteissä riippuvista happamista ryhmistä, ovat edullisia lääke-esiasteita. Joissakin tapauksissa on toivottavaa valmistaa kaksoisesterityyppisiä lääkkeen esiasteita, kuten (asyylioksi)alkyyliesterit tai ((alkoksikarbonyyli)oksi)alkyyliesterit.

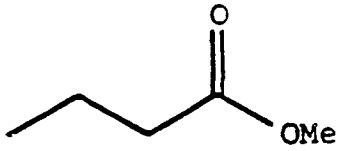
Edullisia ovat C_1-C_8-alkyyli-, C_2-C_8-alkenyyli-, aryyli-, C_7-C_{12}-substituoidut aryyli- ja C_7-C_{12}-aryylialkyyliesterit tämän

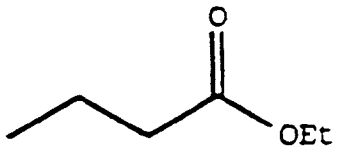
keksinnön yhdisteistä (per kaava I). Erityisen edullisia ovat C_1-C_4-alkyyliesterit, esimerkiksi sellaiset, joissa hapan ryhmä R_3 on esteröity muodostamaan ryhmä, jota esittää joku seuraavista kaavoista:



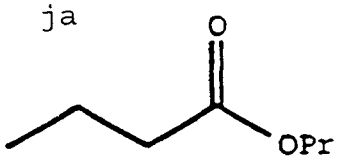




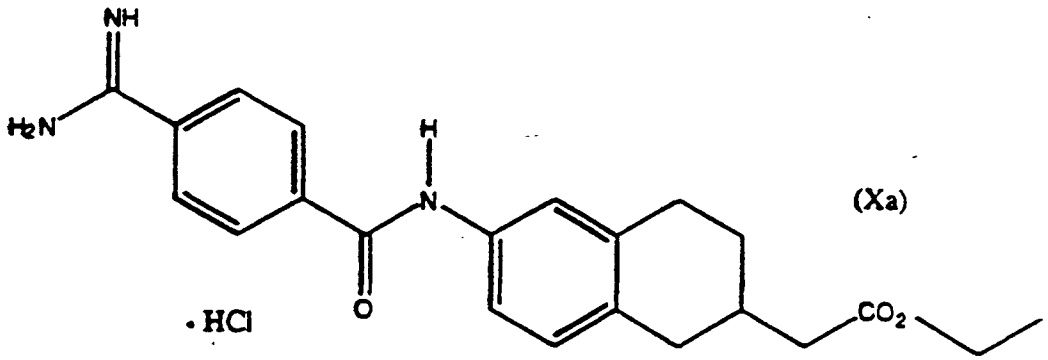




ja

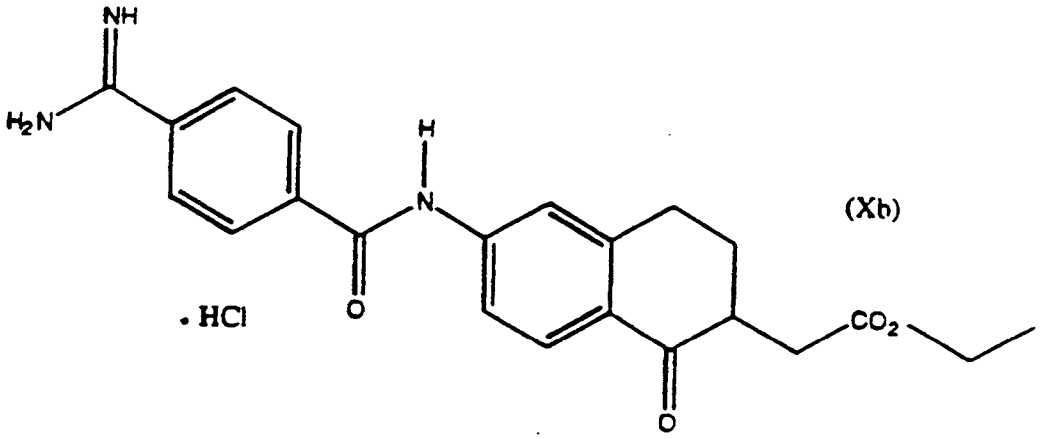


Muita spesifisiä lääke-esiastejohdannaisia, jotka ovat keksinnön yhdisteitä, esittävät alla olevat kaavat (Xa)-(Xb):



(Xa)

ja

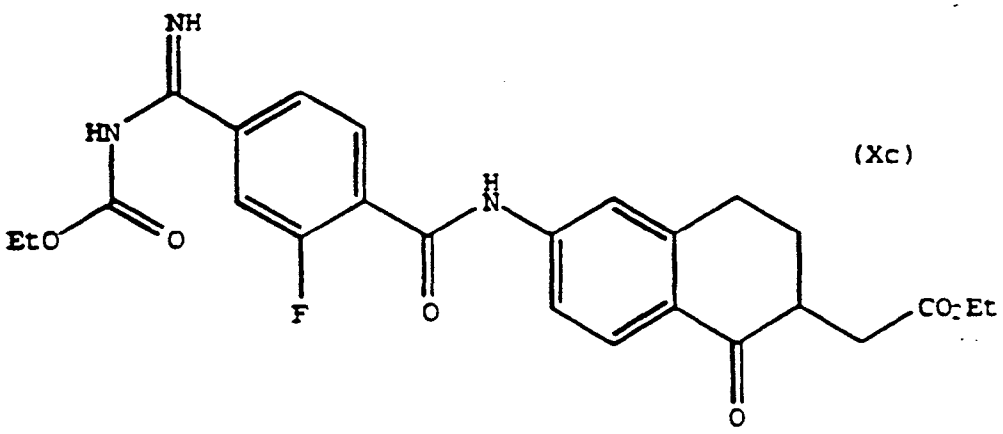


(Xb)

Asyloitujen emäksisten radikaalien, jotka ovat osa keksinnön yhdisteiden emäksisestä ryhmästä, on havaittu merkittävästi parantavan biologista käytettävyyttä. Olematta sidottuja mihinkään toimintateoriaan uskotaan, että emäksisen ryhmän (Q) emäksisyyden vähentäminen tekee tämän keksinnön yhdisteistä vähemmän alttiita "ruokavaikutukselle", toisin sanoen niillä on hyvä käytettävyys annettaessa eläimille paastoamatta.

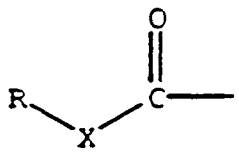
Tämän keksinnön yhdisteet voivat edullisesti olla kaksitahoisia lääke-esiastejohdannaisia. Esimerkiksi happaman ryhmän (R_3) voidaan antaa reagoida esteriä muodostaen ja emäksisen ryhmän Q (tai emäksisen radikaalin Q_1) voidaan lisäksi antaa reagoida muodostaen asyloidun emäksisen johdannaisen. Lisäksi tämän keksinnön yhdisteiden lääke-esiastejohdannaiset voidaan yhdistää tämän keksinnön muiden seikkojen kanssa, joita tässä on esitetty biologisen hyödynnettävyyden parantamiseksi, esimerkiksi fluoriatomien substituutio kaavan (II) yhdisteiden

D-renkaassa. Nämä yhdistetyt seikat tuottavat esimerkiksi kaavalla (Xc) esitetyn yhdisteen:



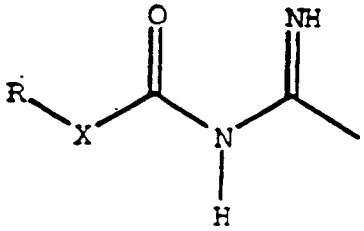
(Xc)

Toinen erittäin edullinen joukko keksinnön lääke-esiasteita ovat ne, jotka syntyvät asyloimalla emäksisiä radikaaleja (esim. Q_1), joita on läsnä keksinnön yhdisteissä. Asyloidun emäksisen radikaalin asyyliosalla on yleiskaava:

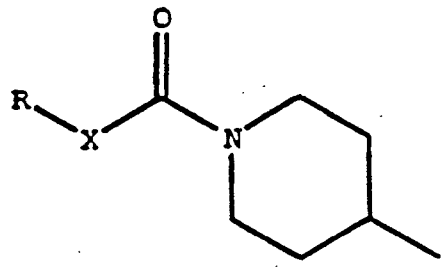


jossa R on C_1-C_8-alkyyli, C_2-C_8-alkenyyli, aryyli, C_7-C_{12}-substituoitu aryyli ja C_7-C_{12}-aryylialkyyli; ja X on sidos, C, O, S tai N. Edullisesti R on C_1-C_4-alkyyli ja X on happi. Keksinnön asyloidut emäksiset radikaalilääke-esiasteet esimerkiksi valmistetaan ja niitä kuvataan kohdissa A, B, C ja D alla:

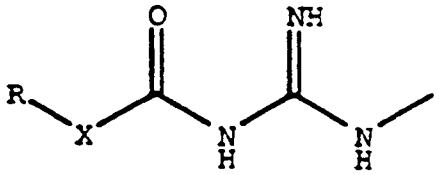
A) amidiinin asylointi synnyttää lääkkeen esiastejohdannaisryhmän:



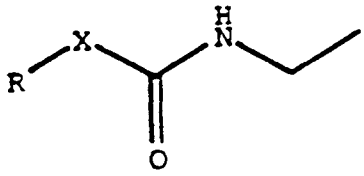
B) syklisen amiinin, kuten piperidiinin, asylointi tuottaa lääkkeen esiasteryhmän:



C) guanidiinin asylointi tuottaa lääkkeen esiasteryhmän:

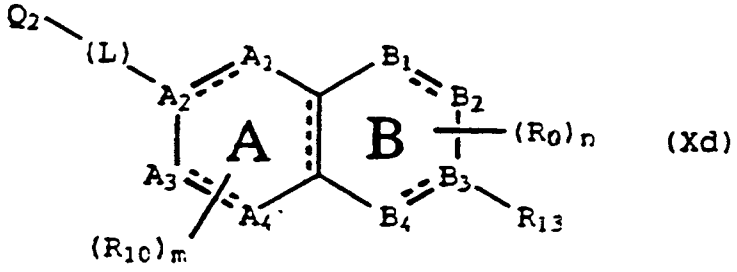


D) primäärisen amiinin asylointi tuottaa lääkkeen esiasteryhmän:



joissa ylläolevissa kohdissa A, B, C ja D on R kuten edellä määriteltiin emäksisen ryhmän asyloidulle osalle.

Tämän keksinnön terapeuttiset yhdisteet sisältävät lääke-esiastejohdannaiset bisyklisistä yhdisteistä, joissa ydin on muodostunut kahdesta kondensoituneesta kuusijäsenisestä renkaasta A ja B, ja joita esittää kaava (Xd):



(Xd)

jossa;

A_1, A_3, A_4 on toisistaan riippumatta valittu hiilestä, hapesta, rikistä ja typestä;

A_2 on toisista riippumatta valittu hiilestä tai typestä, sillä edellytyksellä että A_2:ssa on tyydyttymätön sidos, jos A_2 on N ja sillä edellytyksellä että ainakin kaksi ryhmästä A_1, A_2, A_3 ja A_4 on hiiliä;

B_1, B_2, B_4 on toisistaan riippumatta valittu hiilestä, hapesta, rikistä ja typestä;

B_3 on toisista riippumatta valittu hiilestä tai typestä, sillä edellytyksellä että B_3:ssa on tyydyttymätön sidos, jos B_2 on N ja sillä edellytyksellä että ainakin kaksi ryhmästä B_1, B_2, B_3 ja B_4 on hiiliä;

n on luku 2-6;

R_0:t ovat samoja tai erilaisia ja ne on toisistaan riippumatta valittu vedystä, alkyylistä, halogeenisubstituoidusta alkyylistä, alkenyylistä, alkynyylistä, sykloalkyylistä, aryylistä, aryylialkyylistä, hydroksista, alkoksista, aralkoksista, aminosta, substituoidusta aminosta, karbamoyylistä, karboksista, asyylistä, syaanista, halogeenista, nitrosta, sulfosta, =O:sta tai =S:stä; sillä edellytyksellä, että jos R_0 on =O tai =S, vain yksi ryhmästä B_1, B_2, B_3 ja B_4 voi olla typpi;

m on luku 2-6;

R_{10}:t ovat samoja tai erilaisia ja ne on toisistaan riippumatta valittu vedystä, alkyylistä, halogeenisubstituoidusta alkyylistä, alkenyylistä, alkynyylistä, sykloalkyylistä, aryylistä, aryylialkyylistä, hydroksista, alkoksista, aralkoksista, karboksista, asyylistä, syaanista, halogeenista, nitros-

ta, sulfosta, =O:sta tai =S:stä; sillä edellytyksellä, että vain yksi R_{10} voi olla =O tai =S;

sitova ryhmä -(L)- on sidos tai kahdenarvoinen substituoitu tai substituoimaton ketju, jossa on 1-10 atomia, jotka on valittu ryhmästä, johon kuuluvat hiili, typpi, rikki ja happi; ja

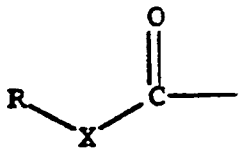
Q_2 on valittu (i) emäksisestä ryhmästä, tai (ii) emäksisestä ryhmästä, joka sisältää asyloidun emäksisen radikaalin;

R_{13} on valittu (i) happamasta ryhmästä, joka sisältää happaman radikaalin, tai (ii) happamasta ryhmästä, joka sisältää happaman radikaalin esterijohdannaisen;

sillä edellytyksellä, että Q_2 on emäksinen ryhmä, joka sisältää asyloidun emäksisen radikaalin, tai R_{13} on hapan ryhmä, joka sisältää happaman radikaalin esterijohdannaisen.

Edullinen muoto lääke-esiastejohdannaisesta on kaavan (Xd) mukainen yhdiste, jossa on kaksitahoinen esilääkefunktionaalisuus, toisin sanoen, jossa Q_2 on emäksinen ryhmä, joka sisältää asyloidun emäksisen radikaalin ja R_{13} on hapan ryhmä, joka sisältää happaman radikaalin esterijohdannaisen.

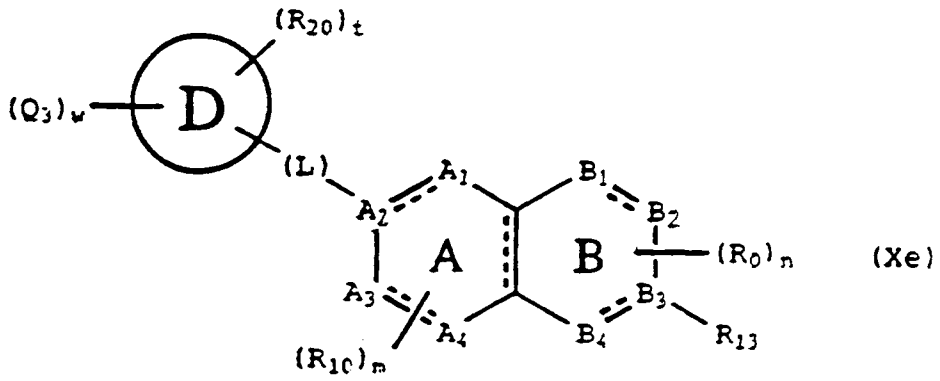
Toinen edullinen muoto lääkkeen esiastejohdannaisesta on kaavan (Xd) mukainen yhdiste, jossa asyloidun emäksisen radikaalin asyloidulla osalla on yleiskaava:



jossa R on C_1-C_8-alkyyli, C_2-C_8-alkenyyli, aryyli, C_7-C_{12}-substituoitu aryyli ja C_7-C_{12}-aryylialkyyli; ja X on sidos, C, O, S tai N. Edullisesti R on C_1-C_4-alkyyli ja X on happi.

Ryhmä Q_2 voi sisältää kaksi osaa, nimittäin (i) yksi tai useampi radikaali valittuna emäksisistä radikaaleista tai asyloiduista emäksisistä radikaaleista, joista jokaista merkitään "Q_3":lla, ja (ii) syklinen ryhmä D (joka edellä määriteltiin kaavalle Iw).

Tämän keksinnön lääke-esiastejohdannaisten yleinen kaava on bisyklinen yhdiste, jossa on kahdesta kondensoituneesta kuusijäsenisestä renkaasta, A:sta ja B:stä, muodostunut ydin, jota esittää kaava (Xe), tai sen farmaseuttisesti hyväksyttävästä suolasta, solvaatista tai lääke-esiastejohdannaisesta:



(Xe)

jossa;

A_1, A_3, A_4 on toisistaan riippumatta valittu hiilestä, hapesta, rikistä ja typestä;

A_2 on toisista riippumatta valittu hiilestä tai typestä, sillä edellytyksellä että A_2:ssa on tyydyttymätön sidos, jos A_2 on N ja sillä edellytyksellä että ainakin kaksi ryhmästä A_1, A_2, A_3 ja A_4 on hiiliä;

B_1, B_2, B_4 on toisistaan riippumatta valittu hiilestä, hapesta, rikistä ja typestä;

B_3 on toisista riippumatta valittu hiilestä tai typestä, sillä edellytyksellä että B_3:ssa on tyydyttymätön sidos, jos B_2 on N ja sillä edellytyksellä että ainakin kaksi ryhmästä B_1, B_2, B_3 ja B_4 on hiiliä;

n on luku 0-6;

R_0:t ovat samoja tai erilaisia ja ne on toisistaan riippumatta valittu vedystä, alkyylistä, halogeenisubstituoidusta alkyylistä, alkenyylistä, alkynyylistä, sykloalkyylistä, aryylistä, aryylialkyylistä, hydroksista, alkoksista, aralkoksista, aminosta, substituoidusta aminosta, karbamoyylistä, karboksista, asyylistä, syaanista, halogeenista, nitrosta, sulfosta, =O:sta tai =S:stä; sillä edellytyksellä, että jos R_0 on =O tai =S, vain yksi ryhmästä B_1, B_2, B_3 ja B_4 voi olla typpi;

m on luku 0-6;

R_{10}:t ovat samoja tai erilaisia ja ne on toisistaan riippumatta valittu vedystä, alkyylistä, halogeenisubstituoidusta alkyylistä, alkenyylistä, alkynyylistä, sykloalkyylistä, aryylistä, aryylialkyylistä, hydroksista, alkoksista, aralkoksista, karboksista, asyylistä, syaanista, halogeenista, nitrosta, sulfosta, =O:sta tai =S:stä; sillä edellytyksellä, että vain yksi R_{10} voi olla =O tai =S;

t on luku 0-3;

R_{20}:t ovat samoja tai erilaisia ja ovat toisistaan riippumatta valittu vedystä, halogeenista, alkyylistä, halogeenisubstituoidusta alkyylistä, alkenyylistä, alkynyylistä, sykloalkyylistä, aryylistä, aryylialkyylistä, hydroksista, alkoksista, aralkoksista, karboksista, asyylistä, syaanista, halogeenista, nitrosta, sulfosta;

sitova ryhmä -(L)- on sidos tai kahdenarvoinen substituoitu tai substituoimaton ketju, jossa on 1-10 atomia, jotka on

valittu ryhmästä, johon kuuluvat hiili, typpi, rikki ja happi;

D on 5-8 rengasatomista muodostunut rengas ja renkaan atomit on toisistaan riippumatta valittu hiilestä, typestä, hapesta tai rikistä; sillä edellytyksellä, että ainakin kaksi renkaan D atomia on hiiliä;

w on luku 1-3;

Q_3 on valittu (i) emäksisestä radikaalista, tai (ii) asyloidusta emäksisestä radikaalista;

R_{13} on valittu (i) happamasta ryhmästä, joka sisältää happaman radikaalin, tai (ii) happamasta ryhmästä, joka sisältää happaman radikaalin esterijohdannaisen;

sillä edellytyksellä, että Q_3 on asyloitu emäksinen radikaali, tai R_{13} on hapan ryhmä, joka sisältää happaman radikaalin esterijohdannaisen.

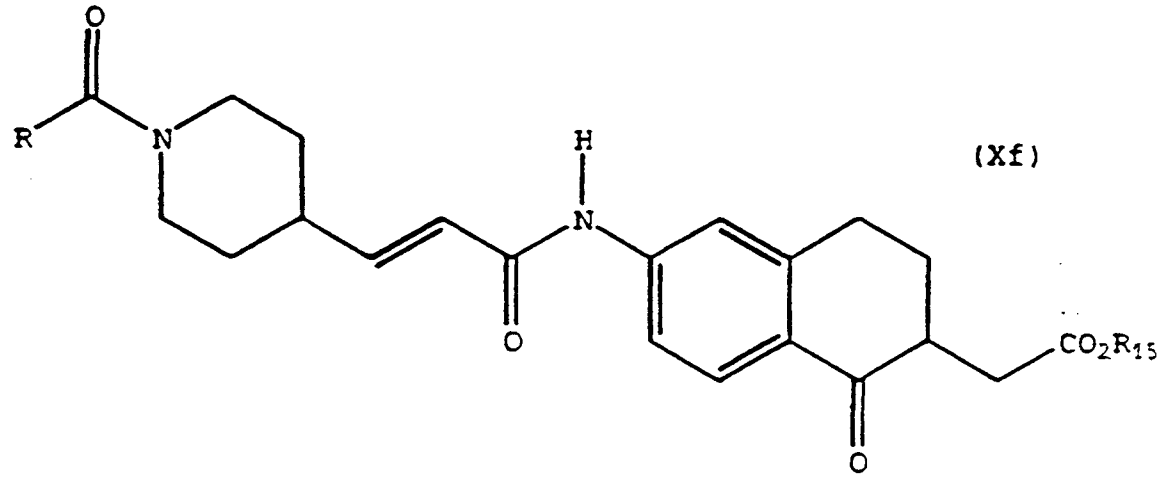
Luku w on edullisesti 1.

Kaavassa (Xe) on edullista, että R_{20} on kloori ja/tai fluori ja t on 1 tai 2. Myös edullisia ovat kaavan (Xe) yhdisteet, joissa Q_3 on asyloitu emäksinen radikaali ja R_{13} on hapan ryhmä, joka sisältää happaman radikaalin esterijohdannaisen.

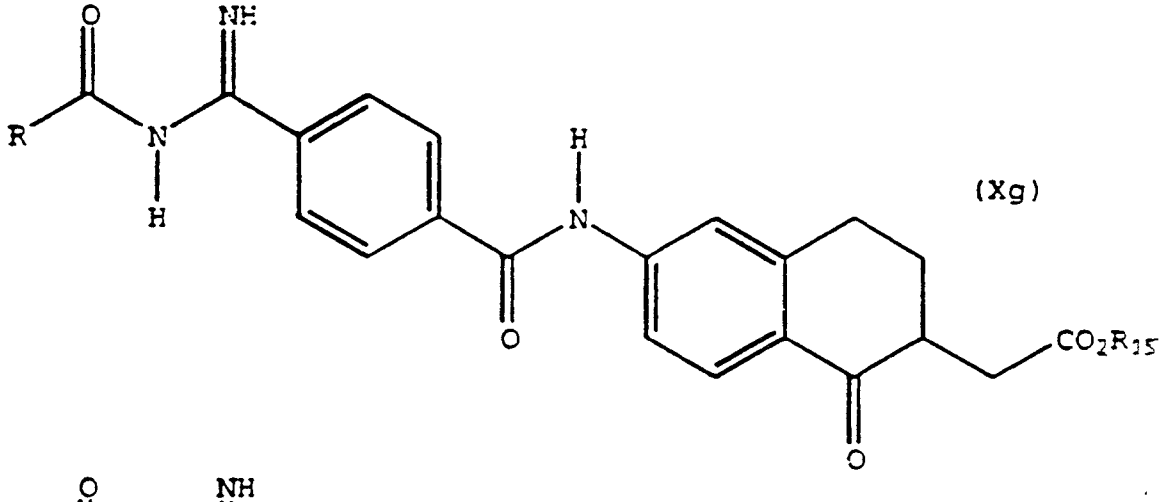
Edullisimpia asyloituja emäksisiä ryhmiä ovat amidiini-, piperidiini- tai guanidiiniemäsradikaalien karbamiinihappoesterit. Amidiiniradikaalien karbamaattihapon C_1-C_4-alkyylieste-rit ovat ehdottomasti kaikkein edullisimpia.

Keksinnön karbamaattiesterilääke-esiastejohdannaiset voidaan valmistaa menetelmällä, joka on esitetty kaaviolla 27.

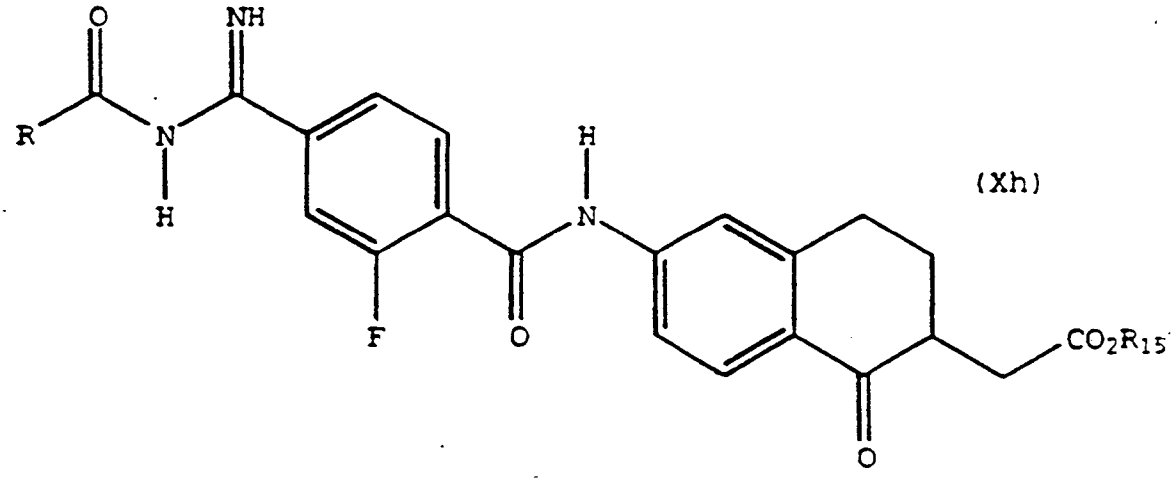
Keksinnön yhdisteiden edullisilla lääke-esiastejohdannaisilla, joilla on erilaisia tässä osassa esitettyjä ominaisuuksia, on alla esitetyt kaavat (Xf)-(Xr):



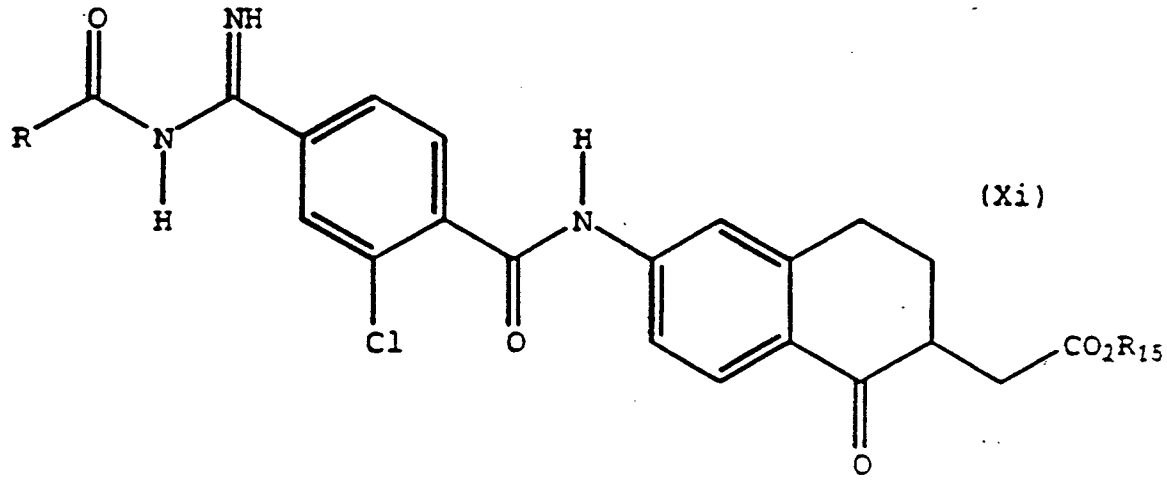
(Xf)



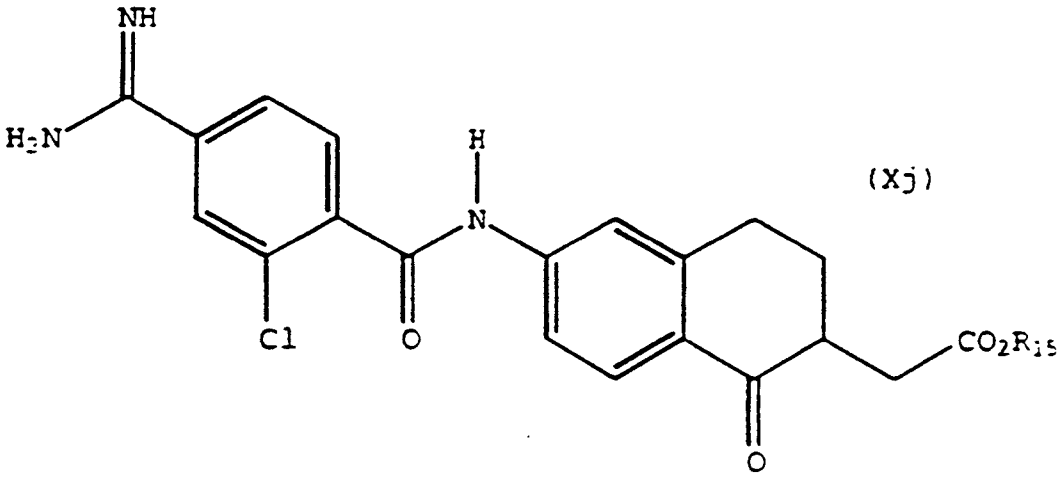
(Xg)



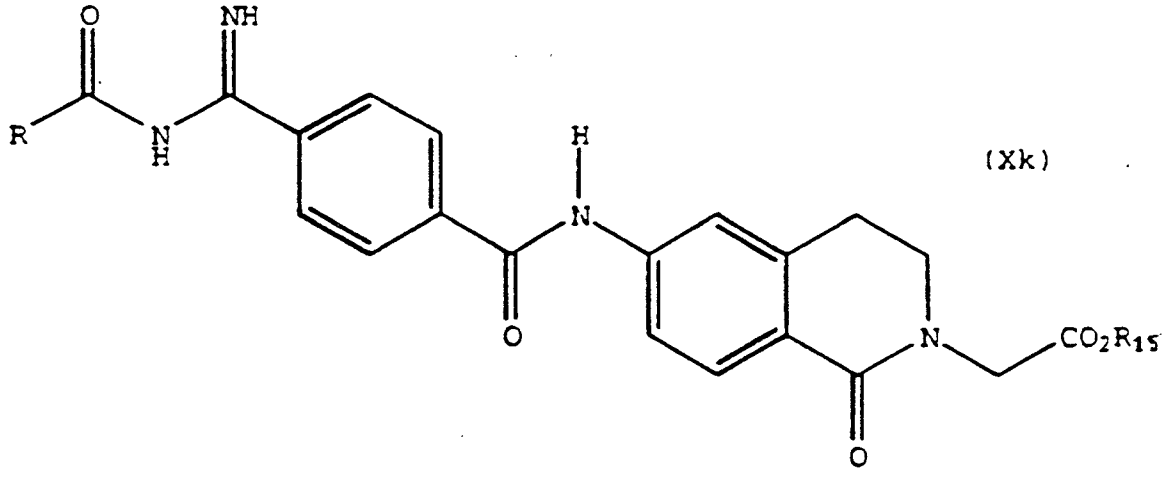
(Xh)



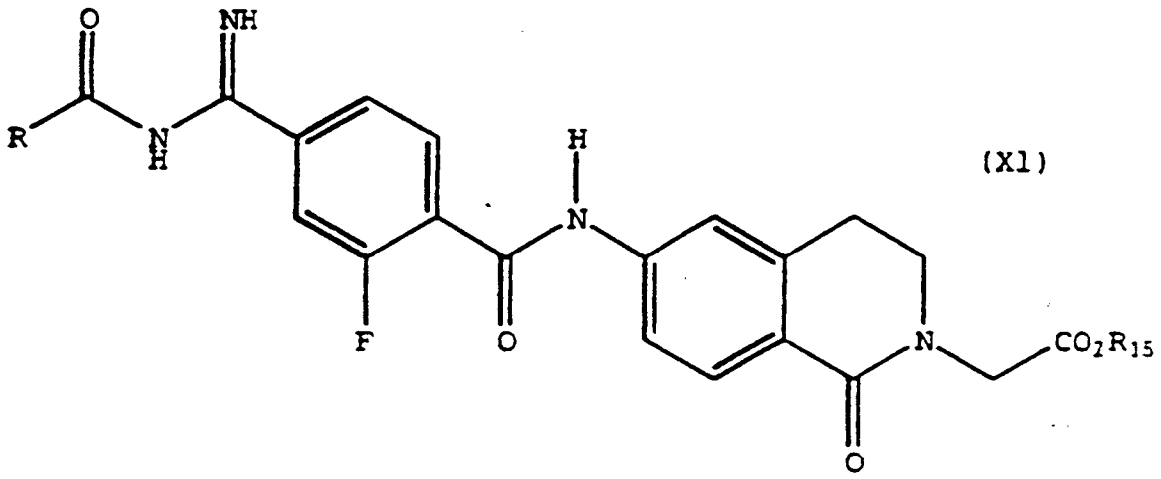
(Xi)



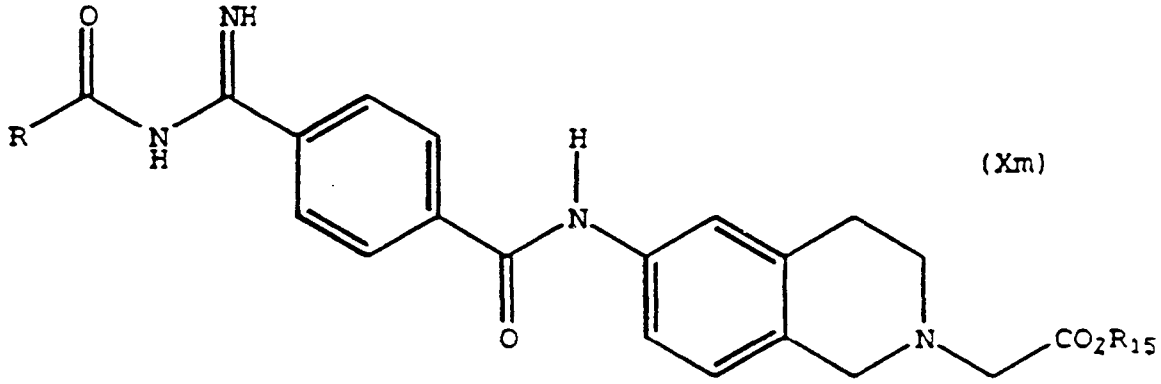
(Xj)



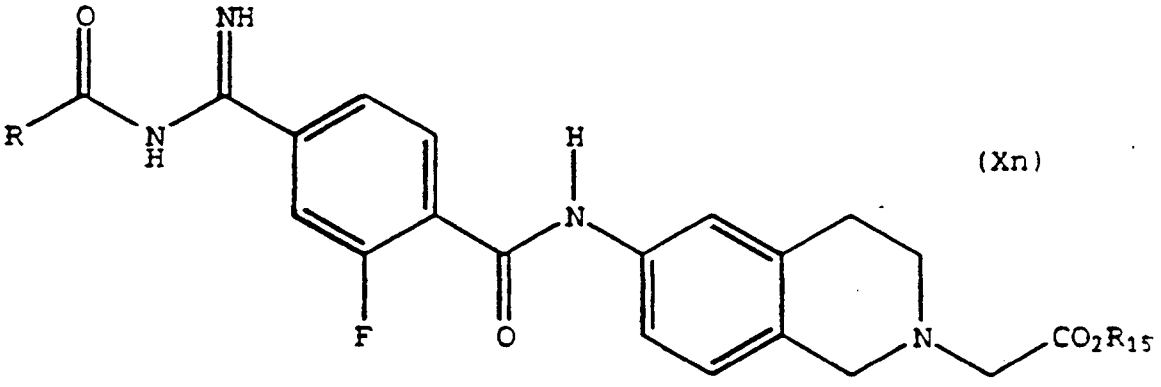
(Xk)



(Xl)

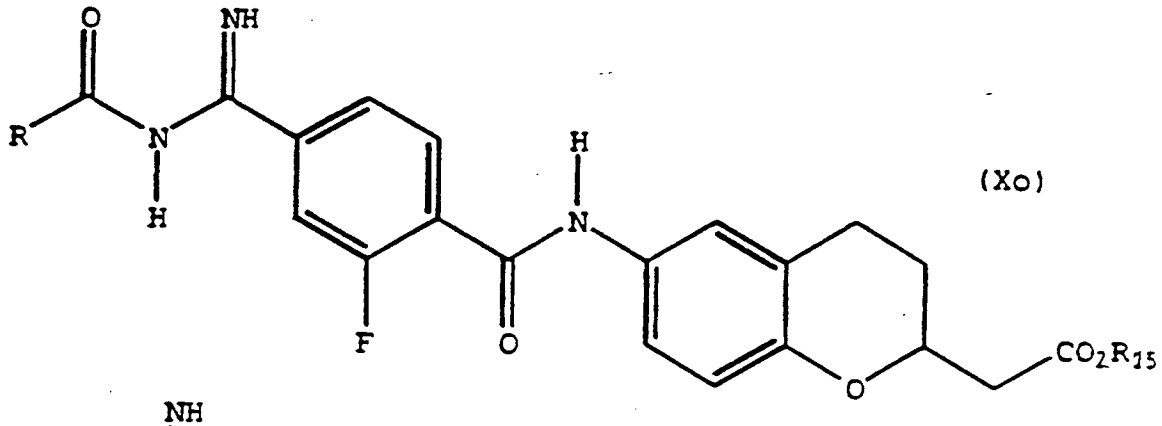


(Xm)

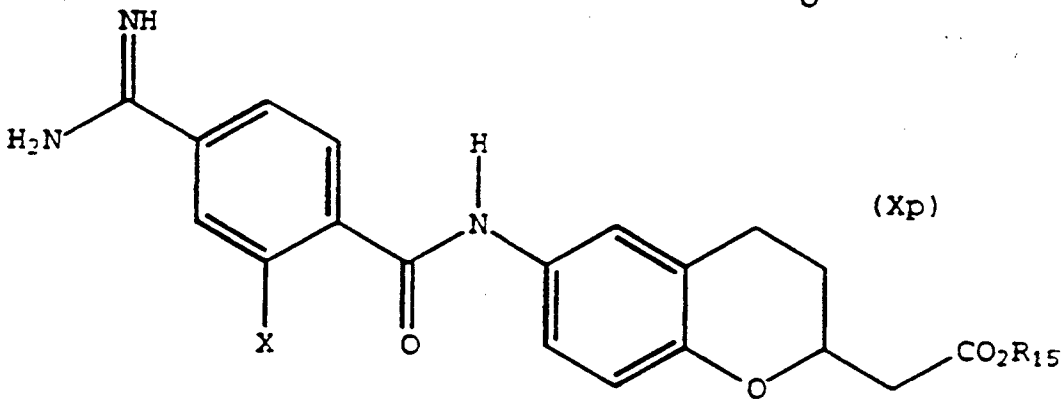


(Xn)

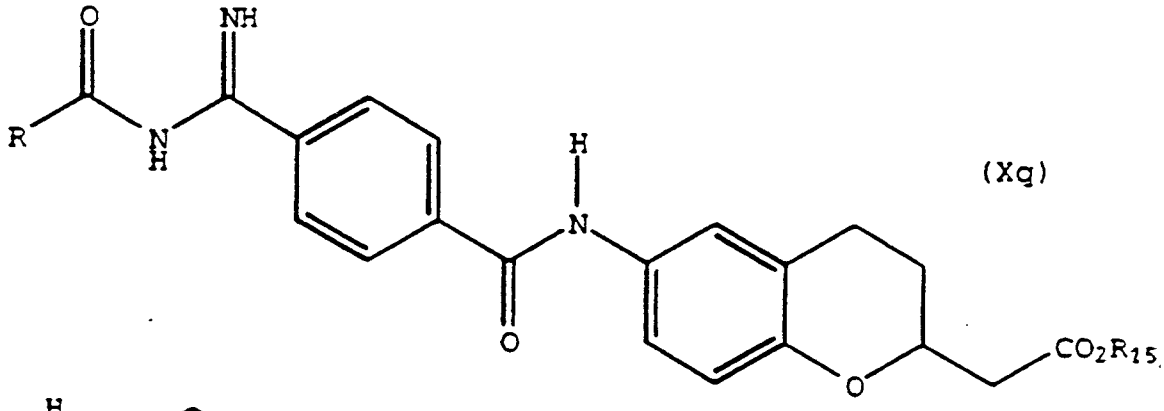
jossa R = -H, -OMe, -OEt, -OPr, C1-C4-alkyyli; R15 = Me, Et, Pr; ja



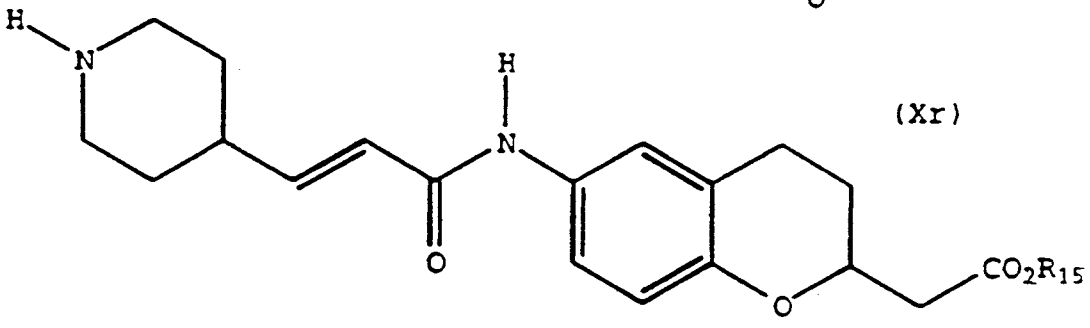
(Xo)



(Xp)



(Xq)



(Xr)

joissa R = -H, -OMe, -OEt, -OPr,

X = -Cl, -F, -H,

R_{15} = Me, Et, Pr.

Menetelmä keksinnön yhdisteiden valmistamiseksi

Jäljempänä esitettyjä yleisiä synteesikaavioita 1-33 käytetään tämän keksinnön yhdisteiden valmistamiseen.

Synteesikaavioissa ja esimerkeissä on käytetty seuraavia lyhennyksiä:

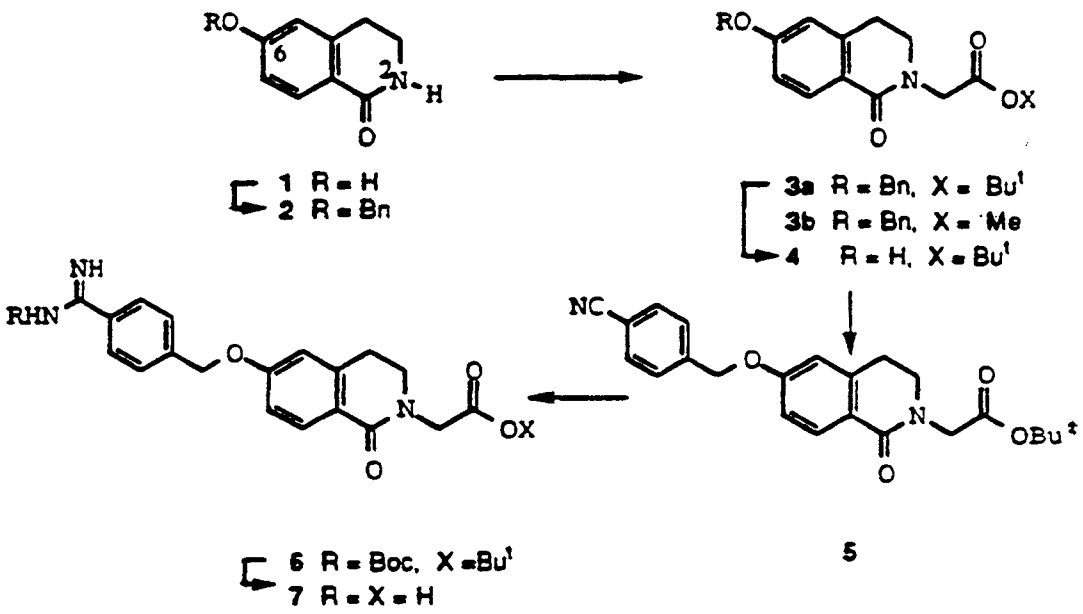
TBAF	tetrabutyyliammoniumfluoridi
Tf	(triflaatti)trifluorimetaanisulfonaatti
Boc	tertiäärinen butoksikarbonyyli
Bn	bentsyyli
Bu^t	tertiäärinen butyyli
DMF	dimetyyliformamidi
TFA	trifluorietikkahappo
Cbz	bentsyylioksikarbonyyli
EDCI	1-(3-dimetyyliaminopropyyli)-3-etyylikarbodi-imidi
DMAP	dimetyyliaminopyridiini
LHMDS	litiumheksametyylidisilatsaani
THF	tetrahydrofuraani
DIBAH	di-isobutyylialumiinihydridi
Boc_2O	di-tert.butyylidikarbonaatti
HMDS	heksametyylidisilatsaani
TSOH	p-tolueenisulfonihappo
MCPBA	meta-klooriperoksibentsoehappo
NMO	4-metyylimorfoliini-N-oksidi
TFAA	trifluorietikkahappoanhydridi
TBSCL	tert.butyylidimetyylisilyylikloridi
TMEDA	N,N,N',N'-tetrametyylietyleenidiamiini
LDA	litiumdi-isopropyyliamidi

Yleiset kommentit:

Reaktiokaavioissa kuvatut reaktiot suoritetaan käyttäen kemiallisia standardimenetelmiä, joita on kuvattu ja referoitu standardikirjoissa. Lähtöaineet ovat kaupallisesti saatavia reagensseja ja reaktiot suoritetaan standardikäyttöisillä laboratoriolasitavaroilla reaktio-olosuhteissa, joissa

käytetään standardilämpötilaa ja -painetta, paitsi milloin muuta on esitetty.

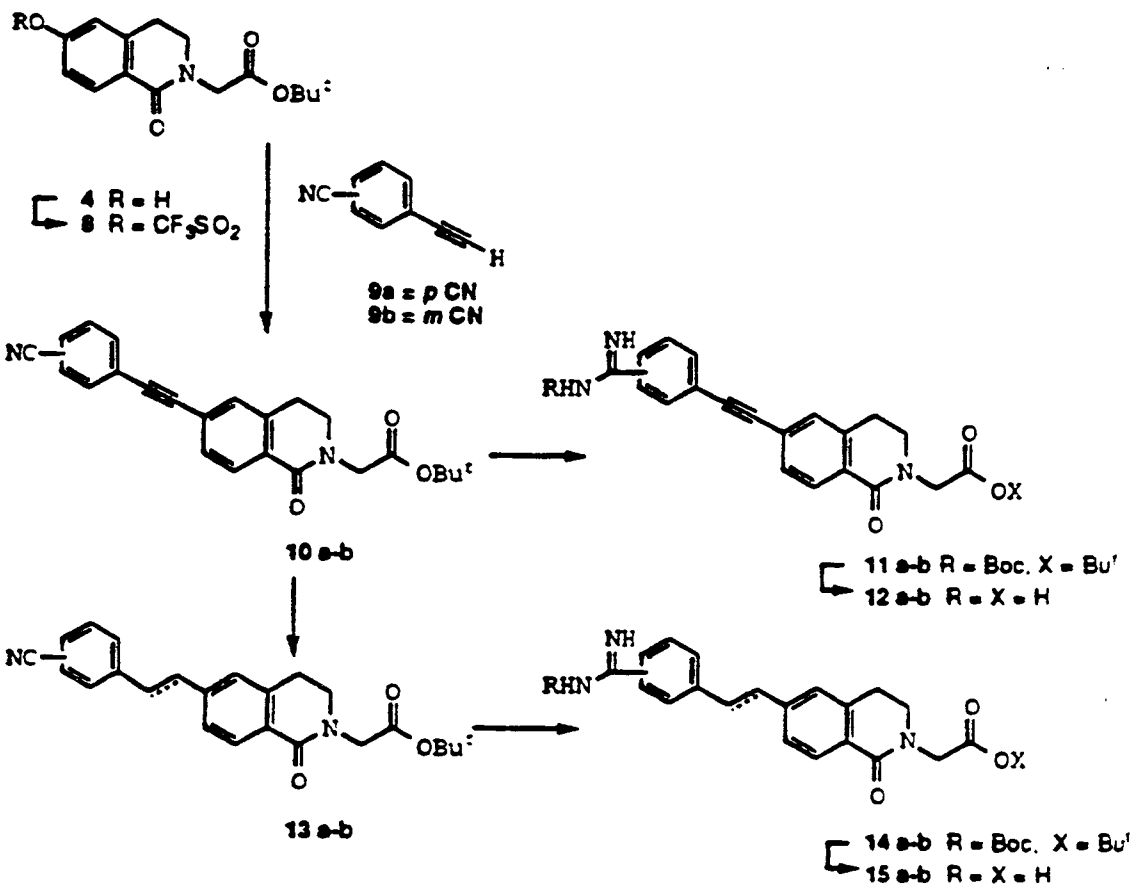
Kaavio 1



Kaaviossa 1 esitetään menetelmä 2,6-disubstituoitujen isokinolonien valmistamiseksi, joissa on eetterisidottu arginiini-isosteeri C_6:ssa ja etikkahappojäännös kohdassa 2. Kaavion 1 ensimmäisessä vaiheessa isokinoloni (1) reagoi bentsyylibromidin kanssa kaliumkarbonaatin läsnäollessa palautusjäähdytetyssä asetonissa, jolloin syntyy bentsyylisuojattu fenoli (2). Tämä yhdiste reagoi natriumhydridin kanssa ja alkyloidaan sitten typessä joko alfa-bromitert.-butyyliasetaatilla tai alfa-bromimetyyliasetaatilla, jolloin saadaan 2-substituoitu isokinoloni (3a) (6-bentsyylioksi-3,4-dihydro-1-okso-2(1H)isokinolonietikkahappo-1,1-dimetyylietyyliesteri) tai (3b). C_6-bentsyyliryhmä poistetaan myöhemmin vedyllä ja palladiumilla ja sen jälkeinen 6-hydroksiryhmän alkylointi suoritetaan K_2CO_3:lla ja alkyylibromidilla, jolloin saadaan

disubstituoitu isokinoloni (5). Yhdiste (5) muutetaan sitten Boc-suojatuksi amidiiniksi (6) käyttäen sarjaa reaktioita, nimittäin (i) annetaan nitriilin reagoida H_2S:n kanssa, (ii) alkyloimalla välituotetioamidi metyylijodidilla, (iii) antamalla välituotetioimidaatin reagoida ammoniumasetaatin kanssa, ja (iv) sen jälkeen Boc-suojaamalla muodostunut amidiini yhdisteen (6) saamiseksi. Yhdisteestä (6) poistetaan suojaus puhtaalla TFA:lla, jolloin saadaan (7) TFA-suolana.

Kaavio 2

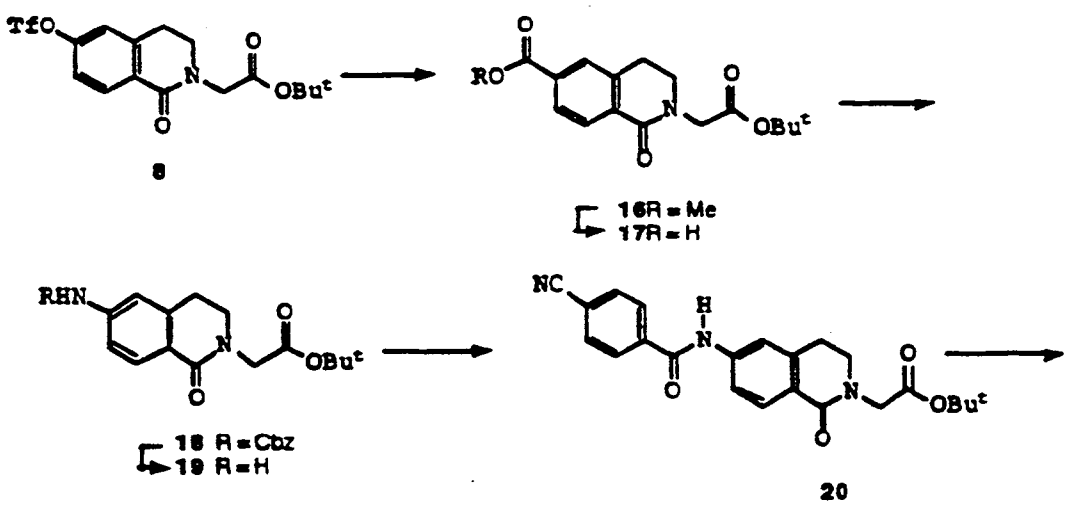


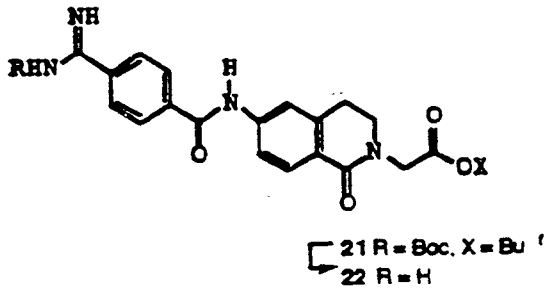
---- on valinnainen tyydyttymättömyys

Kaavio 2 kuvaa synteesimenetelmää, joka sopii antamaan hiilisubstituution kohdassa C_6 bisyklisessä ytimessä. tässä kaaviossa yhdiste (4) (6-hydroksi-3,4-dihydro-1-okso-2(1H)-isokinolonietikkahappo-1,1-dimetyylietyyliesteri) kaaviosta

1 muutetaan triflaatiksi (8) käyttäen trifliinianhydridiä ja pyridiiniä. Yhdisteen annetaan sitten reagoida asetyleeniyhdisteen (9a) tai (9b) kanssa palladiumin läsnäollessa, jolloin syntyy asetyleenisidottu bentsonitriili (10a) tai (10b). Yhdiste (10a) tai (10b) muutetaan jälleen samalla menetelmäjoukolla, jota käytetään yhdisteen (5) (6-[(4-syaanifenyyli)metoksi]-3,4-dihydro-1-okso-2(1H)-isokinoloni-etikkahappo-1,1-dimetyylietyyliesteri) muuttamiseksi yhdisteeksi (6) (6-[[4-(1,1-dimetyylietoksikarbonyyliaminoiminometyyli)fenyyli]metoksi]-3,4-dihydro-1-okso-2(1H)-isokinoloni-etikkahappo-1,1-dimetyylietyyliesteri), jolloin saadaan amidiinituote (11a) tai (11b). Yhdisteistä (11a) tai (11b) voidaan myös poistaa suojaus taas TFA:lla, jolloin syntyy yhdiste (12a) tai (12b). Vaihtoehtoisesti välituote (10a) tai (10b) voidaan joko osittain tai kokonaan hydrata kaaviossa esitetyllä tavalla, jolloin syntyy alkyleeni- tai alkenyleenisidottu yhdiste (13a) tai (13b). Yhdiste (13a) tai (13b) muutetaan sitten jälleen nitriiliä käyttäen amidiinikonversioksi, kuten aikaisemmin kuvattiin (kaavio 1, vaiheet 5>6), jolloin syntyy yhdiste (14a) tai (14b), josta sen jälkeen poistetaan suojaus TFA:lla ja saadaan yhdiste (15a) tai (15b).

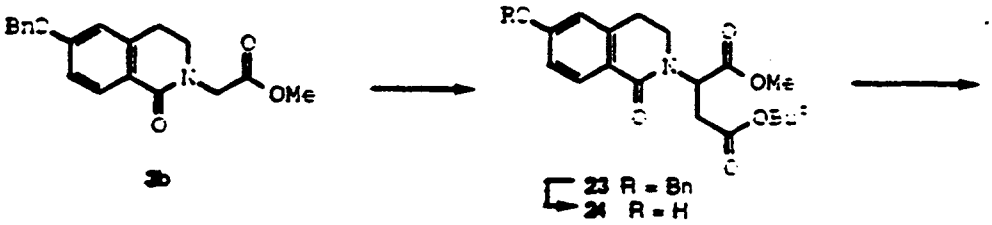
Kaavio 3

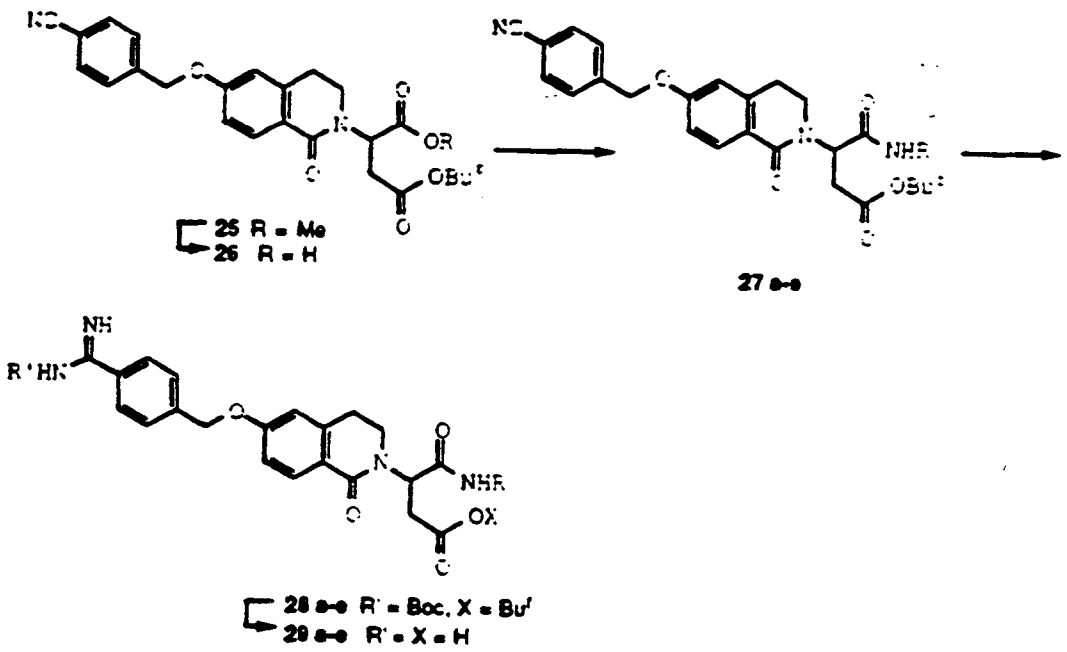




Kaavio 3 kuvaa isokinolonien valmistusta, jotka sisältävät typpisubstituution kohdassa C_6. Tämä kaavio aloitetaan triflaatilla (8), jonka valmistus kuvattiin edellä kaaviossa 2. Triflaatti muutetaan aryyliesteriksi (16) käyttäen palladiumia, hiilimonoksidia ja metanolia. Esteri (16) saippuoidaan sitten litiumhydroksidilla vesipitoisessa THF:ssä. Vapaalle hapolle (7) suoritetaan sitten Curtiuksen uudelleenjärjestäminen (nim. isosyanaatin muodostaminen hajottamalla termaalisesti asyyliatsideja). Tarvittu asyyliatsidi muodostetaan trifenyylifosforyyliatsidilla ja pyrolysoidaan in situ, jolloin saadaan isosyanaatti, joka sitten erotetaan bentsyylialkoholilla, jolloin saadaan Cbz-suojattu aniliini (18). CBz-aniliini (18) muutetaan sitten vapaaksi amiiniksi (19) katalyyttisesti hydraamalla. Amiini (19) asyloidaan sitten parasyaanibentsoehapolla EDCI:n ja DMAP:n läsnäollessa, jolloin syntyy amidisidottu yhdiste (20). Yhdiste (20) muutetaan sitten Boc-suojatuksi amidiinikdi (21) jälleen käyttäen kaavion 1 olosuhteita, ja tästä yhdisteestä poistetaan sitten suojaus TFA:lla, jolloin saadaan yhdiste (22).

Kaavio 4



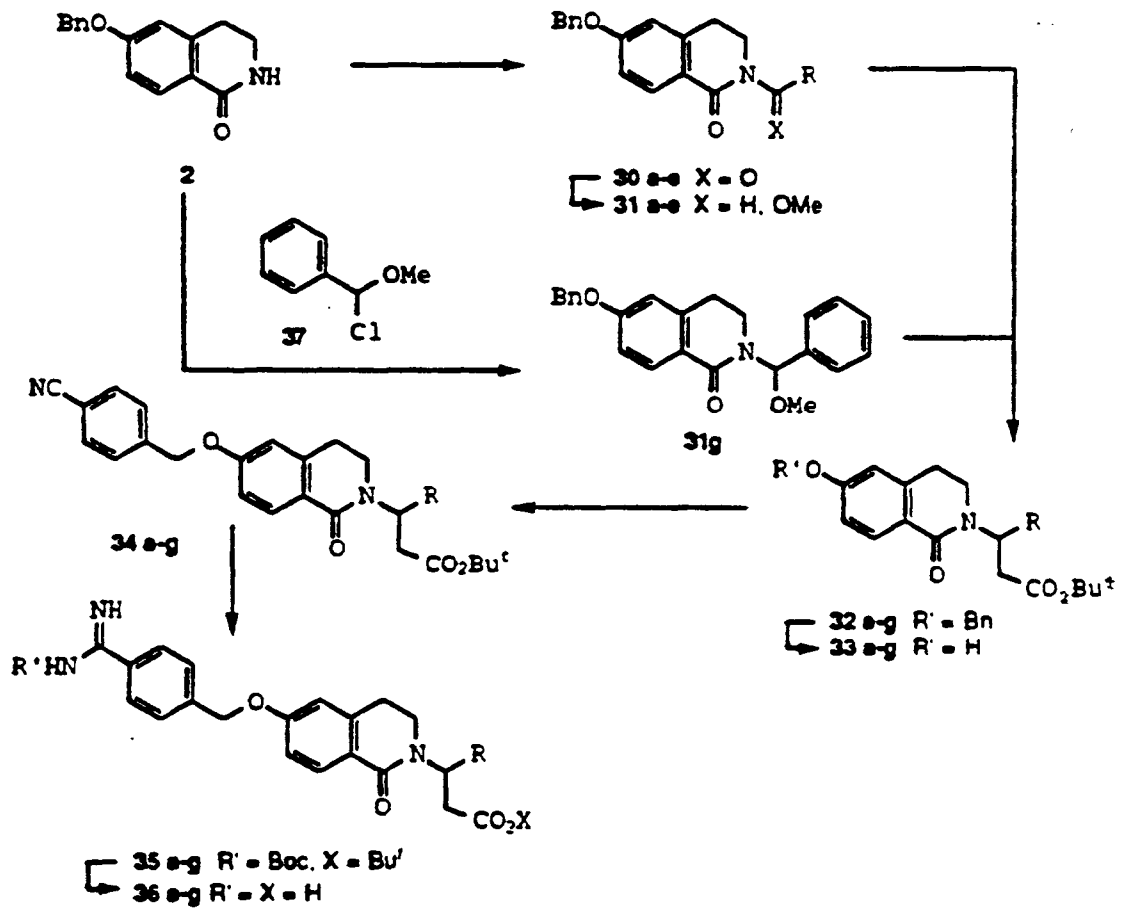


Amiinit (a)-(e):
(a)=heksyyliamiini
(b)=bentsyyliamiini
(c)=p-metoksifenetyyliamiini
(d)=metyyliamiini
(e)=ß-amino-t-butyyliamiini

Kaavio 4 kertoo, kuinka valmistetaan 2,6-disubstituoituja isokinoloneja, joissa 2-asema on substituoitu asparagiinihappo-osalla. Kaavio 4 aloitetaan yhdisteellä (3b), jonka valmistus on kuvattu kaaviossa 1. Yhdiste (3b) deprotonoidaan LHMDS:llä ja saatu anioni sammutetaan alfa-bromi-t-butyyliasetaatilla yhdisteen (23) saamiseksi. Yhdisteen (23) 6-bentsyyliryhmä poistetaan palladiumilla ja vedyllä, jolloin saadaan vapaa fenoli (24). Yhdiste (24) alkyloidaan sitten kuten kaaviossa 1 kuvattiin yhdisteen (5) valmistukselle. Metyyliesteri (25) saippuoidaan sitten litiumhydroksidilla THF:ssä, jolloin saadaan vapaa karboksylaatti (26). Vapaa karboksylaatti kytketään sitten monien amiinien kanssa EDCI:n ja DMAP:n läsnäollessa, jolloin saadaan puoliamidiesterit (27a)-(27e). Puoliamidiesterit (27a)-(27e)muutetaan sitten käyttäen samaa järjestystä kuin kaaviossa 1 (vaiheet 5-6)

kuvattiin, jolloin saatiin Boc-suojatut amidiinit (28a)-(28e). Boc-suojatusta amidiinista poistetaan sitten suojaus TFA:lla, jolloin saadaan yhdisteet (29a)-(29e).

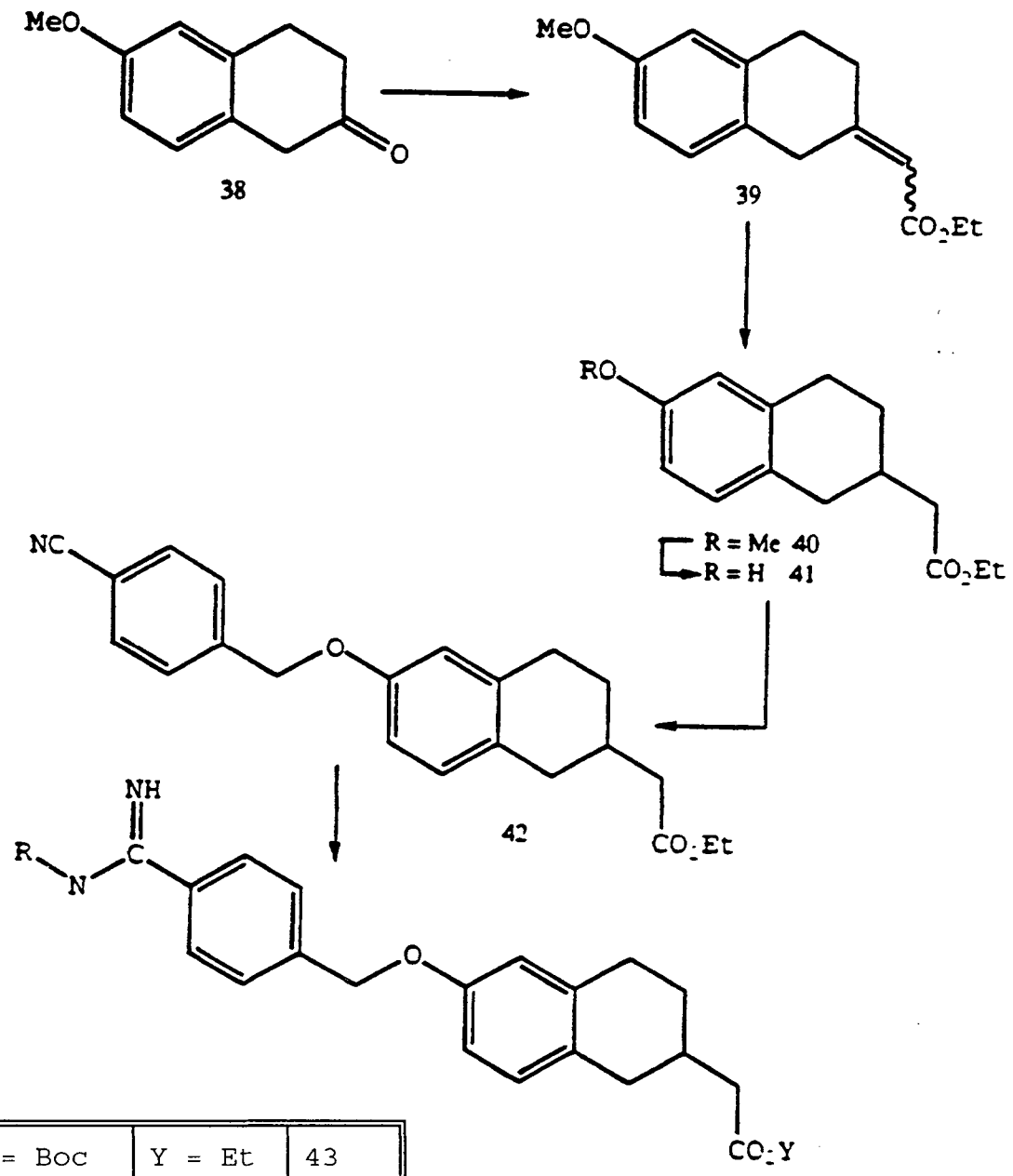
Kaavio 5



Happotyypit:
(a)=4-etoksibutaani-
(b)=pentaani-
(c)=heksaani-
(d)=2-(2-metoksietoksi)etikka-
(e)=propioni-
(f)=butaani-

Kaavio 5 kuvaa 2,6-disubstituoitujen isokinolonien valmistusta, joissa 2-asema on substituoitu aspartaatti-isosteerillä. Kaavion 5 yhdisteet eroavat kaaviossa 4 valmistetuista yhdisteistä siinä, että kaavion 5 yhdisteen (36) R-ryhmä ei sisällä amidisidosta kuten kaavion 4 yhdisteet (29a)-(29e). Yhdiste (2), lähtöaine, valmistetaan kaavion 1 menetelmällä, asyloidaan sitten erilaisten aktivoitujen happojen (happohalogenidit tai anhydridit) kanssa, jolloin saadaan vastaavia imideitä (30a)-(30e). Sen jälkeen imidi selektiivisesti pelkistetään eksosyklisessä karbonyylissään DIBAH:lla ja pidätetään vesi happamalla metanolilla, jolloin saadaan alfa-metoksiamideita (31a)-(31e). Vaihtoehtoisesti alfa-metoksiamidit (31) voidaan valmistaa antamalla (2):n natriumsuolan reagoida sopivan alfa-kloorieetterin (37) kanssa. Kaikkien alfa-metoksiamidien (31a)-(31g) annetaan reagoida booritrifluoridieteraatin kanssa keteeniasetaalin läsnäollessa, jolloin syntyy beeta,beeta-disubstituoituja propionaatteja (32a)-(32g). Sen jälkeen bentsyyliryhmä poistetaan 6-asemasta katalyyttisellä hydrauksella ja fenolit voidaan alkyloida jälleen samalla tavalla kuin kaaviossa 1 (vaiheet 4>5) esitettiin, jolloin syntyy eetterisidottuja nitriilejä (34a)-(34g). Tämä nitriili voidaan sitten muuttaa Boc-suojatuksi amidiiniksi (35a)-(35g), kuten kaaviossa 1 (vaiheet 5>6) esitettiin. Sen jälkeen suojauksenpoistolla saadaan lopulliset yhdisteet (36a)-(36g).

Kaavio 6

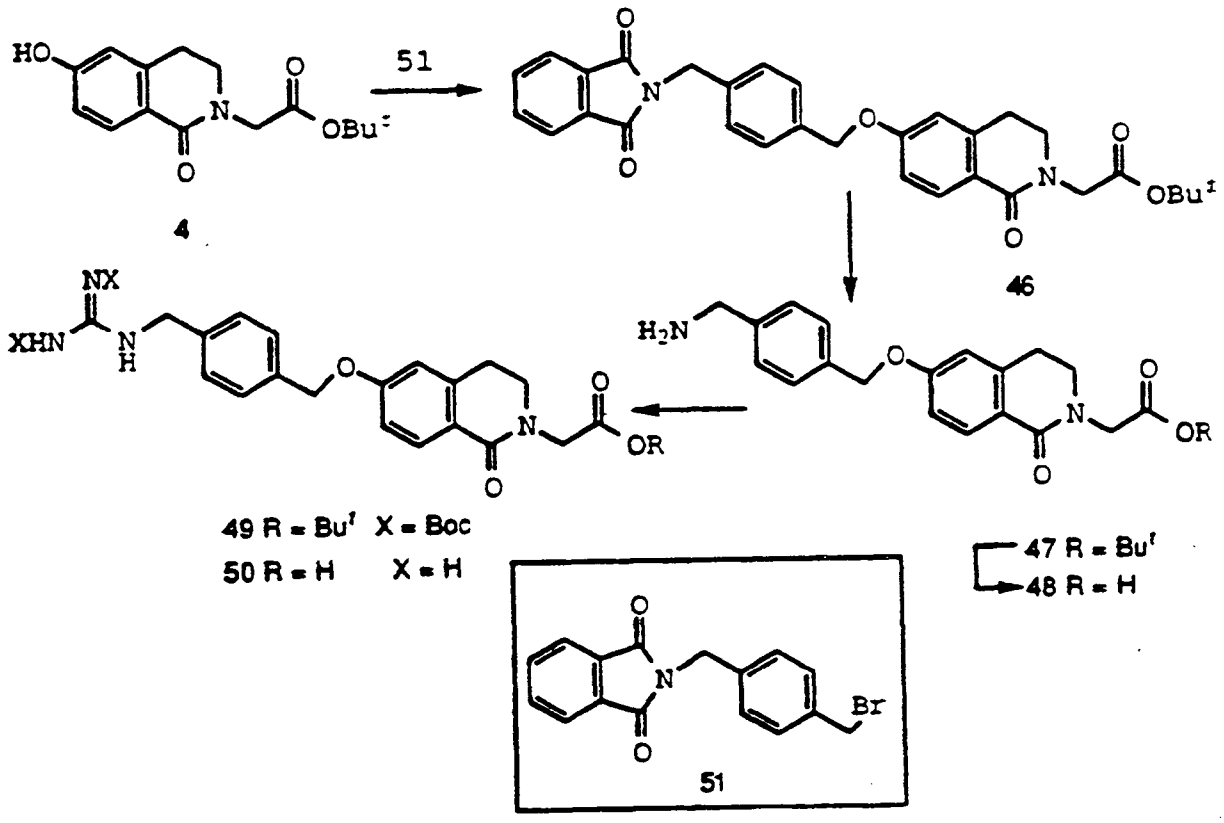


R = Boc	Y = Et	43
R = Boc	Y = H	44
R = H	Y = H	45

Kaavio 6 kuvaa keksinnön yhdisteitä, joissa on tetraliiniydin. 6-metoksi-2-tetralonin (38) annetaan reagoida tert. butyylidietyylifosfonoasetaatin kanssa, jolloin saadaan tyydyttymätön esteri (39). Senjälkeinen hydraus poistaa tyydyttymättömyyden ja antaa yhdisteen (40). Yhdiste (40)

käsitellään booritribromidilla, ja epäpuhdas tuote esteröidään uudelleen HCl:llä ja etanolilla, jolloin saadaan (41). Fenoli (41) alkyloidaan sitten samalla tavalla kuin kaaviossa 1 (vaihe 4-5) on esitetty, jolloin syntyy (42). Nitriili voidaan sitten muuttaa Boc-suojatuksi amidiiniksi (43) kuten kaaviossa 1 (vaiheet 5-6) on esitetty. Amidinoesteri (43) saippuoidaan sitten natriumhydroksidilla, jolloin saadaan (44), josta sen jälkeen poistetaan suojaus TFA:lla ja anisolilla, jolloin saadaan lopullinen tuote (45).

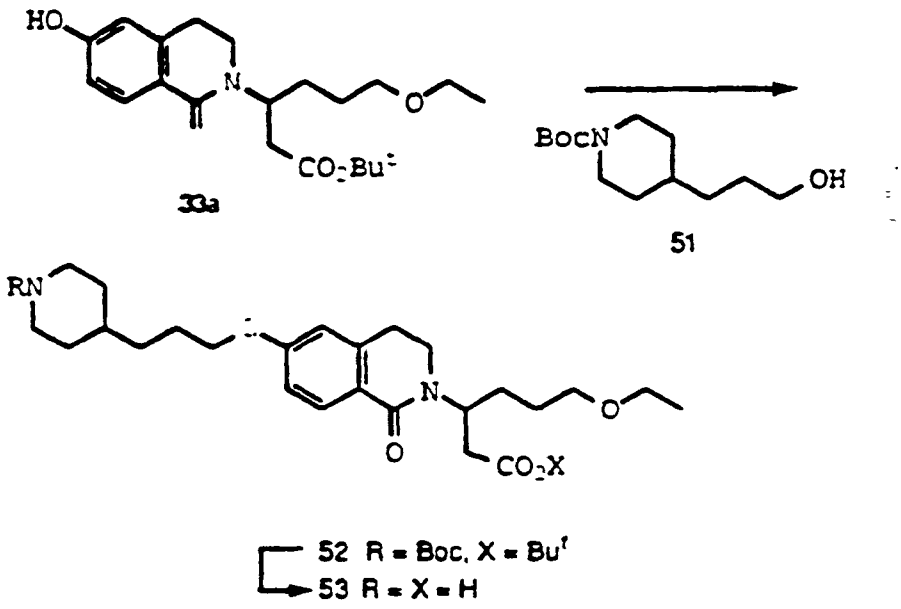
Kaavio 7



Kaavio 7 kuvaa keksinnön yhdisteiden valmistusta, joissa on guanidiiniryhmä emäksisenä funktionaalisuutena. Fenoli (4), joka valmistettiin kaaviossa 1, alkyloidaan bromidilla (51) (valmistettu dibromidista ja kaliumftaali-imidistä), jolloin saadaan adduktituote (46). Tästä yhdisteestä poistetaan suojaus vesipitoisella hydratsidilla, jolloin saadaan amiini

(47). Yhdiste (47) muutetaan suojatuksi guanidiiniksi (49) N,N'-bis(tert.-butoksikarbonyyli)-S-metyyli-isotiourealla. Yhdisteestä (49) poistetaan suojaus TFA:lla, jolloin syntyy tuote (50) trifluoriasetaattisuolana.

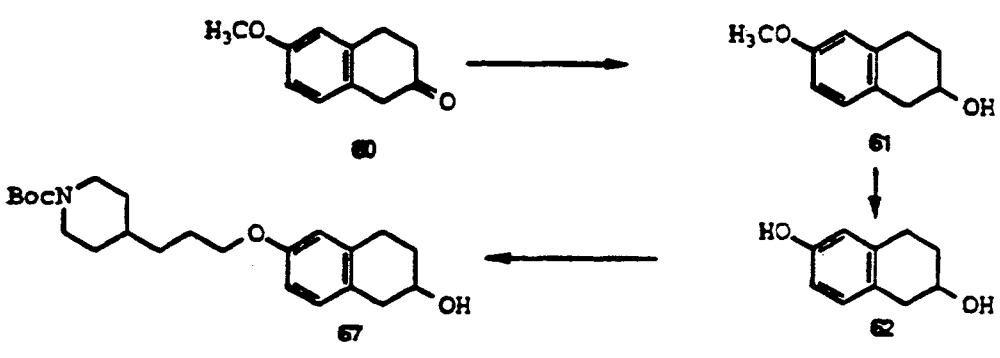
Kaavio 8

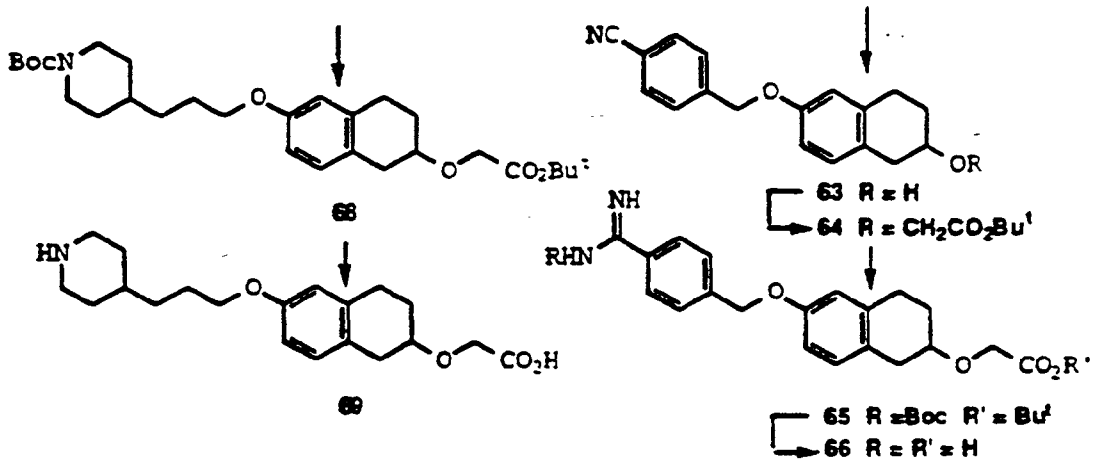


Kaavio 8 kuvaa keksinnön yhdisteiden valmistamista, joissa on amiiniryhmä emäksisenä funktionaalisuutena.

Yhdiste (33a), joka valmistettiin kaaviossa 5, kytketään alkoholin (51) kanssa, (joka valmistettiin 3-(4-pyridyyli)-propanolista käyttäen standardikoejärjestystä), käyttäen trifenyylifosfiinia ja dietyyliatsodikarboksylaattia, jolloin syntyy yhdiste (52). Yhdisteestä (52) poistetaan suojaus puhtaalla TFA:lla, jolloin saadaan tuote (53) TFA-suolana.

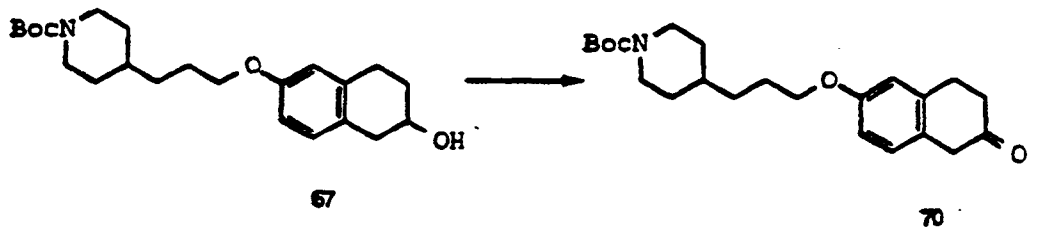
Kaavio 9

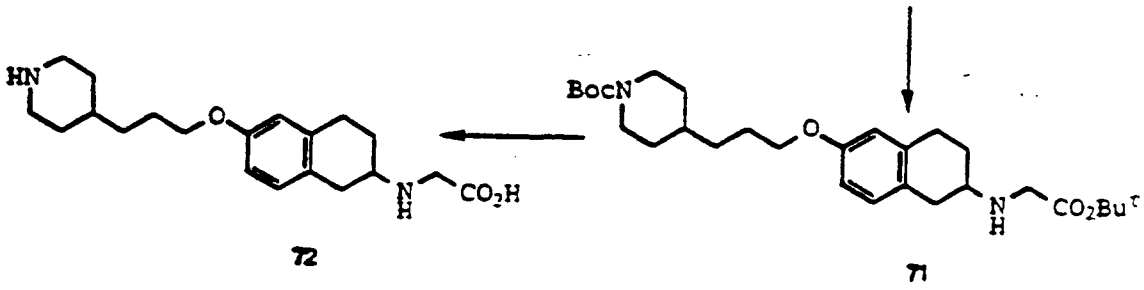




Kaavio 9 kuvaa 2,6-disubstituoitujen tetraliinien valmistusta, joissa 2-asema on miehitetty a-alkoksietikkahappojäännöksellä ja 6-asema säilyy joko eetterisidottuna bentsamidiinina tai eetterisidottuna 4-alkyylipiperidiiniosana. Kaavio alkaa 6-metoksi-2-tetralonilla (60), joka vaiheittain käsitellään $NaBH_4$:llä ja sitten DIBAH:lla, jolloin syntyy dihydroksiyhdiste 62. Fenolinen hydroksyyli voidaan selektiivisesti alkyloida joko α-bromi-p-tolunitriilillä tai sopivalla 4-alkyylipiperidiinillä, jolloin syntyy yhdisteet 63 ja 67, vastaavasti. Molemmat yhdisteet alkyloidaan sitten tert.butyylibromiasetaatilla faasinsiirto-olosuhteissa, jolloin syntyy 64 ja 68. Nitriili 64 muutetaan Boc-suojatuksi amidiiniksi 65 ja sitten tuotteeksi 66 käyttäen samaa reaktiojärjestystä kuin kaaviossa 1 on kuvattu. Yhdiste 68 muutetaan täysin suojaamattomaksi 69 käsittelemällä TFA:lla.

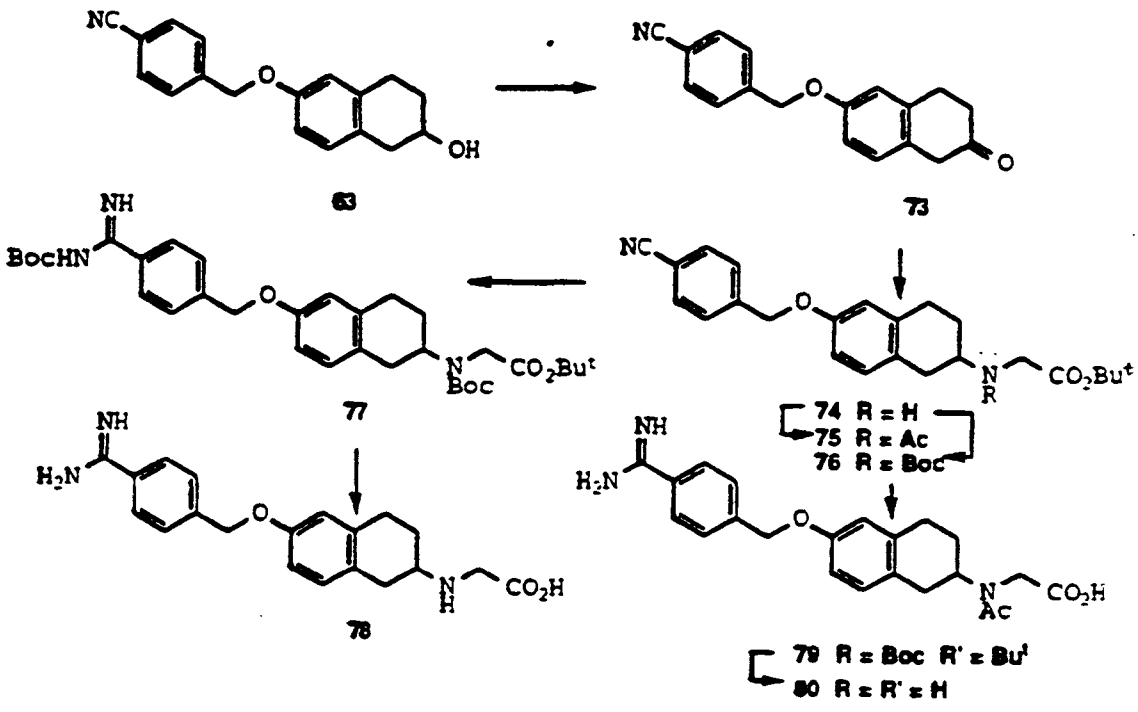
Kaavio 10





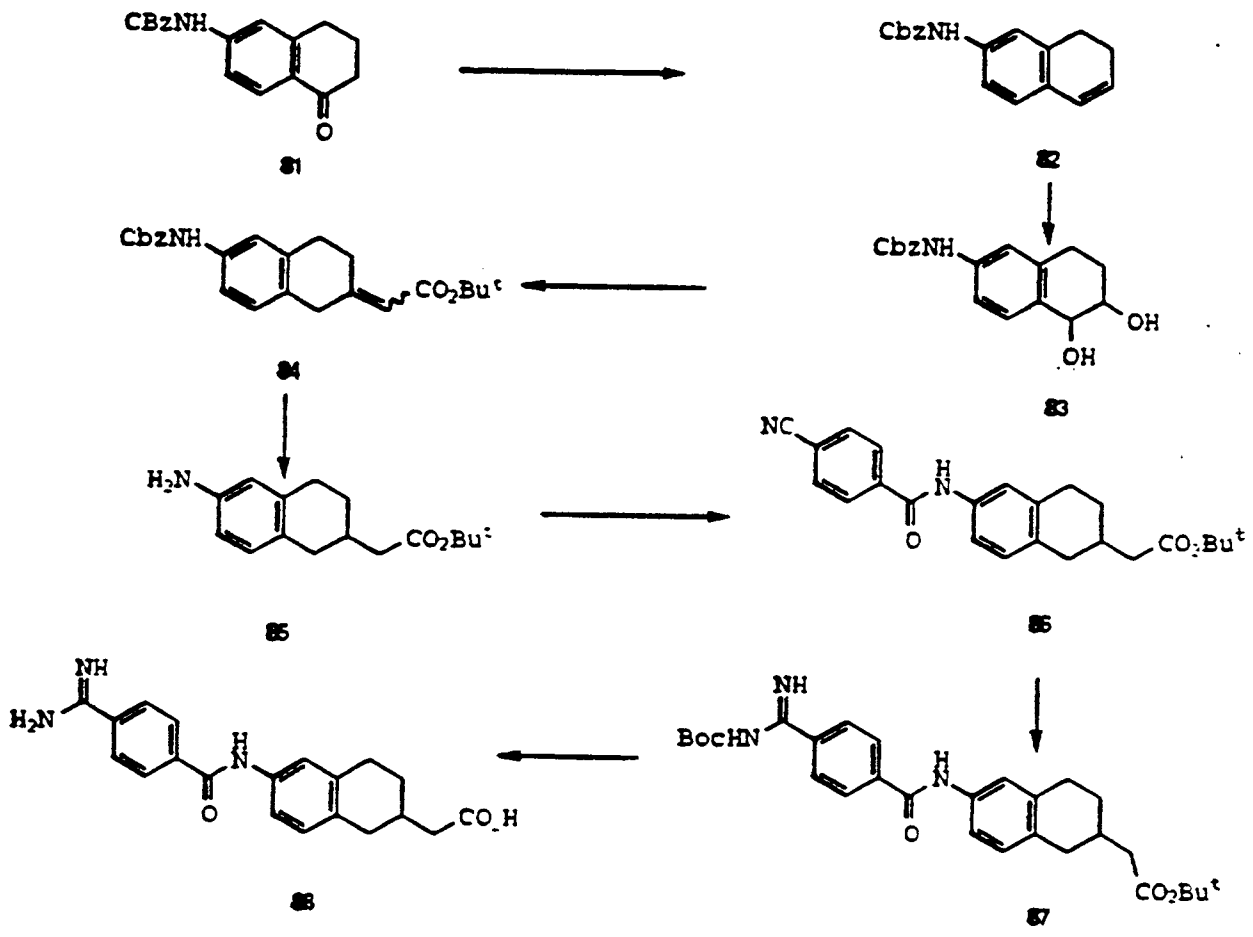
Kaavio 10 esittää 2,6-disubstituoitujen tetraliinien valmistuksen, joissa α-aminoetikkahappo-osa on asemassa 2 ja eeterisidottu 4-alkyylipiperidiini haihtuu asemasta 6. Alkoholi 67, joka valmistettiin kaaviossa 9, hapetetaan DMSO:lla ja TFAA:lla käyttäen Swernin olosuhteita, jolloin syntyy ketoni 70, joka pelkistävästi aminoidaan glysiini-tert.butyylieste-rillä, jolloin syntyy 71. Tästä aineesta poistetaan sitten suojaus TFA:lla, jolloin syntyy 72.

Kaavio 11



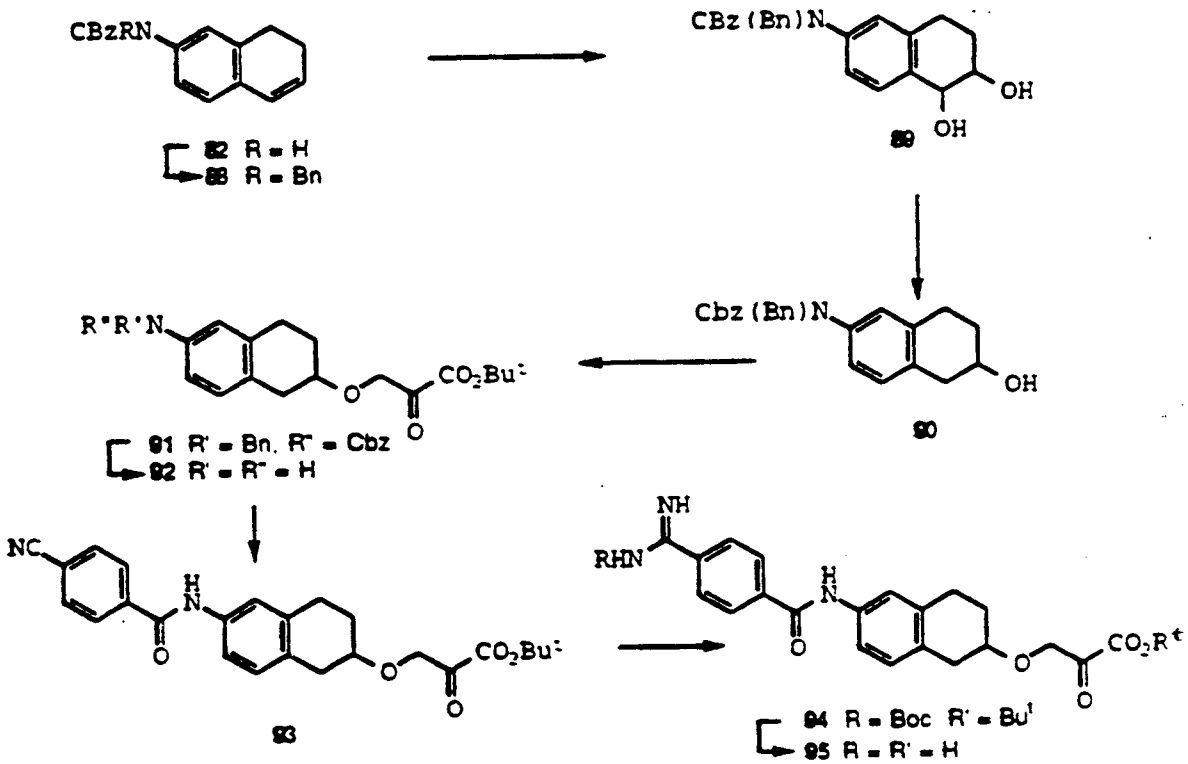
Kaavio 11 esittää 2,6-disubstituoitujen tetraliinien valmistuksen, joissa 2-asemassa on α-aminoetikkahappojäännös ja 6-asema on miehitetty eetterisidotulla bentsamidiinilla. Synteesi alkaa alkoholilla 63 (kaavio 9), joka hapetetaan TFAA:lla ja DMSO:lla (Swernin menetelmä), jolloin syntyy ketoni 73. Tämä aine aminoidaan sitten pelkistävästi glysiini-tert.butyyliesterillä, jolloin syntyy 74. Sekundäärinen typpi joko Boc-suojataan (76) sitten tai asyloidaan (75). Boc-johdannainen muutetaan siten suojatuksi amidiiniksi 77 käyttäen samaa reaktiojärjestystä, joka esitettiin kaaviossa 1. Aineesta poistetaan sitten suojaus täysin TFA:lla, jolloin syntyy 78. Samalla tavalla asetyylijohdannainen 75 muutetaan 80:ksi.

Kaavio 12



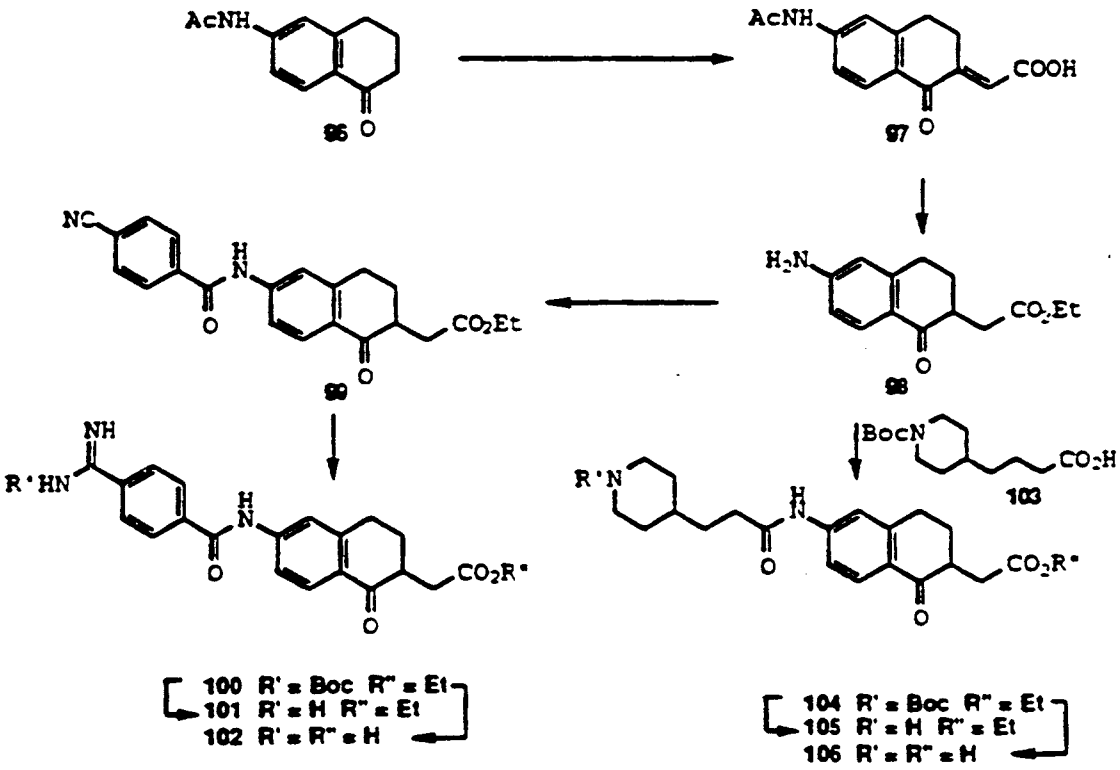
Kaavio 12 esittää tetraliinien valmistuksen, joissa on etikkahappojäännös asemassa C_2 ja amidisidottu bentsamidiini kohdassa C_6. Ensimmäisessä vaiheessa tetraloni 81 pelkistetään $NaBH_4$:llä ja saatu epästabiili alkoholi dehydrataan TsOH:lla bentseenissä, jolloin saadaan dihydronaftaleeni 82. 82:n osymylaatio antaa diolin 83, joka sitten käsitellään TsOH:lla palautusjäähdytetyssä bentseenissä. Näin muodostunutta epästabiilia 2-tetralonia ei eristetä, vaan annetaan sen sijaan reagoida tert-butyylidietyylifosfonoasetaatin natriumsuolan kanssa, jolloin syntyy tyydyttymätön esteri 84 olefiini-isomeerien seoksena. Tälle aineelle suoritetaan hydraus palladiumilla, joka aiheuttaa olefiinin tyydyttymisen ja CBz-ryhmän poistumisen, jolloin syntyy aniliini 85. 85:n asylointi 4-syaanibentsoehapolla suoritetaan EDCI:n avulla ja saatu amidi 86 muutetaan Boc-suojatuksi amidiiniksi 87 käyttäen olosuhteita, jotka kuvattiin edellä kaaviossa 1. Boc-osan poisto ja tert.butyyliesterin lohkaisu suoritetaan TFA:lla ja saadaan 88.

Kaavio 13



Kaavio 13 kuvaa tetraliinijohdannaisten valmistamista, joissa asema 2 on substituoitu a-alkoksietikkahappo-osalla ja asema 6 on substituoitu amidisidotulla bentsamidiinilla. Tässä kaaviossa yhdisteen 82 kaaviosta 12 annetaan reagoida NaH:n ja bentsyylibromidin kanssa, jolloin syntyy tertiäärinen karbamaatti 88. Tälle aineelle suoritetaan sitten osmylaatio ja dehydraatio samalla tavalla kuin kuvattiin yhdisteelle 83 kaaviossa 12. Muodostunut epästabiili 2-tetraloni pelkistetään välittömästi alkoholiksi 90 $NaBH_4$:llä. Tämä aine alkyloidaan tert.butyylibromiasetaatilla faasinsiirto-olosuhteissa, jolloin saadaan eetteri 91. Katalyyttinen hydraus vapauttaa 6-amino-osan (92), joka asyloidaan 4-syaanibentsoehapolla EDCI:n läsnäollessa, jolloin saadaan 93. Nitriili 93 muutetaan Boc-suojatuksi amidiiniksi 94 käyttäen muutossarjaa, joka kuvattiin kaaviossa 1. Amidiinin ja happo-osien samanaikainen suojauksenpoisto suoritetaan TFA:lla, jolloin saadaan lopullinen tuote 95.

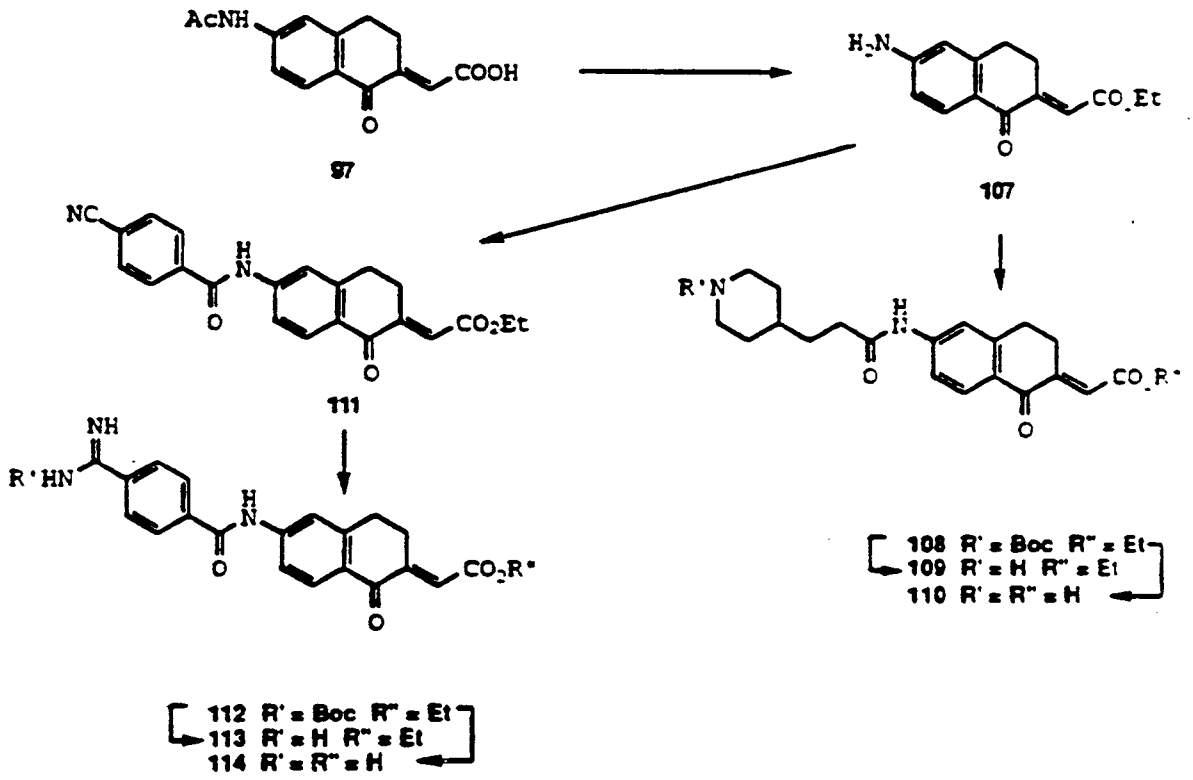
Kaavio 14



Kaavio 14 esittää tetralonien synteesin, joissa on etikkahappo-osa asemassa 2 ja joko amidisidottu bentsamidi tai amidisidottu 4-alkyylipiperidiini kohdassa 6. Kaavio alkaa tetralonilla 96, jonka annetaan reagoida glyoksyylihapon kanssa NaOH:n läsnäollessa, jolloin syntyy kondensaatiotuote 97. Tyydyttymätön esteri 97 pelkistetään Zn:llä HOAc:ssä ja saatu yhdiste muutetaan aniliiniksi 98 ensin poistamalla asetaatti 6N HCl:llä ja sitten esteröimällä happo-osa etanolipitoisella HCl:llä. Tämä aine asyloidaan sitten 4-syaanibentsoehapolla EDCI:n vaikutuksen avulla, jolloin syntyy 99. 99:n nitriiliosa muutetaan Boc-suojatuksi amidiiiksi 100 käyttäen reaktiosarjaa, joka kuvattiin kaaviossa 1. Esteriosan saippuointi NaOH:lla ja sen jälkeen käsittely TFA:lla antaa 102:n.

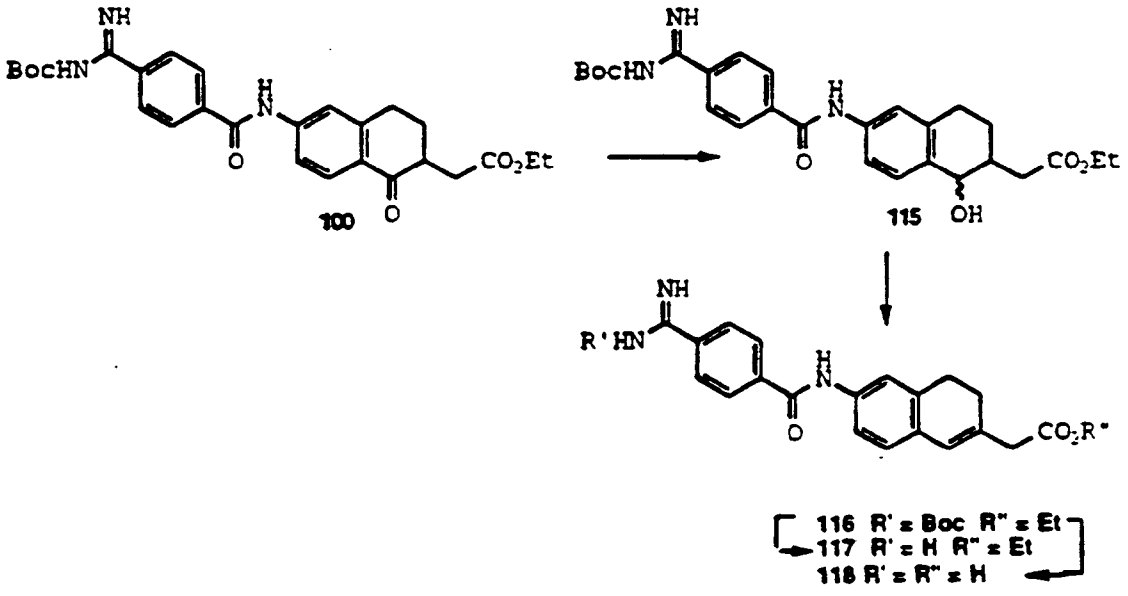
Yhdisteet, joissa on amidisidottu 4-alkyylipiperidiini, voidaan valmistaa asyloimalla aniliini 98 103:lla, jolloin syntyy analogi 104. Esterin 104 saippuoiminen ja sen jälkeen piperidiinin suojauksen poisto TFA:lla antaa 106:n.

Kaavio 15



Kaavio 15 esittää menetelmän tetralonijohdannaisten valmistamiseksi, joissa asema 2 on miehitetty tyydyttymättömällä hapolla ja asema 6 on substituoitu joko amidisidotulla bentsamidiinilla tai 4-alkyylipiperidiinillä. Ensimmäisessä vaiheessa yhdiste 97 (kaavio 14) voidaan muuttaa aniliiniksi 107 poistamalla asetaatti 6N HCl:llä ja sen jälkeen esteröimällä etanolipitoisella HCl:llä. Tämä aine voidaan sitten asyloida joko 4-syaanibentsoehapolla tai sopivalla 4-alkyylipiperidiinillä (103). Edellisessä tapauksessa nitriili 111 voidaan muuttaa amidiiniksi 112 käyttäen samaa reaktiosarjaa, joka kuvattiin kaaviossa 1. 112:n saippuoinnin käsittelemällä TFA:lla pitäisi antaa tulokseksi 114. Piperidiiniadduktille 108 voidaan suorittaa saippuointi ja TFA-suojauksenpoisto, joka antaa 110:n samalla tavalla.

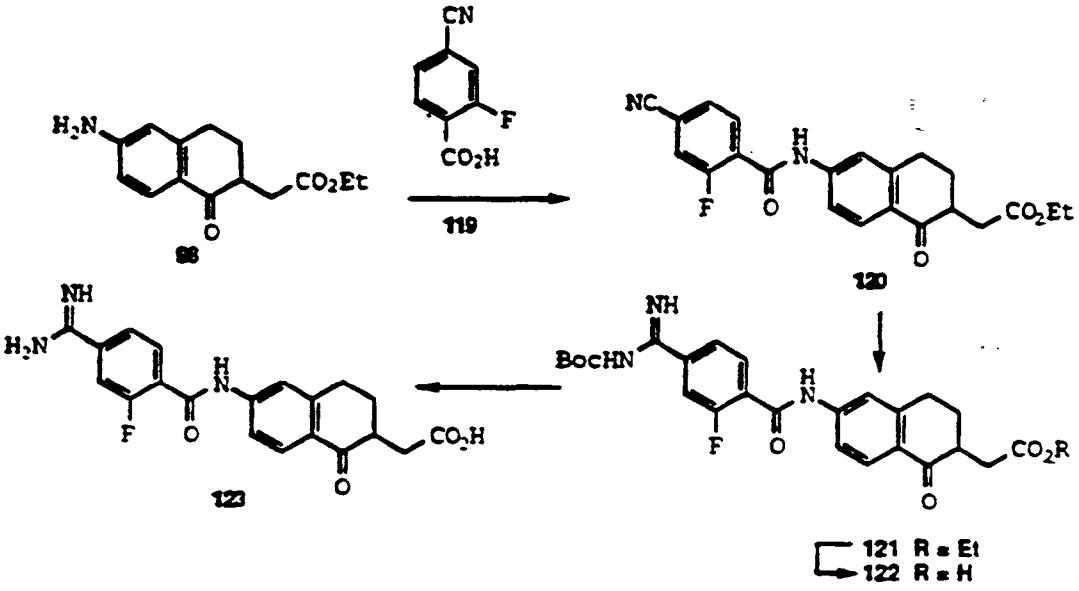
Kaavio 16



Kaavio 16 esittää dihydronaftaleenijohdannaisten valmistuksen, jotka sisältävät etikkahappo-osan asemassa 2 ja amidisidotun bentsamidin asemassa 6. Tetralonin 100 (kaavio 14) annetaan reagoida $NaBH_4$:n kanssa etanolissa, jolloin saadaan

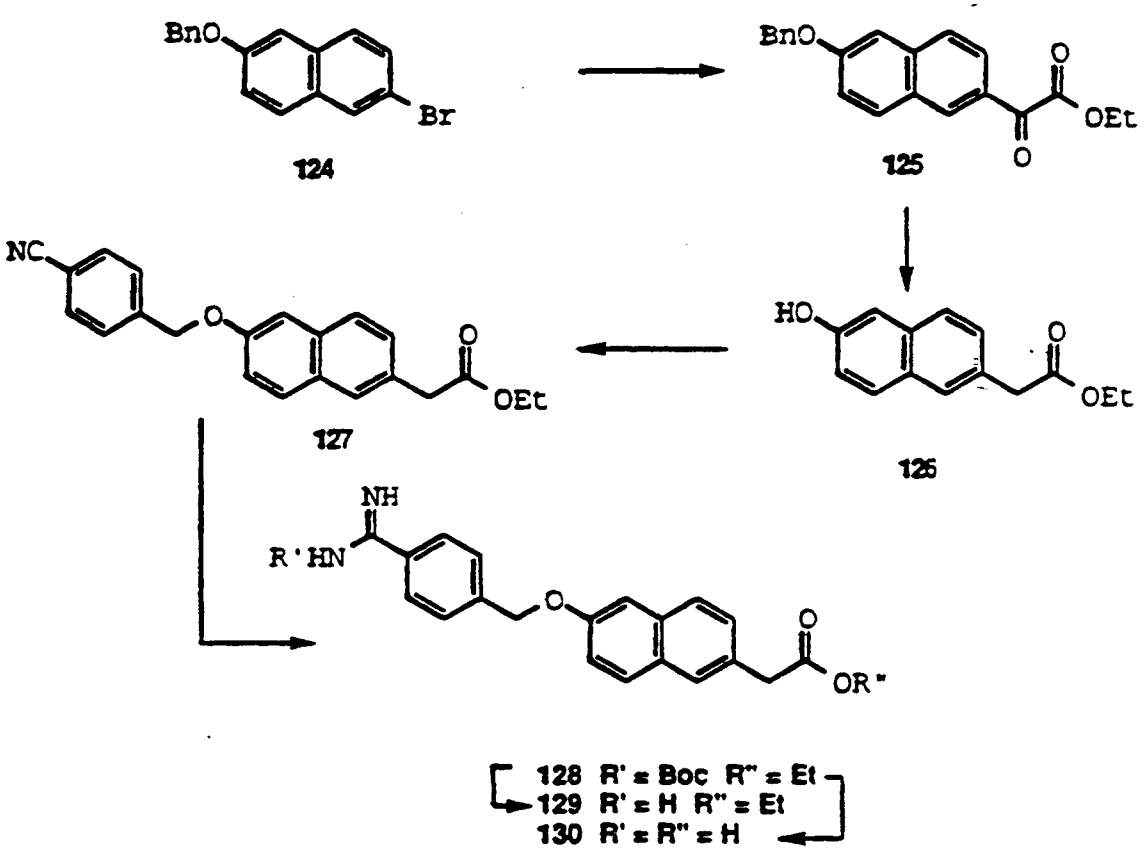
epästabiili alkoholi 115. Tämä aine käsitellään TsOH:lla THF:ssä, jolloin syntyy dehydrattu tuote 116. Esterin saippuointi ja sen jälkeen amidin suojauksen poisto TFA:lla antaa halutun tuotteen 118.

Kaavio 17



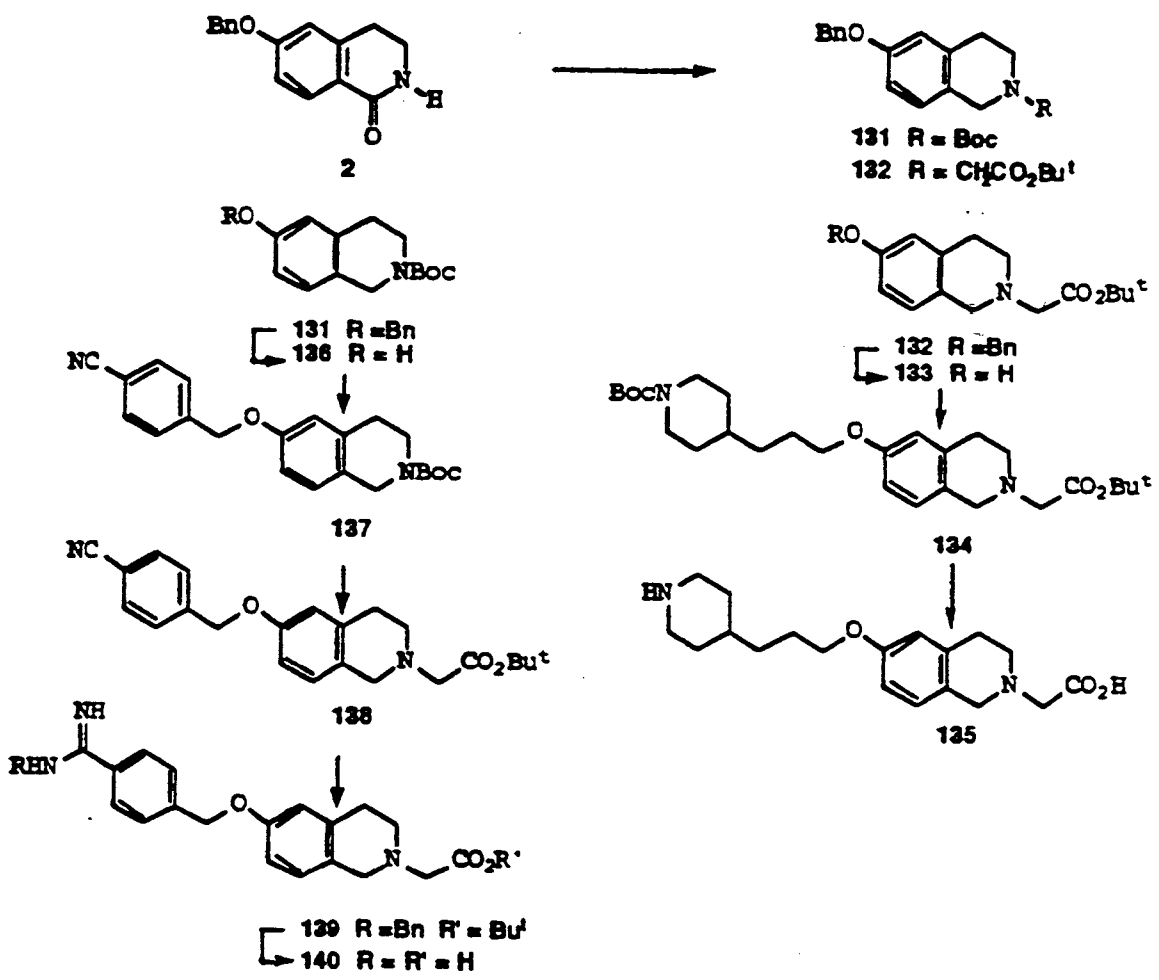
Kaavio 17 esittää 2,6-disubstituoitujen tetralonien yleisen valmistuksen, joissa 2-asema on substituoitu etikkahappojäännöksellä ja 6-asema sisältää amidisidotun halogeenisubstituoidun bentsamidiinin. Aniliinin 98 (valmistettu kaaviossa 14) annetaan reagoida bentsoehapon 119 kanssa (valmistettu 4-amino-2-fluoritolueenista käyttäen standardimenetelmiä) EDCI:n ja DMAP:n läsnäollessa. Saatu amidi (120) muutetaan Boc-suojatuksi amidiiniksi 121 käyttäen samoja menetelmiä kuin esitettiin kaaviossa 1. Esteriosa hydrolysoidaan sitten, jolloin syntyy happo 122, ja sitten käsittely TFA:lla antaa yhdisteen 123.

Kaavio 18



Kaavio 18 esittää menetelmän 2,6-disubstituoitujen naftaleenien valmistamiseksi, joissa on etikkahappojäännös asemassa 2 ja eetterisidottu arginiini-isosteeri asemassa 6. Kaavion 18 ensimmäisessä vaiheessa brominaftaleenille 124 suoritetaan transmetalaatio t-BuLi:llä ja saatu anioni sammutetaan etyylioksalaatilla. Saatu addukti 125 pelkistetään sitten $NaBH_4$:llä ja muodostunut alkoholi asyloidaan etikkahappoanhydridillä. Katalyyttinen hydraus poistaa bentsiiliasetaatin ja vapauttaa 6-hydroksiosan, jolloin syntyy yhdiste 126. Vapaa fenoli alkyloidaan sitten α-bromi-p-tolunitriilillä K_2CO_3:n läsnäollessa, jolloin syntyy disubstituoitu naftaleeni 127. Nitriiliosa muutetaan sitten Boc-suojatuksi amidiiniksi 128 käyttämällä samaa reaktiojärjestystä kuin edellä kaaviossa 1 kuvattiin. Esterin saippuointi 128:ssa ja sen jälkeen Boc-ryhmän poisto TFA:lla antaa lopullisen yhdisteen 130.

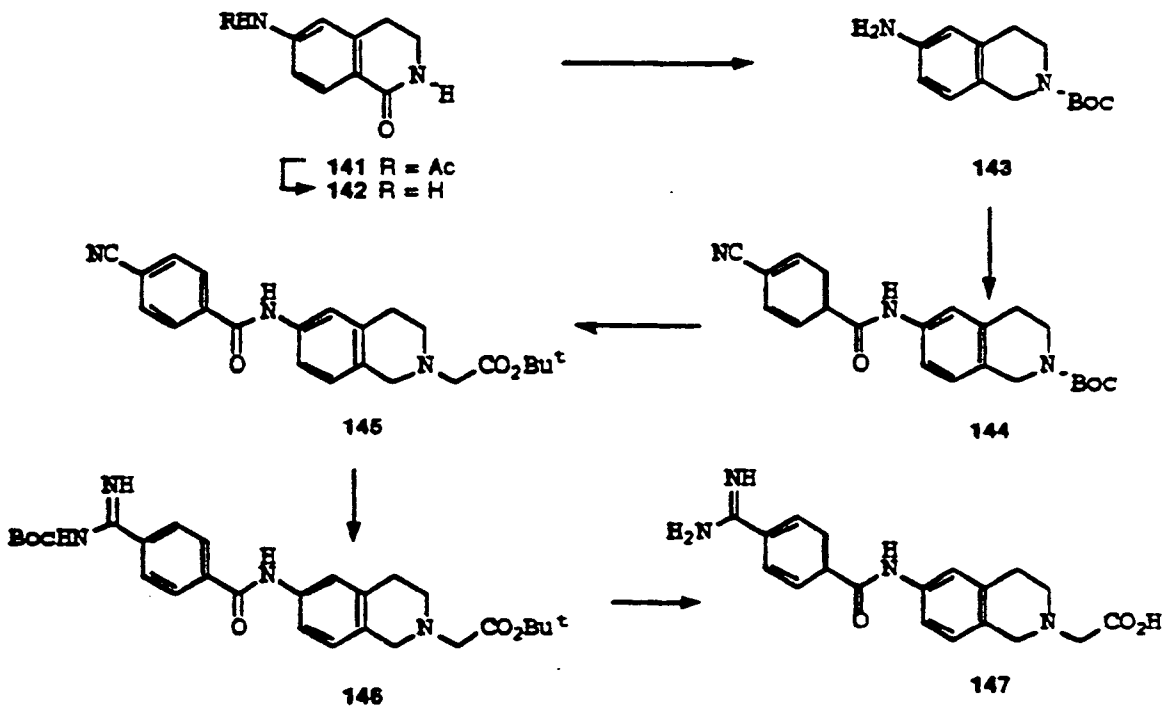
Kaavio 19



Kaavio 19 kuvaa disubstituoitujen tetrahydroisokinoliinijohdannaisten valmistusta, joissa on etikkahappo-osa asemassa 2 ja joko eetterisidottu bentsamidiini- tai 4-alkyylipiperidiiniosa asemassa 6. Alkuperäinen isokinoliiniydin valmistetaan pelkistämällä $LiAlH_4$:llä bentsyylisuojattu isokinoliini 2 (kaavio 1). Tämä aine käsitellään joko Boc-suojaamalla, jolloin syntyy yhdiste 131, tai alkyloimalla tert.butyylibromiasetaatilla, jolloin muodostuu 132. Boc-suojatulle aineelle suoritettiin hydraus, joka vapautti C_6-fenolin, joka sitten alkyloitiin α-bromitolunitriilillä, jolloin syntyy addukti

137. Tämän yhdisteen Boc-ryhmä lohkaistiin TFA:lla ja saatu amiini alkyloitiin sitten tert.butyylibromiasetaatilla, jolloin syntyi yhdiste 138. Tämä yhdiste muutettiin Boc-suojatuksi amidiiniksi 139, ja sitten suojaamattomaksi muunnokseksi 140 käyttäen kaaviossa 1 esitettyjä menetelmiä. N-alkyloidulle yhdisteelle 132 suoritettiin myös hydraus, ja saatu fenoli alkyloitiin sopivalla 4-alkyylipiperidiinillä, jolloin saatiin 134. Tästä aineesta poistettiin suojaus TFA:lla, jolloin saatiin 135.

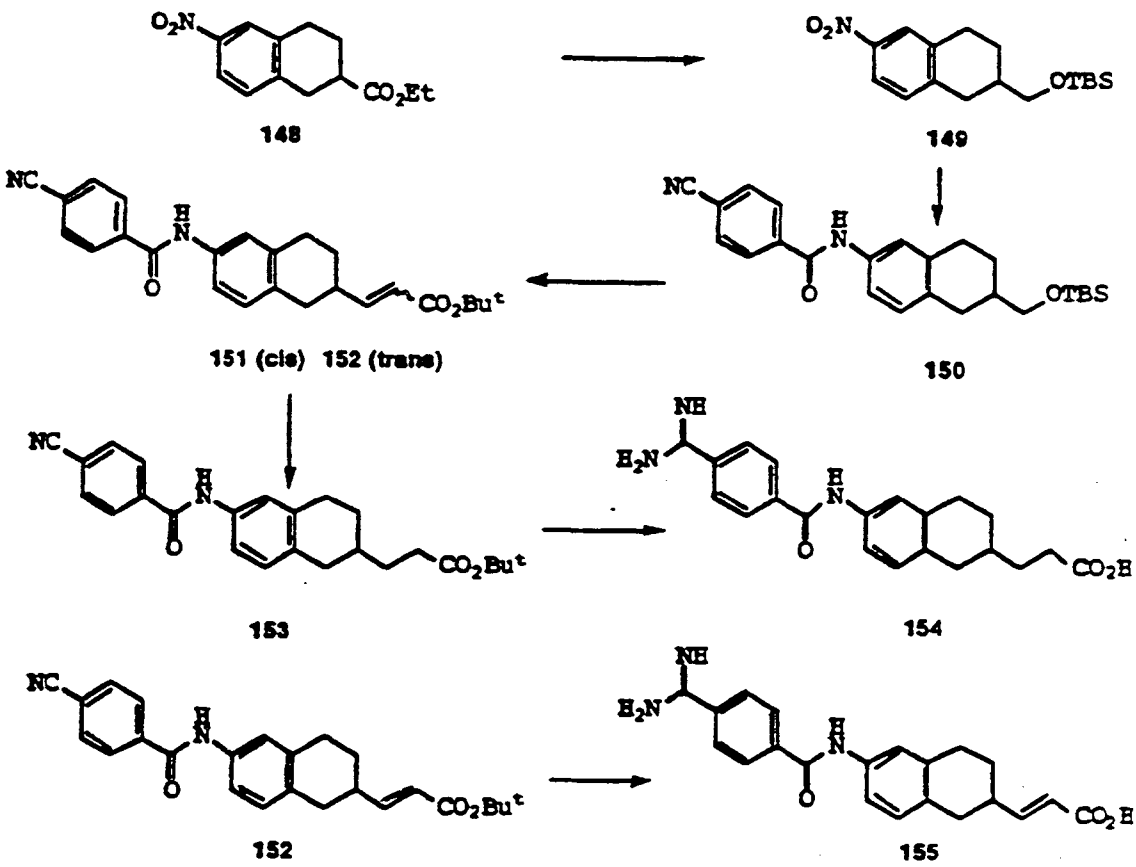
Kaavio 20



Kaavio 20 esittää, kuinka valmistetaan 2,6-disubstituoituja tetrahydroisokinoliinijohdannaisia, joissa on etikkahappojäännös asemassa 2 ja amidisidottu bentsamidiini asemassa 6. Synteesi alkaa isokinolonin 141 6-asetamidoryhmän happohydrolyysillä, jolloin syntyy aniliini 142. Epäpuhtaalle aineelle suoritetaan sitten käsittely bentsyylibromidilla ja K_2CO_3:lla CH_3CN:ssä, jolloin syntyy mono- ja dibentsyylisuojatut iso-

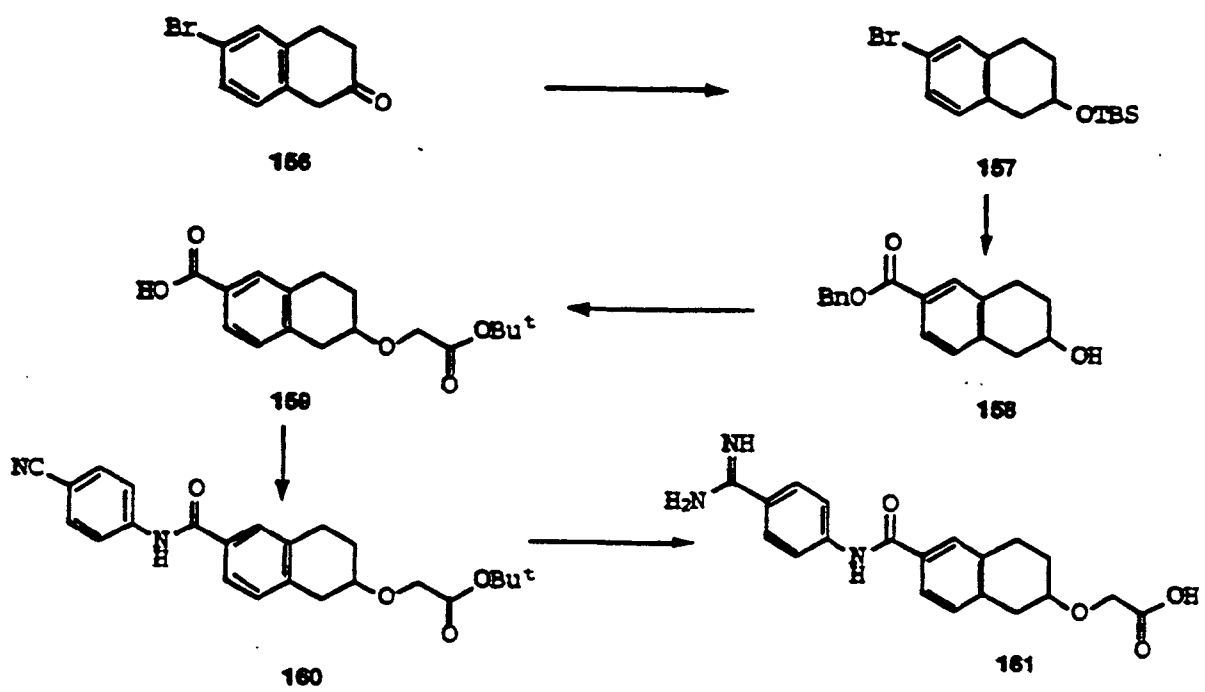
kinolonit. Tälle seokselle suoritetaan $LiAlH_4$-pelkistys, jolloin muodostuu tetrahydroisokinoliini, joka välittömästi käsitellään di-tert.butyylidikarbonaatilla. Muodostunut Boc-suojattu aine hydrataan sitten palladiumilla, jolloin syntyy aniliini 143. Tämä aine asyloidaan p-syaanibentsoehapolla, jolloin syntyy 144. Tämän aineen käsittely TFA:lla antaa sekundäärisen amiinin, joka alkyloidaan tert.butyylibromiasetaatilla, jolloin saadaan 145. 145:n muuttaminen Boc-suojatuksi amidiiniksi 146 ja sitten sukulaisekseen 147 suoritetaan käyttäen samoja menetelmiä kuin kaaviossa 1 on esitetty.

Kaavio 21



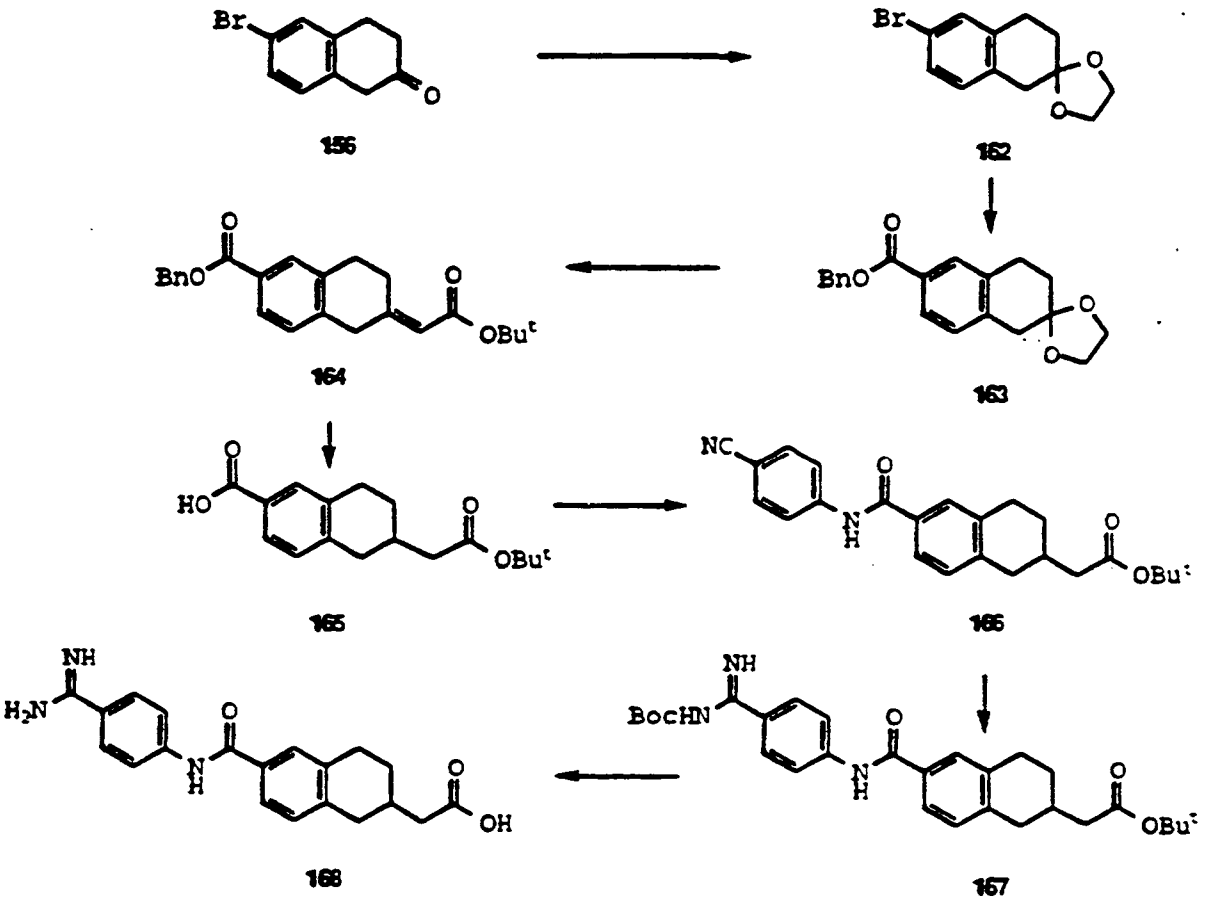
Kaavio 21 kuvaa synteesimenetelmää, joka sopii 2,6-disubstituoitujen tetraliinien muodostamiseen, jotka sisältävät propionaatti- tai propeonaattiosan asemassa 2 ja amidisidotun bentsamidiinin asemassa 6. Ensimmäisessä vaiheessa nitroesteri 148 pelkistetään $LiBH_4$:llä ja saatu alkoholi suojataan TBS-eetterinään. Yhdisteelle 149 suoritetaan sitten hydraus ja muodostunut aniliini käsitellään välittömästi EDCI:llä ja p-syaanibentsoehapolla, jolloin syntyy amidi 150. 150:n silyyliryhmä poistetaan ja saadulle alkoholille suoritetaan hapetus DMSO:lla ja oksalyylikloridilla (Swernin menetelmä). Näin muodostunutta aldehydiä ei puhdisteta, vaan sen annetaan reagoida t-butyylidietyylifosfonoasetaatin natriumsuolan kanssa, jolloin syntyy erotettava seos olefiini-isomeereistä 151 (cis) ja 152 (trans). Trans-isomeeri 152 muutetaan Boc-suojatuksi amidiiniksi ja sitten suojaamattomaksi yhdisteeksi 155 käyttäen kaaviossa 1 kuvattua järjestystä. Cis-isomeerille suoritetaan hydraus palladiumilla, jolloin syntyy tyydyttynyt analogi 153. Tämä aine muutetaan myös Boc-suojatuksi amidiiniksi ja sitten suojaamattomaksi sukulaisekseen 154, kuten kaaviossa 1 kuvattiin.

Kaavio 22



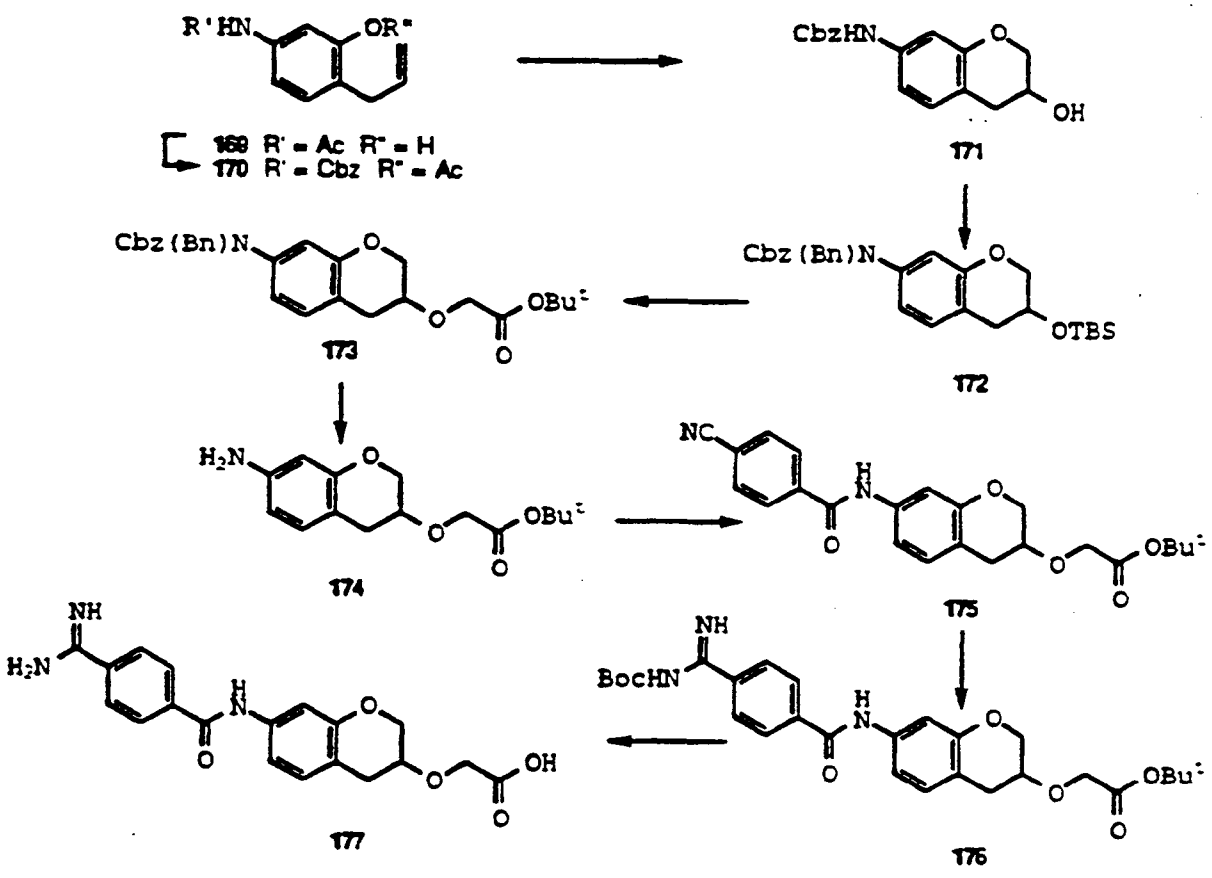
Kaavio 22 kuvaa synteesimenetelmää disubstituoiduille tetraliineille, joissa on α-alkoksietikkahappojäännös C_2:ssa ja C_6-karboksyylisidottu bentsamidiini. Tämä kaavio alkaa 6-bromi-2-tetralonilla (156), joka pelkistetään $NaBH_4$:llä ja saatu alkoholi suojataan sen tert.butyylidimetyylisilyyli- (TBS) eetterinään, jolloin syntyy 157. Tämän yhdisteen käsittely t-BuLi:llä aiheuttaa halogeeni-metallivaihdon ja muodostunut anioni sammutetaan CO_2:lla. Saatu karboksylaatti muutetaan välittömästi bentsyyliesteriksi bentsyylialkoholilla ja EDCI:llä. TBS-ryhmä poistetaan käsittelemällä TBAF:llä, jolloin saadaan alkoholi 158. Vapaa sekundäärinen hydroksyyli alkyloidaan tert.butyylibromiasetaatilla käyttäen faasinsiirto-olosuhteita ja 6-karboksylaatti vapautetaan katalyyttisen hydrauksen avulla, jolloin saadaan 159. Amidi 160 syntyy, kun 159:n annetaan reagoida 4-syaanianiliinin kanssa EDCI:n ja DMAP:n läsnäollessa. Nitriili 160 muutetaan Boc-suojatuksi amidiiniksi ja sen jälkeen täysin suojaamattomaksi 161:ksi käyttäen kaaviossa 1 esitettyjä olosuhteita.

Kaavio 23



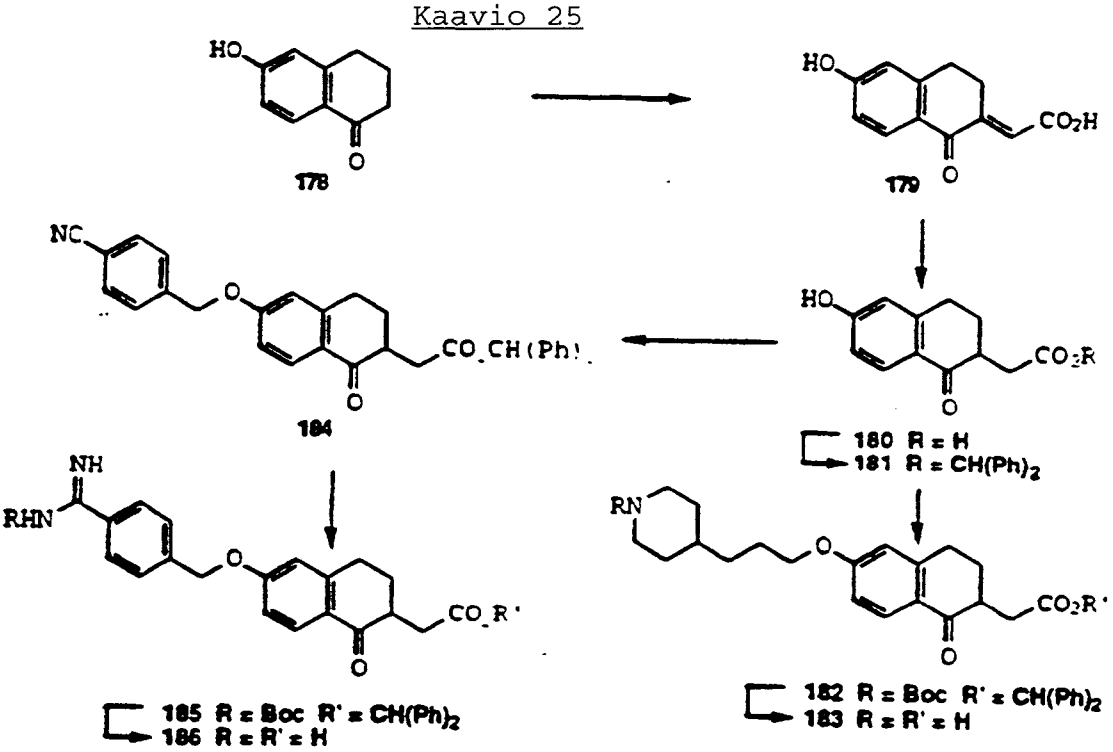
Kaavio 23 esittää tetraliinien valmistuksen, joissa on etikkahappojäännös C_2:ssa ja C_6-karboksyylisidottu bentsamidiini. Ensimmäisessä vaiheessa bromitetraloni 156 käsitellään etyleeniglykolilla ja TsOH:lla dehydrausolosuhteissa, jolloin syntyy ketaali 162. Tämä aine käsitellään tBuLi:llä ja saatu anioni sammutetaan CO_2:lla. Muodostunut happo esteröidään välittömästi bentsyylialkoholilla ja EDCI:llä, jolloin syntyy 163. 163:ssa oleva spiroketaali lohkaistaan vesipitoisella HCl:llä asetonissa ja muodostuneen ketonin annetaan reagoida tert.butyylidietyylifosfonoasetaatin natriumsuolan kanssa, jolloin syntyy 164 olefiini-isomeerien seoksena. Katalyyttinen hydraus Pd:llä poistaa tyydyttymättömyyden ja vapauttaa C_6-karboksylaatin, jolloin syntyy happo 165. Tämän yhdisteen kondensointi 4-aminobentsonitriilillä antaa amidin 166. 166:n konversio Boc-suojatuksi amidiiniksi 167 ja sitten lopulliseksi yhdisteeksi 168 suoritetaan käyttäen sama järjestystä, joka esitettiin kaaviossa 1.

Kaavio 24



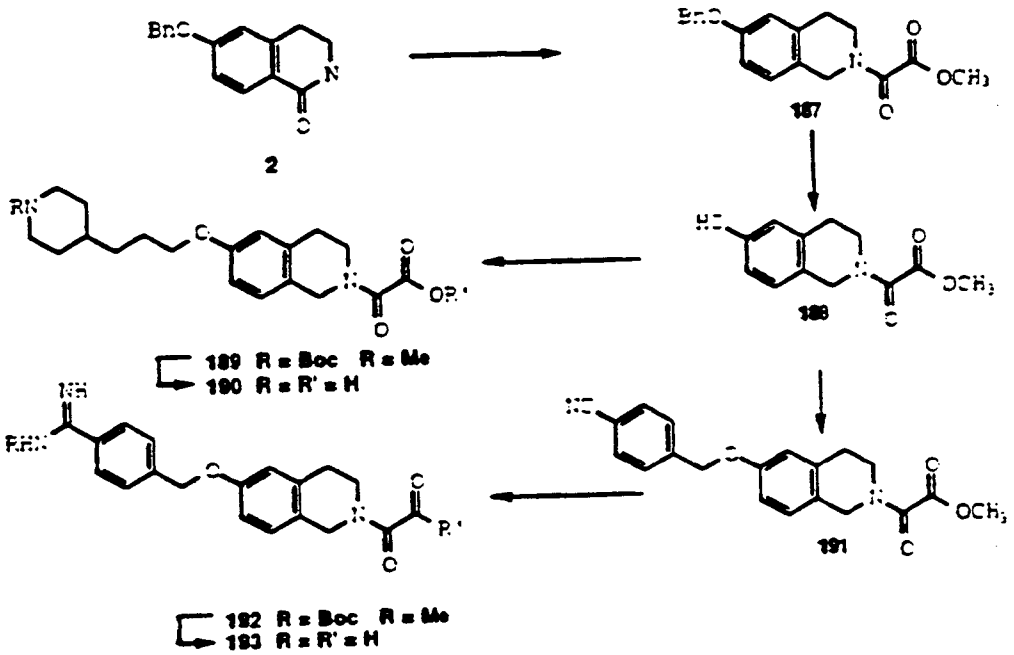
Kaavio 24 kuvaa 3,7-disubstituoitujen bentsopyraanien valmistusta, joissa 3-asema on substituoitu α-alkoksietikkahappo-osalla ja 7-asema on substituoitu amidisidotulla bentsamidiinilla. Synteesi alkaa allyylisubstituoidulla aromaattisella yhdisteellä 169. Asetamidihydrolyysi suoritetaan NaOH:lla EtOH:ssa (Claisenin emäs) ja saadulle aniliinille suoritetaan uudelleen suojaus CBz-vastineenaan. Vapaa fenoli asyloidaan sitten etikkahappoanhydridillä, jolloin saadaan 170. Olefiinin annetaan reagoida MCPBA:n kanssa, jolloin syntyy vastaava epoksidi, joka järjestetään uudelleen NaI:n läsnäollessa, jolloin syntyy 3-hydroksi- ja 3-asetoksibentsopyraanien seos. Tämä seos käsitellään LiOH:lla, jolloin saadaan alkoholi 171. 171:n alkoholiosa muutetaan sitten TBS-eetterikseen ja saatu yhdiste alkyloidaan typessä, jolloin saadaan täysin suojattu 172. C_3-hydroksiryhmän vapautus TBAF:llä ja sen jälkeen alkylointi tert.butyylibromiasetaatilla faasinsiirto-olosuhteissa antaa 173:n. Katalyyttisellä hydrauksella saadaan aniliini 174, joka asyloidaan 4-syaanibentsoehapolla, jolloin syntyy amidi 175. Tämä aine muutetaan ensin vastaavasti suojatuksi bentsamidiiniksi 176 ja sitten suojaamattomaksi sukulaisekseen 177 käyttäen samaa tapahtumajärjestystä kuin kaaviossa 1 esitettiin.

Kaavio 25



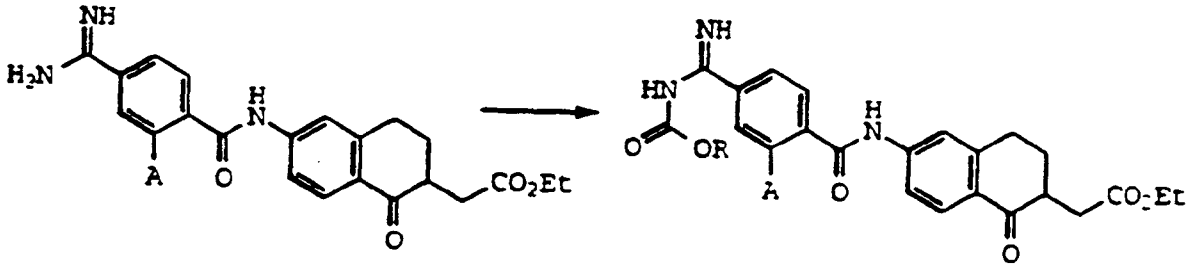
Kaavio 25 esittää 2,6-disubstituoitujen tetralonien valmistuksen, joissa 2-asema on substituoitu etikkahappo-osalla ja 6-osa on substituoitu joko alkoksisidotulla bentsamidiinilla tai alkoksisidotulla 4-alkyylipiperidiinillä. Ensimmäisessä vaiheessa tetraloni 178 käsitellään NaOH:lla ja glyoksyylihapolla, jolloin syntyy addukti 179. Tämä aine pelkistetään Zn:llä etikkahapossa ja saadun hapon (180) annetaan reagoida difenyylidiatsometaanin kanssa, jolloin syntyy bentshydryyliesteri 181. Vapaa fenoli voidaan sitten alkyloida α-bromi-p-tolunitriilillä, jolloin saadaan 184, tai sopivalla 4-alkyylipiperidiinillä, jolloin syntyy 182. Nitriili 184 muutetaan sitten vastaavaksi Boc-suojatuksi amidiiniksi 185 ja sitten täysin suojatuksi yhdisteeksi 186 käyttäen samaa reaktiojärjestystä, joka esitettiin kaaviossa 1. Yhdisteestä 182 poistetaan suojaus TFA:lla, jolloin saadaan yhdiste 183.

Kaavio 26



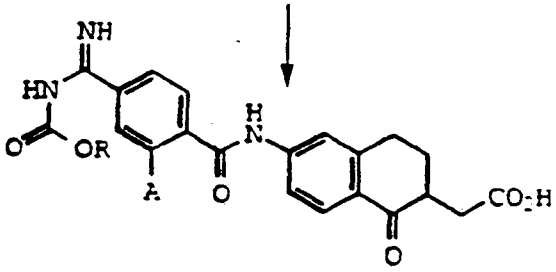
Kaavio 26 esittää menetelmän tetrahydroisokinoliinien valmistamiseksi, joissa 2-asema on substituoitu oksamiinihappojäännöksellä ja 6-asema sisältää eetterisidotun bentsamidiinin. Ensimmäisessä vaiheessa isokinoloni 2 käsitellään $LiAlH_4$:llä ja saatu pelkistystuote asyloidaan metyylioksalyylikloridilla, jolloin saadaan yhdiste 187. Tälle aineelle suoritetaan hydraus ja saatu fenoli alkyloidaan joko α-bromitolunitriilillä tai sopivalla 4-alkyylipiperidiinillä, jolloin saadaan yhdisteet 191 ja 189, vastaavasti. 191:n nitriiliosa muutetaan Boc-suojatuksi amidiiniksi 192 käyttäen samoja menetelmiä kuin kaaviossa 1 kuvattiin. Tämä aine saippuoidaan sitten NaOH:lla ja saatu happo käsitellään TFA:lla, jolloin syntyy 193. Yhdiste 190 valmistetaan käyttäen samaa saippuointi-suojauksenpoisto-järjestystä.

Kaavio 27



YHDISTE	A
365	H
366	F

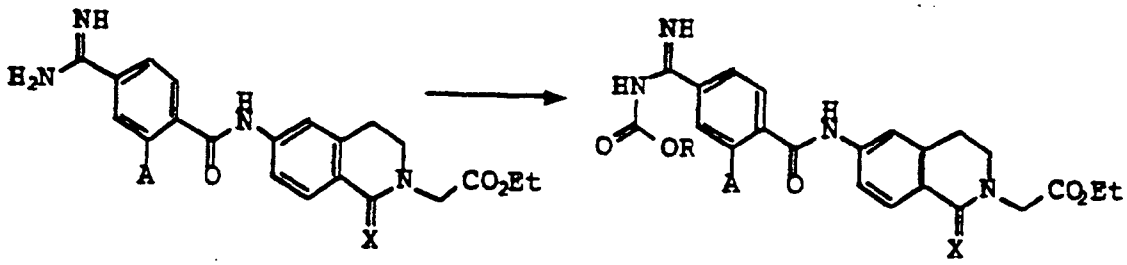
YHDISTE	A	R
367	H	etyyli
368	H	propyyli
369	F	etyyli
370	F	propyyli



YHDISTE	A	R
371	H	propyyli

Kaavio 27 kuvaa 2,6-disubstituoituihin tetraloneihin 365 ja 366 sisältyvän amidiiniosan asyloinnin, jolloin tetralonit on valmistettu yhdisteistä 102 ja 123 (kaavio 14 ja 17, vastaavasti) saippuoimalla etanolin kanssa. Asylointi suoritetaan antamalla bentsamidiinia sisältävän yhdisteen reagoida alkyylikloroformaatin kanssa vesipitoisen emäksen kanssa, jolloin syntyy johdannaiset 367-370. Näille aineille voidaan sitten suorittaa saippuointi etanolipitoisella NaOH:lla, jolloin syntyy vapaa happo (katso 371 kaaviossa 27).

Kaavio 28

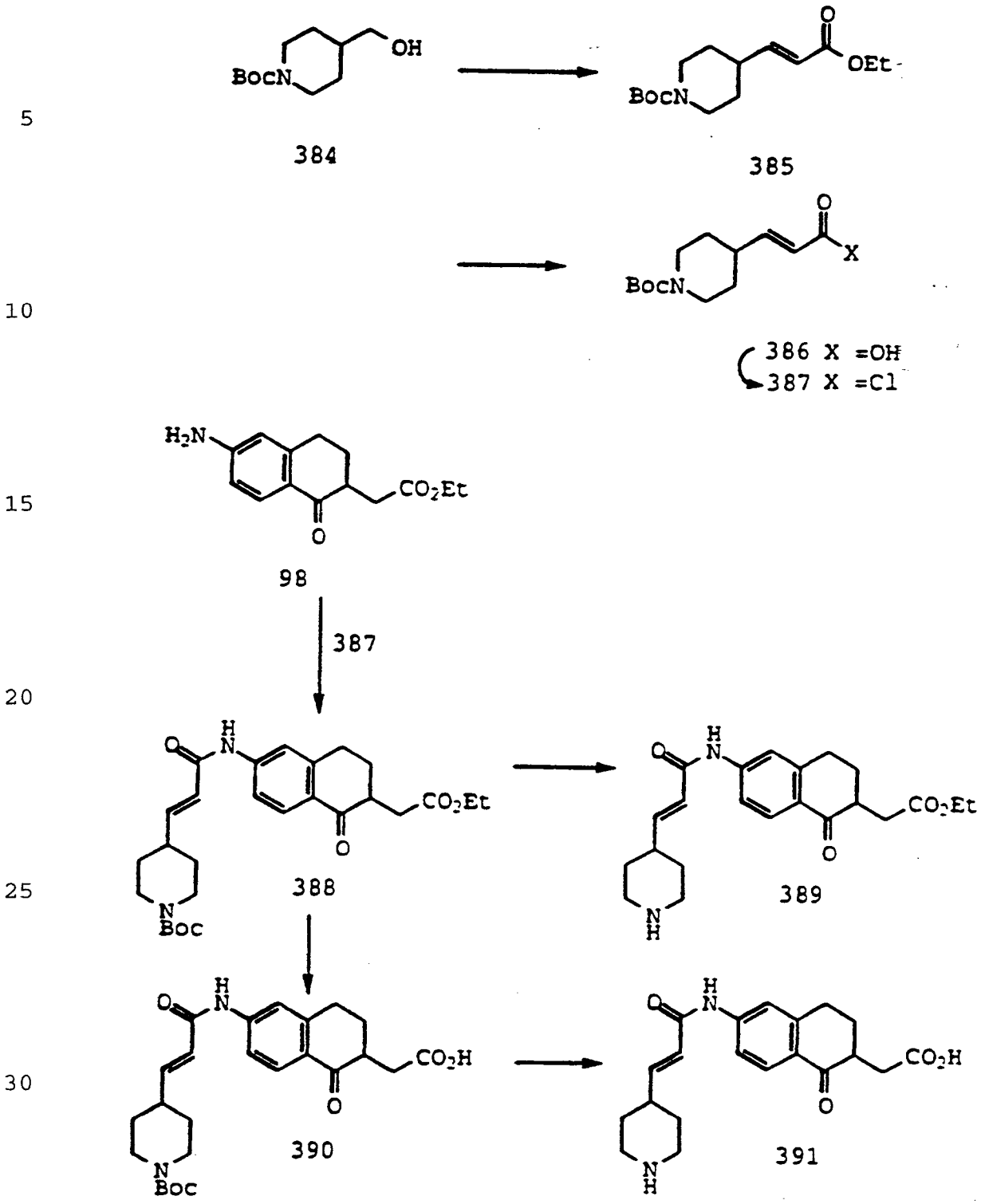


YHDISTE	A	X
372	H	H,H
373	F	H,H
374	H	O
375	F	O

YHDISTE	A	X	R
376	H	H,H	etyyli
377	H	H,H	propyyli
378	F	H,H	etyyli
379	F	H,H	propyyli
380	H	O	etyyli
381	H	O	propyyli
382	F	O	etyyli
383	F	O	propyyli

Kaavion 27 menetelmä on yleinen ja sitä on myös käytetty yhdisteille, jotka sisältävät isokinoloniytimen, kuten kaaviossa 28 on esitetty. Samalla tavalla voidaan myös valmistaa N-asyloidut bentsamidiinijohdannaiset, jotka sisältäät tetrahydroisokinoliineja tai bentsopyraaneja.

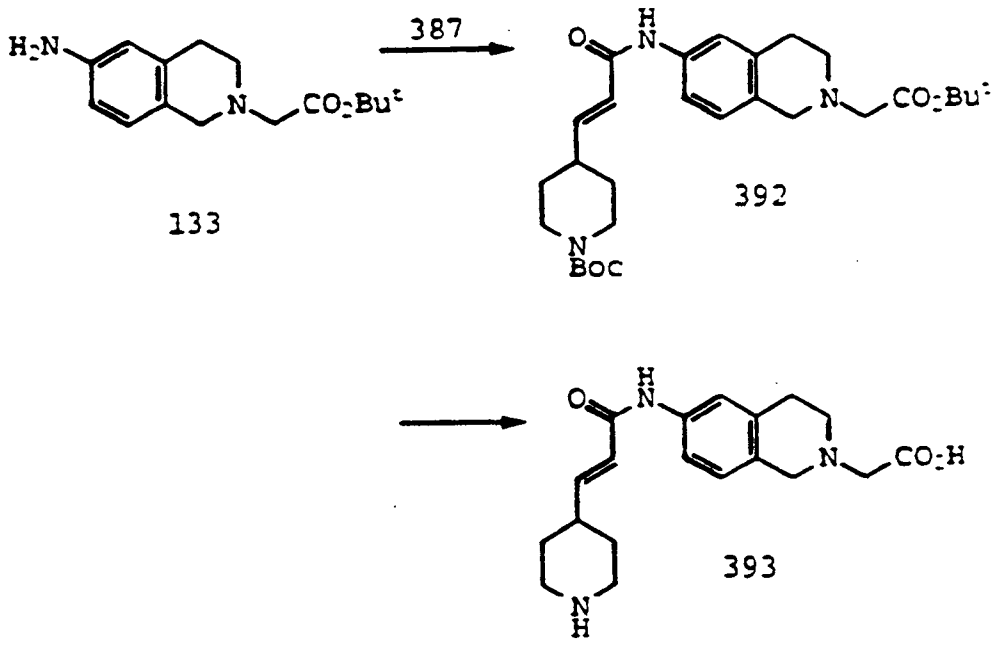
Kaavio 29



Kaavio 29 kuvaa 2,6-disubstituoitujen tetralonien valmistuksen, joissa 2-asema on miehitetty etikkahappojäännöksellä ja 6-asemassa on amidisidottu 4-propenoyylipiperidiiniosa.

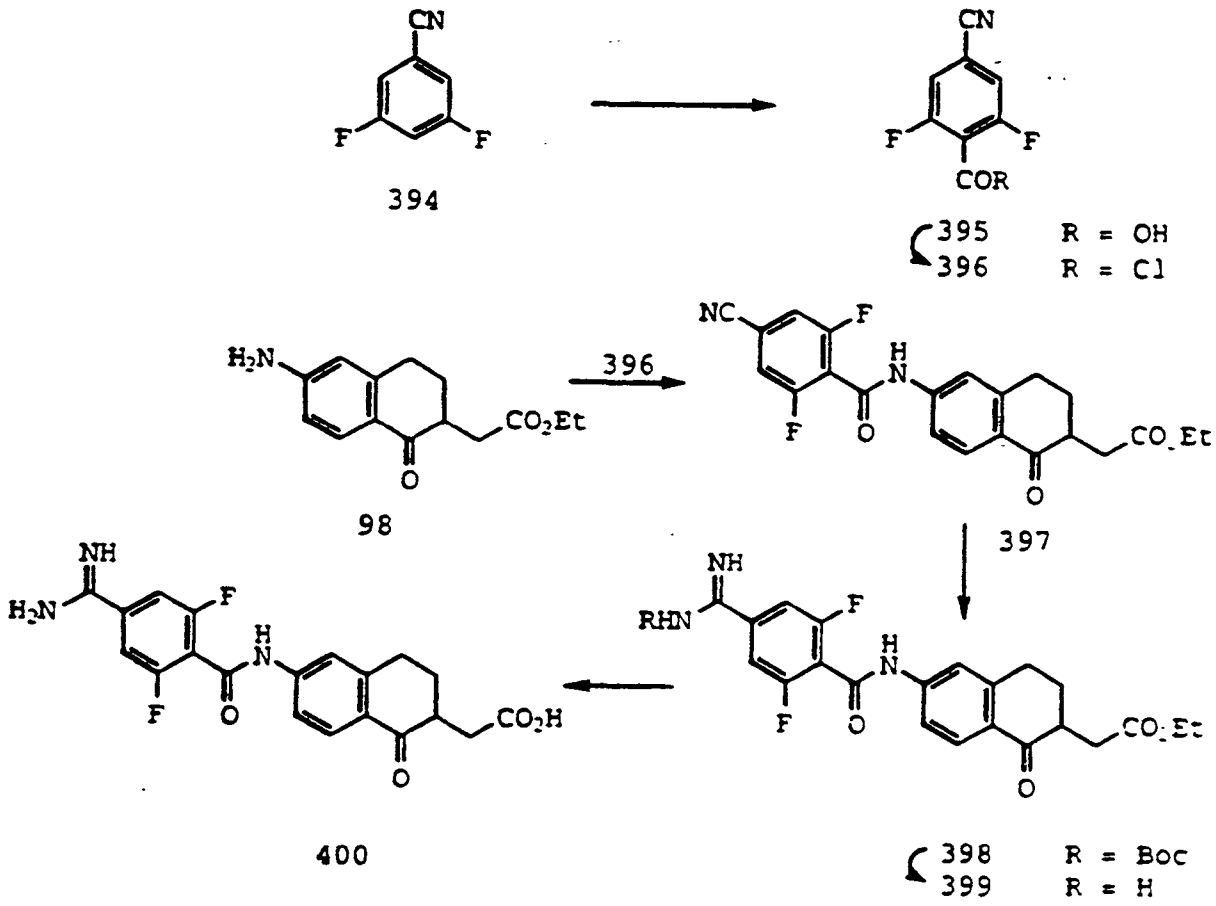
Ensimmäisessä vaiheessa alkoholi 384 (valmistettu 4-pyridyylikarbinolista hydraamalla ja suojaamalla) hapetetaan oksalyylikloridilla ja DMSO:lla, jolloin syntyy vastaava aldehydi. Tätä ainetta ei tunnisteta, vaan annetaan reagoida epäpuhtaana trietyylifosfonoasetaatin natriumsuolan kanssa, jolloin syntyy haluttu tyydyttymätön esteri 385. Tämä aine saippuoidaan LiOH:lla ja saatu happo 386 aktivoidaan oksalyylikloridilla, jolloin saadaan 387. Aniliini 98 reagoi happokloridin 387 kanssa antaen adduktin 388. Tästä yhdisteestä poistetaan N-suojaus TFA:lla, jolloin saadaan esteri 389, kun on suoritettu suolavaihto HCl:llä. Vaihtoehtoisesti saippuointi LiOH:lla ensin antaa vapaan hapon 390, josta sitten voidaan poistaa N-suojaus TFA:lla, jolloin saadaan 391.

Kaavio 30



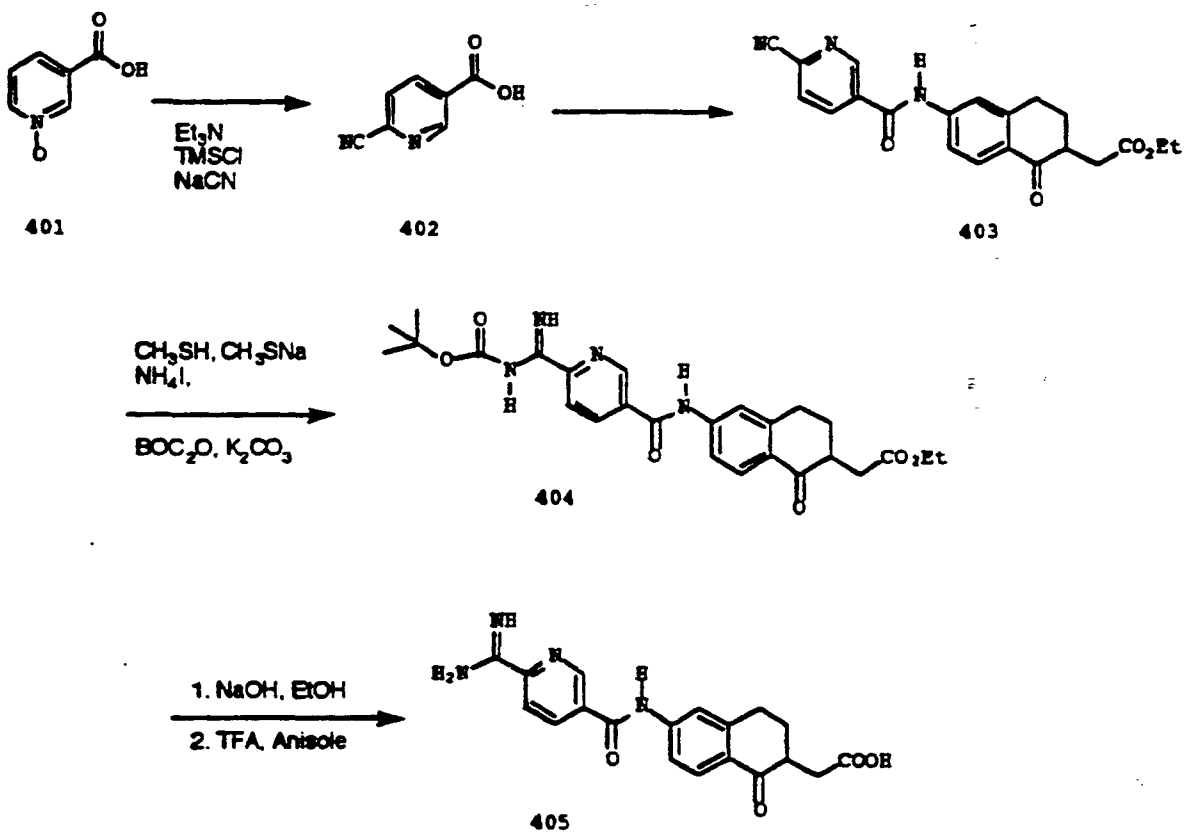
Kaavio 30 esittää 2,6-disubstituoituja tetrahydroisokinoliinien valmistuksen, joissa on etikkahappojäännös asemassa 2 ja amidisidottu 4-propenoyylipiperidiini asemassa 6. Ensimmäisessä vaiheessa 133:n 6-amino-osa asyloidaan happokloridilla 387 (kaavio 29), jolloin syntyy addukti 392. Tästä aineesta voidaan täysin poistaa suojaus TFA:lla, jolloin saadaan 393.

Kaavio 31



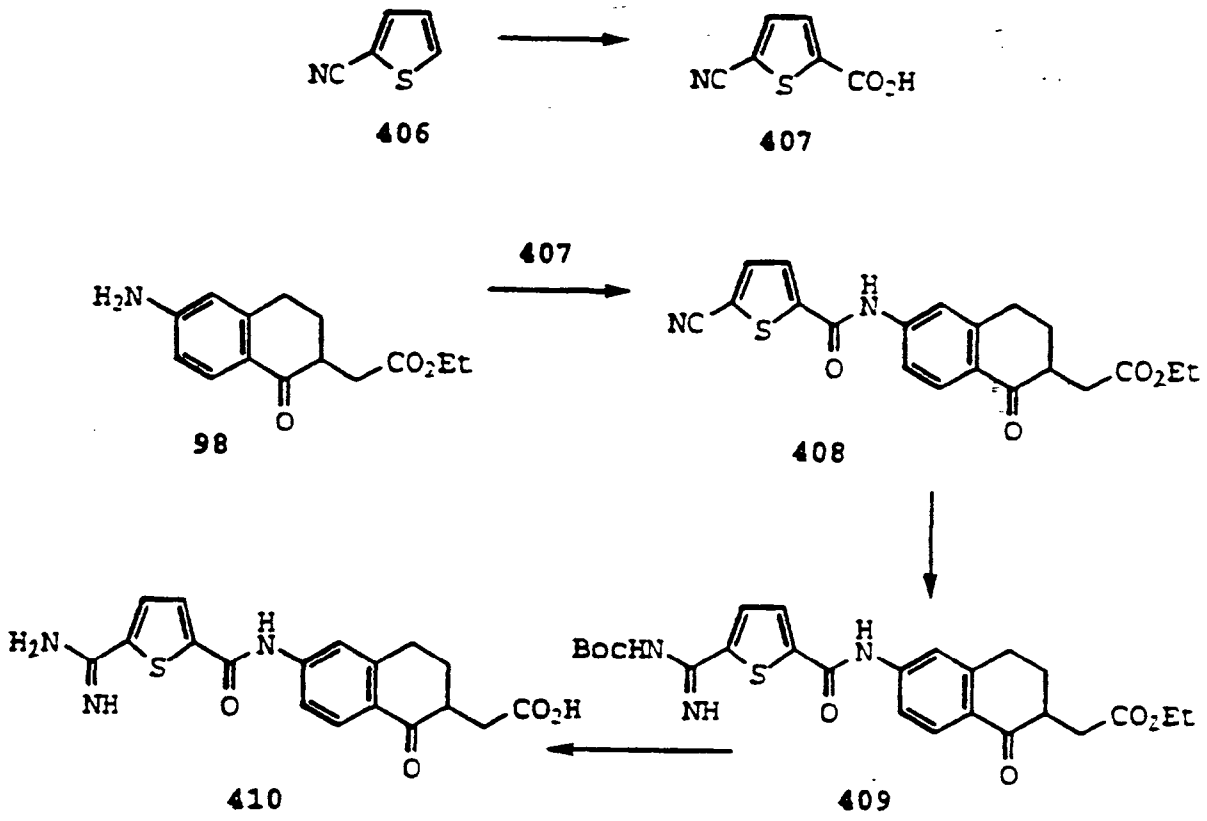
Kaavio 31 esittää 2,6-disubstituoitujen tetralonien valmistuksen, joissa 2-asema on miehitetty etikkahappo-osalla ja 6-asemassa on amidisidottu difluoribentsamidiini. Ensimmäisessä vaiheessa difluoribentsonitriili 394 litioidaan n-butyylilitiumilla ja saatu anioni sammutetaan CO_2:lla, jolloin syntyy happo 395. Tämä yhdiste käsitellään sitten oksalyylikloridilla ja saadun happokloridin 396 annetaan reagoida aniliinin 98 kanssa, jolloin syntyy addukti 397. Nitriiliosa 397:ssä muutetaan Boc-suojatuksi amidiiniksi 398 käyttäen samaa reaktiojärjestystä, jota käytettiin 5:n konversiossa 6:ksi kaaviossa 1 kuvatulla tavalla. Yhdisteestä 398 voidaan poistaa suojaus TFA:lla, jolloin syntyy 399. Vaihtoehtoisesti voidaan 398:sta täysin poistaa suojaus lohkaisemalla ensin esteriosa NaOH:lla ja sitten poistamalla suojaus amidiinista TFA:lla, jolloin syntyy 400.

Kaavio 32



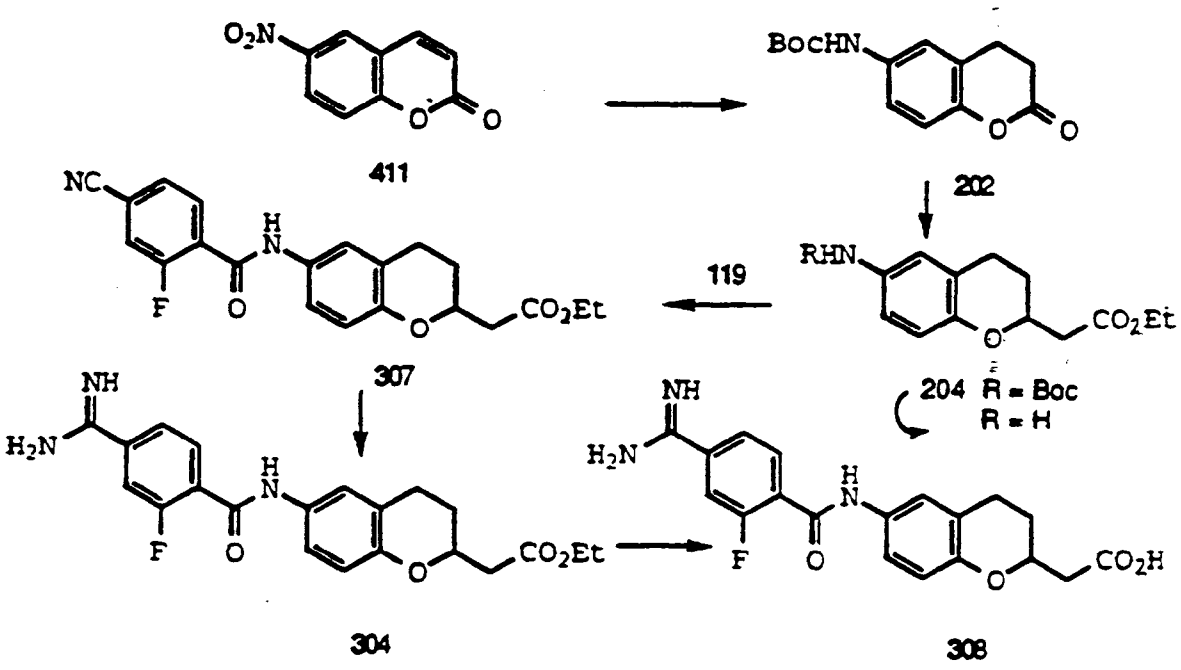
Kaavio 32 kuvaa 2,6-disubstituoitujen tetralonien valmistuksen, joissa on etikkahappo-osa asemassa 2 ja amidisidottu amidinopyridiini asemassa 6. Ensimmäisessä vaiheessa pyridiinin 401 annetaan reagoida Et_3N:n, TMSCl:n ja NaCN:n kanssa, jolloin syntyy happo 402. Tämä aine kytketään aniliinin 98 kanssa, jolloin saadaan addukti 403. Nitriilin 403:ssa annetaan sitten reagoida metaanitiolin natriumsuolan kanssa, jolloin syntyy metyylitioimidaatti. Tämän välituotteen annetaan reagoida ammoniumjodidin kanssa, jolloin syntyy amidiini, joka Boc-suojataan ja saadaan 404. Yhdisteen 404 annetaan ensin reagoida etanolipitoisen NaOH:n kanssa esterin lohkaisemiseksi ja sitten TFA:n kanssa amidiinin suojauksen poistamiseksi, jolloin syntyy täysin suojaamaton sukulainen 405.

Kaavio 33



Kaavio 33 kuvaa 2,6-disubstituoitujen tetralonien valmistuksen, joissa amidisidottu amidiini sisältää tiofeeniytimen. Ensimmäisessä vaiheessa tiofeeni metaloidaan LDA:lla ja saatu anioni sammutetaan CO_2:lla, jolloin syntyy 407. Tämän hapon annetaan reagoida yhdisteen 98 kanssa EDCI:n läsnäollessa, jolloin syntyy amidi 408. Nitriiliosa 408:ssa muutetaan Boc-suojatuksi amidiiniksi 409 käyttäen samaa reaktiojärjestystä, jota käytettiin yhdisteen 6 muodostamiseksi kaaviossa 1. Saatu yhdiste saippuoidaan ensin etanolipitoisella NaOH:lla ja sitten suoritetaan N-suojauksenpoisto TFA:lla, jolloin syntyy yhdiste 410 TFA-suolana.

Kaavio 34



Kaavio 34 esittää 2,6-disubstituoitujen bentsopyraanien valmistuksen, joissa 2-asemassa on etikkahappo-osa ja 6-asema sisältää amidisidotun fluorisubstituoidun bentsamidiinin. Ensimmäisessä muutoksessa nitroryhmä pelkistetään ammoniumformiaatilla ja palladiumilla, ja saatu aniliini Boc-suojataan. Sitten B-renkaan tyydyttymättömyys poistetaan Pd/C:llä, jolloin syntyy laktoni 202. Tämä aine pelkistetään DIBAH:lla, jolloin syntyy välituotelaktoni 202. Tämä aine pelkistetään DIBAH:lla, jolloin syntyy välituotelaktoli, jonka annetaan reagoida etoksikarbonyylimetyleenitrifenyylifosforaanin kanssa, jolloin syntyy bentsopyraani 204. Tälle aineelle suoritetaan sitten N-suojauksenpoisto TFA:lla ja saadun aniliinin annetaan reagoida happokloridin kanssa, joka on saatu fluorihaposta 119, jolloin syntyy addukti 307. Tämä aine käsitellään sitten HCl:llä etanolissa, jolloin syntyy välituoteiminoeetteri, jota ei tunnistettu, vaan annettiin sen sijaan reagoida ammoniakin kanssa, jolloin muodostui 304. Tämä aine hydrolysoitiin sitten NaOH:lla etanolissa, jolloin saatiin haluttu vapaa happo 308 neutraloinnin jälkeen.

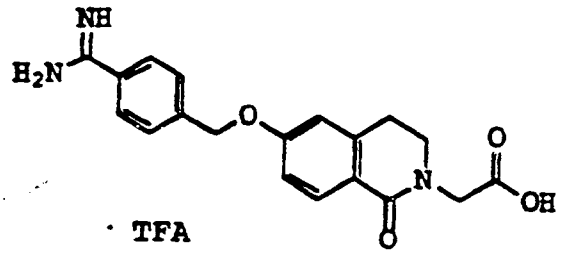
Esimerkit

Seuraavat esimerkit annetaan, jotta alan ammattimies pystyy käyttämään tätä keksintöä. Näitä esimerkkejä ei kuitenkaan tule lukea keksinnön aluetta rajoittaviksi, joka on määritelty mukaanliitettyjen vaatimusten avulla.

Seuraavissa esimerkeissä käytetyt viitenumerot viittaavat vastaavaan yhdisteeseen, joka on esitetty edeltävissä reaktiokaavioissa 1-26:

Esimerkki 1

6-[[4-(aminoiminometyyli)fenyyli]metoksi]-3,4-dihydro-1-okso-2(1H)-isokinoliinietikkahappotrifluoriasetaatin valmistus, jolla yhdisteellä on kaava (7):



7

Osa A:

Seosta, jossa oli fenolia (1) (6-hydroksi-3,4-dihydro-1-okso-2(1H)-isokinoliini (1,0 g, 6,14 mmol)), bentsyylibromidia (1,0 g, 6,14 mmol), K_2CO_3 (0,93 g, 6,74 mmol) ja asetonia (15 ml), pidettiin palautusjäähdytyksessä 12 tuntia ja annettiin sitten jäähtyä huoneenlämpöön. Seos laimennettiin sitten EtOAc:llä ja pestiin H_2O:lla. Orgaaninen aine kuivattiin ($MgSO_4$) ja konsentroitiin. Epäpuhdas jäännös uudelleenkiteytettiin EtOAc/heksaaneista ja saatiin 1,53 g (98%) (2):sta ((6-bentsyylioksi-3,4-dihydro-1-okso-2(1H)isokinoliini) valkoisena kiinteänä aineena.

Osa B:

Laktaamin (2) (0,1 g, 0,39 mmol) liuokseen THF:ssä (4 ml) lisättiin natriumhydridiä (0,017 g 60% dispersiota mineraaliöljyssä, 0,43 mmol). Saatua seosta pidettiin palautusjäähdytyksessä 1 tunti ja annettiin sitten jäähtyä huoneenlämpöön. Seos käsiteltiin sitten tert.butyylibromiasetaatilla (0,07 g, 0,43 mmol). Tunnin kuluttua reaktio pysäytettiin lisäämällä H_2O:ta (10 ml) ja saatu seos uutettiin EtOAc:llä. Yhdistetyt uutteet kuivattiin (käyttäen $MgSO_4$) ja konsentroitiin. Epäpuhdas aine puhdistettiin kromatografialla (silikageeli, 2:1 heksaani: EtOAc), jolloin saatiin 0,14 g (99%) yhdistettä (3a) valkoisena kiinteänä aineena.

Osa C:

Seosta, jossa oli (3a) (0,13 g, 0,37 mmol), Pd/C (0,14 g, 10% hiilellä), ja EtOAc (5 ml), sekoitettiin vetyilmakehässä (pyörökolvi) 1,5 tuntia ja suodatettiin sitten. Suodos konsentroitiin, jolloin saatiin 0,13 g (100%) yhdistettä (4) olennaisesti puhtaana valkoisena aineena.

Osa D:

Seosta, jossa oli (4) (1,00 g, 3,60 mmol), α-bromi-p-tolunitriiliä (0,71 g, 3,60 mmol), K_2CO_3 (0,50 g, 3,60 mmol) ja asetonia (35 ml), pidettiin palautusjäähdytyksessä 4 tuntia ja annettiin sitten jäähtyä huoneenlämpöön. Saatu seos konsentroitiin ja jäännös kromatografioitiin silikageelillä (1:1 heksaani-EtOAc) ja saatiin 1,38 g (98%) yhdistettä (5) kirkkaana öljynä.

Osa E:

Seos, jossa oli (5) (0,385 g, 0,982 mmol), pyridiiniä (5,5 ml) ja Et_3N (0,55 ml), kyllästettiin H_2S:llä ja annettiin seistä 2 päivää. Tämä liuos laimennettiin sitten H_2O:lla ja saatu seos uutettiin EtOAc:llä ja uutteet konsentroitiin. Epäpuhdas isolaatti siirrettiin seokseen, jossa oli asetonia (5 ml) ja CH_3I (2,5 ml) ja pidettiin palautusjäähdytyksessä 1 tunti. Tämän seoksen annettiin jäähtyä huoneenlämpöön ja

sen jälkeen konsentroitiin. Epäpuhdas isolaatti siirrettiin MeOH:hon (5 ml) ja käsiteltiin NH_4OAc:llä. Saatua liuosta pidettiin 60°C:ssa 2 tuntia ja konsentroitiin sitten. Epäpuhdas isolaatti siirrettiin sitten THF/H_2O-liuokseen (1:1 6 ml) ja käsiteltiin K_2CO_3:lla (0,179 g, 1,30 mmol) ja Boc_2O:lla (0,202 g, 0,95 mmol), ja saatua seosta sekoitettiin huoneenlämmössä 2 tuntia. Reaktioseos laimennettiin sitten EtOAc:llä ja pestiin vedellä. Orgaaninen aine konsentroitiin sitten ja epäpuhdas isolaatti puhdistettiin kromatografialla (silikageeli 200-400 mesh, 30:1 $CHCl_3$-MeOH), jolloin saatiin 0,311 g (62%) yhdistettä (6) kirkkaana öljynä.

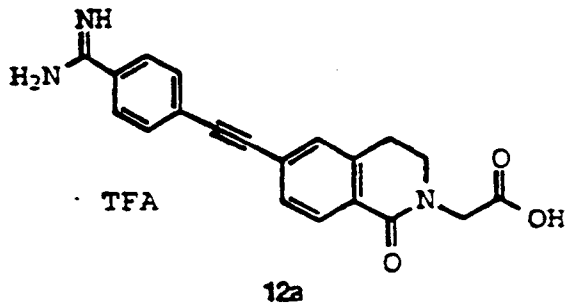
Osa F:

Seosta, jossa oli (6) (0,311 g, 0,612 mmol) ja TFA (5 ml), pidettiin huoneenlämmössä 1 tunti ja konsentroitiin sitten. Jäännös siirrettiin H_2O:hon ja seos pestiin Et_2O:lla. Jäljelle jäänyt vesipitoinen aine lyofilisoitiin, jolloin saatiin 0,31 g yhdistettä (7) valkoisena kiinteänä aineena.

^{1}HNMR (300 MHz, CD_3OD) 3.03 (t, J=6.5 Hz, 2H), 3.68 (t, J=6.5 Hz, 2H), 4.29 (s, 2H), 5.30 (s, 2H), 6.94 (d, J=1.9 Hz, 1H), 7.0 (dd, J=1.9, 8.6 Hz, 2H), 7.69 (d, J=8.5 Hz, 2H), 7.84 (d, J=8.5 Hz, 2H), 7.87 (d, J=8.6 Hz, 1H), IR ($CHCl_3$) 2928, 1695, 1435, 1286 cm^{-1}; MS (FAB) m/e 354.1451 (354.1454 lask. **$C_{19}H_{20}N_3O_4$** :lle

Esimerkki 2

6-[[4-aminoiminometyyli)fenyyli]etynyyli]-3,4-dihydro-1-okso-2(1H)-isokinoliinietikkahappotrifluoriasetaatin valmistus, jota yhdistettä esittää kaava (12a):



12a

Osa A:

Liuokseen, jossa oli (4) (9,5 g, 34,2 mmol) ja juuri tislattua pyridiiniä (250 ml), lisättiin trifluorimetaanisulfonihappoanhydridiä (5,8 ml, 34,2 mmol) 0°:ssa. Saadun liuoksen annettiin lämmetä huoneenlämpöön ja pysäytettiin sitten lisäämällä H_2O (125 ml). Seos uutettiin EtOAc:llä ja uute kuivattiin ($MgSO_4$) ja konsentroitiin. Epäpuhdas aine puhdistettiin kromatografialla (silikageeli, 4:1 heksaani:etyyliasetaatti), jolloin saatiin 11,54 g (82,4%) yhdistettä (8) (6-[[trifluorimetyyli)sulfonyyli]oksi]-3,4-dihydro-1-okso-2(1H)-isokinoliinietikkahappo-1,1-dimetyyliesteri) valkoisena kiinteänä aineena.

Osa B:

Seosta, jossa oli (8) (0,325 g, 0,79 mmol), (9a) (0,141 g, 1,11 mmol), bis(trifenyylifosfiini)palladium(II)kloridia (0,014 g, 0,02 mmol), vedetöntä DMF (2,5 ml) ja juuri tislattua Et_3N (0,5 ml), sekoitettiin 90°C:ssa 1 tunti. Tällöin lisättiin H_2O (25 ml) ja seos uutettiin EtOAc:llä (2x75 ml). Uutteet kuivattiin $MgSO_4$:llä ja konsentroitiin. Epäpuhdas aine puhdistettiin pylväskromatografialla (silikageeli, 5:2 heksaani:EtOAc), jolloin saatiin 0,173 g (57%) yhdistettä (10a) oranssina kiinteänä aineena.

Osa C:

Seuraamalla yleismenetelmää yhdisteen (6) valmistamiseksi (esimerkki 1, osa E) valmistettiin yhdiste (11a) 53%:n saannolla lähtien 0,13 g:sta (10a).

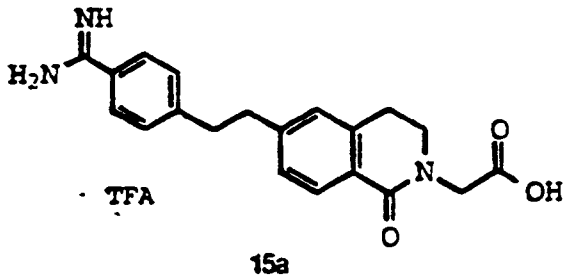
Osa D:

Seuraten yleistä menetelmää, jota käytetään yhdisteen (7) valmistamiseksi, esimerkki 1, osa F, valmistettiin yhdiste (12a) (6-[[4-(aminoiminometyyli)fenyyli]etynyyli]-3,4-dihydro-1-okso-2(1H)-isokinoliinietikkahappotriasetaatti) 76%:n saannolla lähtien 0,089 g:sta yhdistettä (11a).

^{1}HNMR (300 MHz, CD_3OD) 3.11 (t, J = 6.6 Hz, 2H), 3.73 (t, J = 6.5 Hz, 2H), 4.34 (s, 2H), 7.51 (s, 1H), 7.55 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.78 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.83 (d, J = 7.4 Hz, 2H), 7.97 (d, J = 8.0 Hz, 1H); IR (KBr) 3355, 3085, 1709, 1610, 1183 cm^{-1}; MS(FAB) m/e 348.1332 (348.1348 lask. $C_{20}H_{18}N_3O_3$):11e

Esimerkki 3

6-[2-[4-(aminoiminometyyli)fenyyli]etyyli]-3,4-dihydro-1-okso-2(1H)-isokinoliinietikkahappotrifluoriasetaatinvalmistus, jota yhdistettä esittää kaava (15a):



15a

Osa A:

Seosta, jossa oli (10a) (0,10 g, 0,26 mmol), Pd/C (0,10 g 10% hiilellä) ja EtOAc (15 ml), sekoitettiin vetyilmakehässä (pyörökolvi) 1,5 tuntia ja sitten suodatettiin, jolloin saatiin 0,10 g (100%) yhdistettä (13a) harmaanvalkoisena kiinteänä aineena.

Osa B:

Seuraten yhdisteen (6) valmistamiseen käytettyä yleismenetelmää, (esimerkki 1, osa E) valmistettiin yhdiste (14a) 78%:n saannolla lähtien 0,095 g:sta yhdistettä (13a).

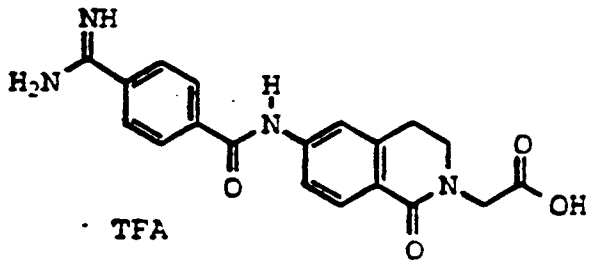
Osa C:

Seuraten yhdisteen (7) valmistamiseen käytettyä yleismenetelmää, (esimerkki 1, osa F) valmistettiin yhdiste (15a) 60%:n saannolla lähtien 0,09 g:sta yhdistettä (14a).

^{1}HNMR (300 MHz, CD_3OD) 3.01 (m, 6H), 3.64 (t, J = 6.6 Hz, 2H), 4.28 (s, 2H), 7.10 (m, 3H), 7.39 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.67 (d, 8.2 Hz, 2H), 7.77 (d, J = 8.4 Hz, 1H); IR (KBr) 3337, 3112, 1641, 1210, 1188 cm^{-1}. MS(FAB) m/e 352.1655 (352.1661 lask. $C_{20}H_{22}N_3O_3$:lle

Esimerkki 4

6-[[4-(aminoiminometyyli)bentsoyyli]amino]-3,4-dihydro-1-okso-2(1H)-isokinoliinietikkahappotrifluoriasetaatinvalmistus, jota yhdistettä esittää kaava (22):



22

Osa A:

Liuosta, jossa oli (8) (esimerkki 2, osa A) (5,0 g, 12,2 mmol), DMF (25 ml), palladium(II)asetaattia (0,082 g, 0,37 mmol), trifenyylifosfiinia (0,19 g, 0,73 mmol), juuri tislattua Et_3N (3,4 ml, 24,4 mmol) ja vedetöntä MeOH (9,9 ml, 244 mmol), sekoitettiin CO-ilmakehässä (pyörökolvi) 65°C:ssa 15 tuntia. Reaktioseoksen annettiin sitten jäähtyä ja laimennettiin H_2O:lla. Saatu seos uutettiin EtOAc:llä (2x100 ml). Yhdistetyt uutteet kuivattiin ($MgSO_4$) ja konsentroitiin. Epäpuhdas aine puhdistettiin pylväskromatografialla (silikageeli; 3:1 heksaani:EtOAc), jolloin saatiin 2,80 g (72%) yhdistettä (16) (6-(metoksikarbonyyli)-3,4-dihydro-1-okso-2(1H)-isokinolonietikkahappo-1,1-dimetyyliesteri) harmaanvalkoisena kiinteänä aineena.

Osa B:

Liuos, jossa oli yhdistettä (16) (2,8 g, 8,7 mmol) ja THF (87 ml), käsiteltiin vesipitoisella LiOH:lla (87 ml 0,1N liuosta, 8,7 mmol), ja saatua liuosta pidettiin huoneenlämmössä 1 tunti. Reaktioseos konsentroitiin sitten 1/2 tilavuuteen ja uutettiin EtOAc:llä. Osa vesipitoista ainetta tehtiin sitten happamaksi (pH=5) 1N HCl:llä ja tämä seos uutettiin sitten EtOAc:llä. Yhdistetyt uutteen kuivattiin sitten ($MgSO_4$) ja konsentroitiin, jolloin saatiin 0,37 g (17) viskoosina öljynä. Jäljelle jäänyt vesipitoinen aine lyofilisoitiin, jolloin saatiin 2,06 g yhdistettä (17) litiumsuolana.

Osa C:

Liuos, jossa oli (17) (0,200 g, 0,66 mmol) ja vedetöntä tolueenia (50 ml), käsiteltiin difenyylifosforyyliatsidilla (282,3 ml, 1,31 mmol) ja juuri tislatulla Et_3N:llä (0,18 ml, 1,31 mmol), ja saatua liuosta pidettiin 85°C:ssa 2 tuntia. Reaktion annettiin sitten jäähtyä huoneenlämpöön, jossa se käsiteltiin bentsyylialkoholilla (0,14 ml, 1,31 mmol) ja sekoitettiin vielä tunti. Reaktioseos konsentroitiin sitten ja epäpuhdas isolaatti puhdistettiin pylväskromatografialla (silikageeli, 1:1 heksaani:EtOAc), jolloin saatiin 0,21 g (79%) yhdistettä (18) (6-[(bentsyylioksikarbonyyli)amino]-3,4-dihydro-1okso-2(1H)-isokinolonietikkahappo-1,1-dimetyyliesteri) valkoisena kiinteänä aineena.

Osa D:

Seosta, jossa oli (18) (0,20 g, 0,49 mmol), EtOH (20 ml), EtOAc (20 ml) ja Pd/C (0,2 g 10% hiilellä), sekoitettiin vetyilmakehässä (pyörökolvi) 1 tunti ja suodatettiin sitten ja konsentroitiin, jolloin saatiin 0,138 g (100%) yhdistettä (19) (6-amino-3,4-dihydro-1-okso-2(1H)-isokinoliinietikkahappo-1,1-dimetyyletyyliesteri) valkoisena kiinteänä aineena.

Osa E:

Liuosta, jossa oli (19) (0,125 g, 0,45 mmol), vedetöntä dikloorimetaania (2,5 ml), parasyaanibentsoehappoa (0,066 g,

0,45 mmol), 1-(3-dimetyylaminopropyyli)-3-etyylikarbodiimidihydrokloridia (EDCI) (0,095 g, 0,50 mmol) ja 4-dimetyyliaminopyridiiniä (DMAP) (10,0 mg), pidettiin huoneenlämmössä 2 tuntia ja sen jälkeen konsentroitiin. Epäpuhdas isolaatti puhdistettiin pylväskromatografialla (silikageeli; 2:1 EtOAc:heksaani), jolloin saatiin 0,176 g (96%) yhdistettä (20) valkoisena kiinteänä aineena.

Osa F:

Seuraamalla yhdisteen (6) synteesiin tarkoitettua yleistä menetelmää (esimerkki 1, osa E) valmistettiin yhdiste (21) 36%:n saannolla lähtien 0,17 g:sta yhdistettä (20).

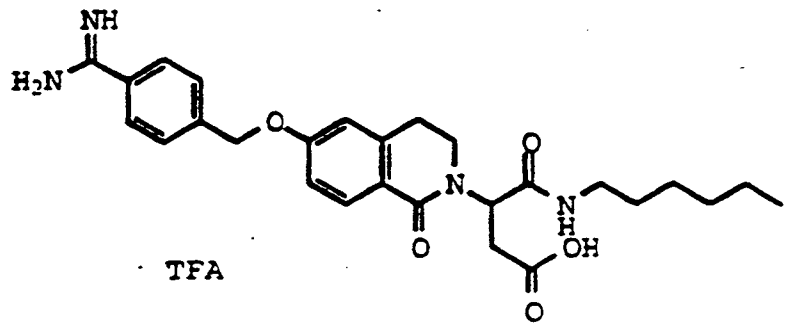
Osa G:

Seuraamalla yhdisteen (7) synteesiin tarkoitettua yleistä menetelmää (esimerkki 1, osa F) valmistettiin yhdiste (22) 76%:n saannolla lähtien 0,07 g:sta yhdistettä (21).

^{1}HNMR (300 MHz, CD_3OD) 3.09 (t, J = 6.6 Hz, 2H), 3.72 (t, J = 6.6 Hz, 2H), 4.32 (s, 2H), 7.67 (d, 1H), 7.80 (br s , 1H), 7.94 (d, J = 8.3 Hz, 3H), 8.16 (d, J = 8.2 Hz, 2H); IR ($CHCl_3$) 3354, 3007, 1634, 1538, 1196 cm^{-1}; MS (FD) m/e 367. Anal. lask. $C_{21}H_{19}F_3N_4O_6$:lle : C, 52.50; H, 3.99; N, 11.66 löyd. C, 52.62; H, 4.21: N, 11.41.

Esimerkki 5

(+-)-6-[[4-(aminoiminometyyli)fenyyli]metoksi]-3,4-dihydro-1-okso-beeta[heksyyliaminokarbonyyli]-2(1H)-isokinolonipropaanihappotrifluoriasetaatin valmistus, jota yhdistettä esittää kaava (29a).



· TFA

29a

Osa A:

Seuraten yhdisteen (3a) valmistukseen esitettyä menetelmää (esimerkki 1, osa B) valmistettiin yhdiste (3b) 60%:n saannolla lähtien laktaamista (2) ja metyylibromiasetaatista.

Osa B:

Liuos, jossa oli (3b) (1,95 g, 6,0 mmol) ja THF (10 ml), lisättiin liuokseen, jossa oli LHMDS (valmistettu n-BuLi:stä ja HMDS:stä standardimenetelmien mukaan, 6,6 mmol) ja THF (10 ml) -78°C:ssa. 1 tunnin kuluttua liuos käsiteltiin tert.butyylibromiasetaatilla (1,1 ml, 6,6 mmol) ja annettiin lämmetä huoneenlämpöön. Seos laimennettiin EtOAc:llä (100 ml) ja pestiin H_2O:lla. Orgaaninen aine kuivattiin ($MgSO_4$) ja konsentroitiin. Kromatografioimalla (silikageeli, 200-400 mesh, 2:1 heksaanit/EtOAc) saatiin 2,17 g (82%) yhdistettä (23) kirkkaana öljynä.

Osa C:

Seuraten yhdisteen (4) valmistukseen esitettyä menetelmää (esimerkki 1, osa C) valmistettiin yhdiste (24) 94%:n saannolla lähtien 2,17 g:sta yhdistettä (23).

Osa D:

Seosta, jossa oli (24) (1,79 g, 5,12 mmol), alfa-bromi-p-tolunitriiliä (1,11 g, 5,64 mmol), K_2CO_3 (0,78 g, 5,64 mmol), Bu_4NI (kat.) ja DMF (10 ml), sekoitettiin 80°C:ssa 3 tuntia ja annettiin sitten jäähtyä huoneenlämpöön. Seos laimennettiin sitten EtOAc:llä (100 ml) ja pestiin H_2O:lla. Orgaaninen aine konsentroitiin ja epäpuhdas isolaatti puhdistettiin kromatografialla (silikageeli, 200-400 mesh, 1,5:1 heksaanit/EtOAc), jolloin saatiin 2,32 g (98%) yhdistettä (25) kirkkaana öljynä.

Osa E:

Seosta, jossa oli (25) (0,46 g, 1,0 mmol), 0,1N LiOH:n vesiliuosta (11 ml, 1,1 mmol) ja THF (11 ml), sekoitettiin huoneenlämmössä 3 tuntia ja konsentroitiin sitten 1/2 tila-

vuuteen. Jäljellä oleva vesipitoinen aine pestiin kerran Et_2O:lla ja tehtiin happamaksi pH-arvoon 3 1N HCl:llä. Tämä seos uutettiin Et_2O:lla ja yhdistetyt uutteet konsentroitiin. Epäpuhdas aine siirrettiin CH_2Cl_2:ään (5 ml) ja käsiteltiin heksyyliamiinilla (0,15 ml, 1,1 mmol), EDCI:llä (0,28 g, 1,5 mmol) ja DMAP:llä (kat.). Saatua seosta pidettiin huoneenlämmössä 4 tuntia ja laimennettiin sitten Et_2O:lla ja pestiin H_2O:lla. Orgaaninen aine konsentroitiin ja epäpuhdas jäännös puhdistettiin kromatografialla (silikageeli, 200-400 mesh, 1:1 heksaanit/EtOAc), jolloin saatiin 0,52 g (92%) yhdistettä (27a) kirkkaana öljynä.

Osa F:

Seuraten yhdisteen (6) valmistukseen käytettyä menetelmää (esimerkki 1, osa E) valmistettiin yhdiste (28a) 75%:n saannolla lähtien 0,52 g:sta (27a).

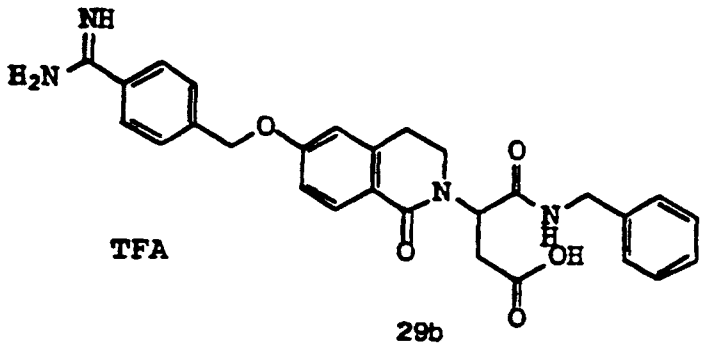
Osa G:

Seuraten yhdisteen (7) valmistukseen käytettyä menetelmää (esimerkki 1, osa F) valmistettiin yhdiste (29a) 82%:n saannolla lähtien 0,47 g:sta (28a).

^1H NMR (300 MHz, CD_3OD) 0.83 (m, 3H), 1.27 (m, 6H), 1.45 (m, 2H), 2.71 (dd, J = 8.0, 15.9 Hz, 1H), 3.1 (m, 5H), 3.59 (m, 2H), 5.28 (s, 2H), 5.48 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 6.90 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 6.98 (dd, J = 2.0, 8.7 Hz, 1H), 7.70 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.83 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.90 (d, J = 8.7 Hz, 1H); IR (KBr) 3331, 1668, 1605, 1278, 1188 cm^{-1}; MS (FAB) m/e 495.2612 (495.2607 lask. $C_{27}H_{35}N_4O_5$:lle

Esimerkki 6

(+-)-6-[[4-(aminoiminometyyli)fenyyli]metoksi]-3,4-dihydro-1-okso-beeta-[[(fenyylimetyyli)amino]karbonyyli]-2(1H)-iso-kinoliinipropaanihappotrifluoriasetaatin valmistus, jota yhdistettä esittää kaava (29b).



29b

Osa A:

Seuraten yhdisteen (27a) valmistukseen käytettyä menetelmää (esimerkki 5, osa E) valmistettiin yhdiste (27b) 84%:n saannolla lähtien 0,46 g:sta (26) (esimerkki 5, osa E) ja 0,12 g:sta bentsyyliamiinia.

Osa B:

Seuraten yhdisteen (6) valmistukseen käytettyä menetelmää (esimerkki 1, osa E) valmistettiin 28b 76%:n saannolla lähtien 0,45 g:sta (27b).

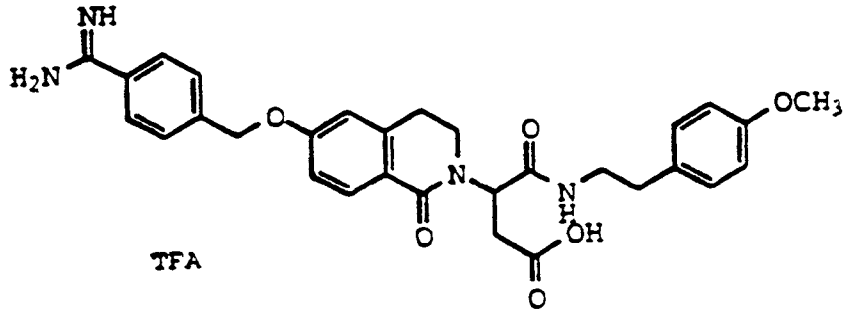
Osa C:

Seuraten yhdisteen (7) valmistukseen käytettyä menetelmää (esimerkki 1, osa F) valmistettiin (29b) 72%:n saannolla lähtien 0,41 g:sta (28b).

^{1}H NMR (300 MHz, CD_3OD) 2.70 (dd, J = 7.2, 16.1 Hz, 1H), 2.90, (br t, J = 6.4 Hz, 2H), 3.08 (dd, J = 7.9, 15.8 Hz, 1H), 3.60 (m, 2H), 4.30 (dd, J = 5.7, 14.9 Hz, 1H), 4.43 (dd, J = 6.3, 14.9 Hz, 1H), 5.28 (s, 2H), 5.50 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 6.87(m, 1H), 6.97 (dd, J = 2.0, 8.6 Hz, 1H), 7.25 (m, 5H), 7.71 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.87 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.90 (d, J = 8.5 Hz, 1H); IR (KBr) 3333, 3092, 1668, 1604, 1278, 1185 cm^{-1}; MS (FAB) m/e 501.2151 (501.2138 lask. $C_{28}H_{29}N_4O_5$;lle

Esimerkki 7

(+-)-6-[[4-(aminoiminomeyyli)fenyyli]metoksi]-3,4-dihydro-1-okso-beeta-[[(4-metoksifenyylietyyli)amino]karbonyyli]-2(1H)-isokinoliinipropaanihappotrifluoriasetaatin valmistus, jota yhdistettä esittää kaava (29c).



29c

Osa A:

Seuraten yhdisteen (27a) valmistukseen käytettyä menetelmää (esimerkki 5, osa E) valmistettiin yhdiste (27c) 76%:n saannolla lähtien 0,46 g:sta (26) ja 0,17 g:sta p-metoksifenetyyliamiinia.

Osa B:

Seuraten yhdisteen (6) valmistukseen käytettyä menetelmää (esimerkki 1, osa E) valmistettiin (28c) 85%:n saannolla lähtien 0,44 g:sta (27c).

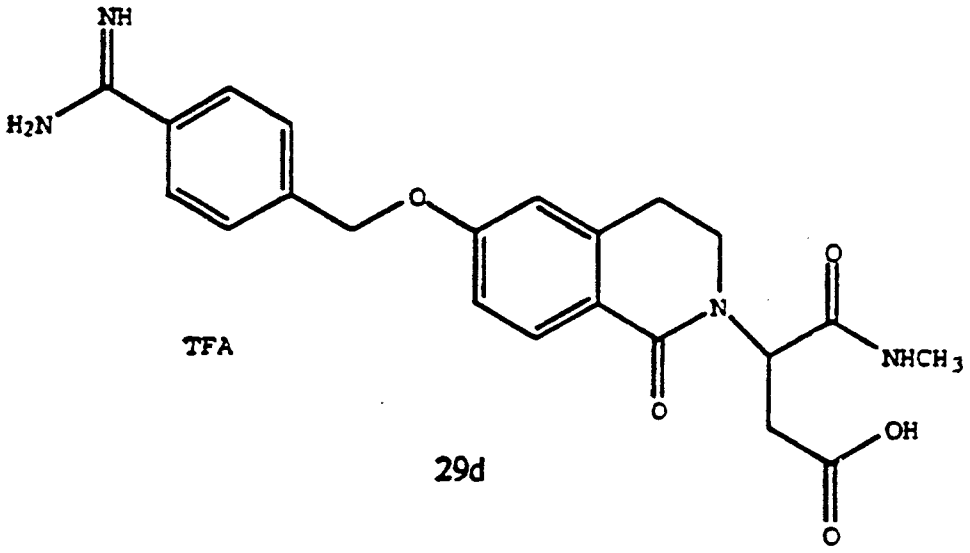
Osa C:

Seuraten yhdisteen (7) valmistukseen käytettyä menetelmää (esimerkki 1, osa F) valmistettiin (29c) 80%:n saannolla lähtien 0,45 g:sta (28c).

^{1}H NMR (300 MHz, CD_3OD) 2.75 (m, 5H), 3.05 (dd, J = 7.4, 15.8 Hz, 1H), 3.30 (m, 2H), 3.50 (m, 2H), 3.66 (s, 3H), 5.30 (s, 2H), 5.47 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 6.65 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 6.90 (m, 1H), 6.98 (dd, J = 2.2, 8.5 Hz, 1H), 7.05 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.71 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.81 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.90 (d, J = 8.5 Hz, 1H).

Esimerkki 8

(+-)-6-[[4-(aminoiminometyyli)fenyyli]metoksi]-3,4-dihydro-beeta-[(metyyliamino)karbonyyli]-1-okso-2(1H)-isokinoliini-propaanihappotrifluoriasetaatin valmistus, jota yhdistettä esittää kaava (29d).



29d

Osa A:

Seuraten yhdisteen (27a) valmistukseen käytettyä menetelmää valmistettiin yhdiste (27d) 80%:n saannolla lähtien 0,46 g:sta (26), 0,07 g:sta metyyliamiinihydrokloridia ja 0,15 ml:sta Et_3N.

Osa B:

Seuraten yhdisteen (6) valmistukseen käytettyä menetelmää (esimerkki 1, osa E) valmistettiin (28d) 63%:n saannolla lähtien 0,37 g:sta (27d).

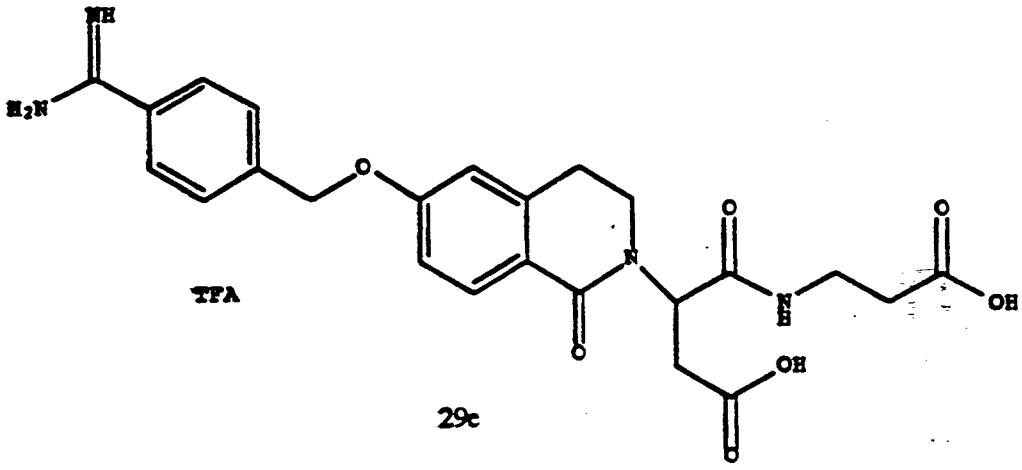
Osa C:

Seuraten yhdisteen (7) valmistukseen käytettyä menetelmää (esimerkki 1, osa F) valmistettiin (29d) 76%:n saannolla lähtien 0,30 g:sta (28d).

^{1}H NMR (300 MHz, CD_3OD) 2.75 (m, 4H), 3.0 (m, 2H), 3.10 (dd, J = 7.4, 15.9 Hz, 1H), 3.60 (m, 2H), 5.29 (s, 2H), 5.44 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 6.90 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 6.98 (dd J = 2.2, 8.4 Hz, 1H), 7.69 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.82 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.89 (d, J = 8.4 Hz, 1H); IR (KBr) 3335, 3105, 1668, 1605, 1480, 1278, 1185 cm^{-1}; MS (FAB) m/e 425.1819 (425.1825 lask. **$C_{22}H_{25}N_4O_5$** :lle**).**

Esimerkki 9

(+-)-6-[[4-(aminoiminometyyli)fenyyli]metoksi]-beeta-[[(2-karboksietyyli)amino]karbonyyli]-3,4-dihydro-1-okso-2(1H)-isokinoliinipropaanihappotrifluoriasetaatin valmistus, jota yhdistettä esittää kaava (29e):



29e

Osa A:

Seuraten yhdisteen (27a) valmistukseen käytettyä menetelmää (esimerkki 5, osa E) valmistettiin yhdiste (27e) 74%:n saannolla lähtien 0,46 g:sta (26), 0,2 g:sta beeta-amino-t-butyylialaniinihydrokloridia ja 0,15 ml:sta Et_3N.

Osa B:

Seuraten yhdisteen (6) valmistukseen käytettyä menetelmää (esimerkki 1, osa E) valmistettiin (28ed) 653%:n saannolla lähtien 0,4237 g:sta (27ed).

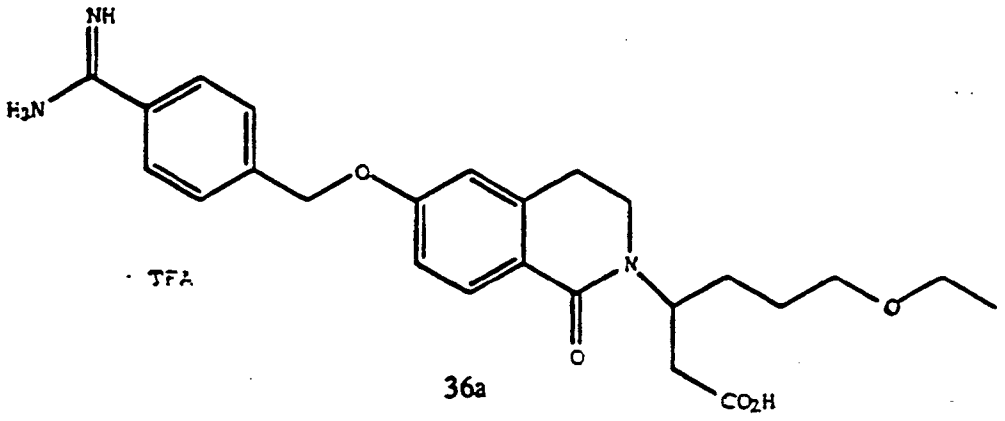
Osa C:

Seuraten yhdisteen (7) valmistukseen käytettyä menetelmää (esimerkki 1, osa F) valmistettiin (29e) 89%:n saannolla lähtien 0,45 g:sta (28e).

^{1}H NMR (300 MHz, CD_3OD) 2.48 (t, J = 6.2 Hz, 2H), 2.65 (dd, J = 8.2, 15.8 Hz, 1H), 3.05 (m, 3H), 3.35 (m, 2H), 3.50 (m, 2H), 5.28 (s, 2H), 5.49 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 6.89 (m, 1H), 6.95 (dd, J = 2.2, 8.4 Hz, 1H), 7.68 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.84 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.90 (d, J = 8.4 Hz, 1H); IR (KBr) 3338, 3108, 1669, 1604, 1278, 1187 cm^{-1}; MS (FAB) m/e 483. Anal. lask. **$C_{26}H_{27}N_4O_9F_3$:** lle **C, 52.35; H, 4.56; N, 9.39.** löyd. **C, 52.43; H, 4.82; N, 9.13.**

Esimerkki 10

(+-)-6-[[4-(aminoiminometyyli)fenyyli]metoksi]-b-(3-etoksipropyyli)-3,4-dihydro-1-okso-2(1H)-isokinoliinipropaanihappotrifluoriasetaatin valmistus, jota yhdistettä esittää kaava (36a):



36a

Osa A:

Liuos, jossa oli (2) (esimerkki 1, osa A), (6,53 g, 25,8 mmol), ja THF (100 ml), käsiteltiin NaH:lla (1,13 g 60% dispersiota öljyssä, 28,3 mmol) ja saatua seosta pidettiin palautusjäähdytyksessä 1 tunti. Seosken annettiin jäähtyä huoneenlämpöön ja käsiteltiin sitten 4-etoksibutanoyylikloridilla (28,4 mmol, valmistettu haposta käyttäen standardimenetelmiä) ja DMAP:stä (kat.). Saatua seosta sekoitettiin huoneenlämmössä 16 tuntia ja laimennettiin sitten EtOAc:llä. Orgaaninen seos pestiin H_2O:lla ja konsentroitiin. Epäpuhdas aine puhdistettiin kromatografialla (silikageeli, 200-400 mesh, heksaanit-EtOAc, 4:1), jolloin saatiin 6,12 g (65%) yhdistettä (30a) kirkkaana öljynä.

Osa B:

Yhdisteen (30a) (6,12 g, 16,7 mmol) liuosta THF:ssä (10 ml) käsiteltiin DIBAH:lla (3,9 ml, 21,68 mmol) -78°C:ssa. Tunnin kuluttua reaktio pysäytettiin lisäämällä metanolipitoista HCl (79 ml 1,1 M liuosta). Seos laimennettiin sitten EtOAc:llä ja pestiin H_2O:lla ja kyllästettiin vesipitoisella $NaHCO_3$:lla. Orgaaninen aine konsentroitiin ja epäpuhdas jäännös puhdistettiin kromatografialla (silikageeli, 200-400 mesh, heksaanit/EtOAc/Et_3N, 3:1:0,01), jolloin saatiin 4,09 g (64%) yhdistettä (31a) kirkkaana öljynä.

Osa C:

Seos, jossa oli (31a) (3,25 g, 8,48 mmol), dimetyyli-t-butyylisiloksi-1-t-butoksieteeniä (9,24 g, 42,4 mmol) ja CH_2Cl_2 (30 ml), käsiteltiin $BF_3.Et_2O$:lla (1,1 ml, 8,48 mmol) -78°C:ssa. Saadun liuoksen annettiin jäähtyä huoneenlämpöön 2 tunnissa ja sitten pysäytettiin lisäämällä kyllästettyä vesipitoista $NaHCO_3$ (20 ml). Saatu seos uutettiin EtOAc:llä ja uutteet konsentroitiin. Epäpuhdas tuote puhdistettiin kromatografialla (silikageeli, 200-400 mesh, heksaanit/EtOAc 4:1), jolloin saatiin 3,1 g (78%) yhdistettä (32a) kirkkaana öljynä.

Osa D:

Seuraten yhdisteen (4) valmistukseen käytettyä menetelmää (esimerkki 1, osa C) valmistettiin (33a) 88%:n saannolla lähtien 3,1 g:sta (32a).

Osa E:

Seuraten yhdisteen (25) valmistukseen käytettyä menetelmää (esimerkki 5, osa D) valmistettiin (34a) 95%:n saannolla lähtien 0,53 g:sta (33a).

Osa F:

Seuraten yhdisteen (6) valmistukseen käytettyä menetelmää (esimerkki 1, osa E) valmistettiin (35a) 40%:n saannolla lähtien 0,71 g:sta (34a).

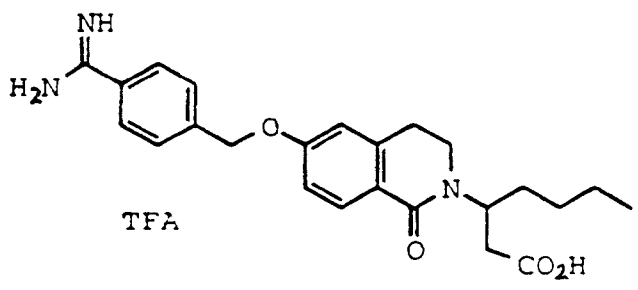
Osa G:

Seuraten yhdisteen (7) valmistukseen käytettyä menetelmää (esimerkki 1, osa F) valmistettiin (36a) 85%:n saannolla lähtien 0,32 g:sta (35a).

^{1}H NMR (300 MHz, CD_3OD) 1.15 (t, J=6.9 Hz, 3H), 1.40-1.80 (m, 4H), 2.60 (m, 2H), 2.95 (m, 2H), 3.49 (m, 6H), 5.10 (m, 1H), 5.29 (s, 2H), 6.94 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 6.97 (dd, J = 2.2, 8.7 Hz, 1H), 7.70 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.82 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.85 (d, J = 8.8 Hz); IR (KBr) 3334, 3105, 1668, 1604, 1134 cm^{-1}; MS (FAB) m/e 454.2380 (454.2342 lask. $C_{25}H_{32}N_3O_5$:lle)

Esimerkki 11

(+-)-6-[[4-(aminoiminometyyli)fenyyli]metoksi]-b-butyyli-3,4-dihydro-1-okso-2(1H)-isokinoliinipropaanihappotrifluoriasetaatin valmistus, jota yhdistettä esittää kaava (36b):



36b

Osa A:

Seuraten yhdisteen (30a) valmistukseen käytettyä menetelmää (esimerkki 10, osa A) valmistettiin yhdiste (30b) 90%:n saannolla lähtien (2):sta (0,3 g) ja pentaanianhydridistä (0,24 g).

Osa B:

Seuraten yhdisteen (31a) valmistukseen käytettyä menetelmää (esimerkki 10, osa B) valmistettiin (31b) 83%:n saannolla lähtien 0,39 g:sta (30b).

Osa C:

Seuraten yhdisteen (32a) valmistukseen käytettyä menetelmää (esimerkki 10, osa C) valmistettiin (32b) 52%:n saannolla lähtien 0,33 g:sta (31a).

Osa D:

Seuraten yhdisteen (4) valmistukseen käytettyä menetelmää (esimerkki 1, osa C) valmistettiin (33b) 98%:n saannolla lähtien 0,22 g:sta (32b).

Osa E:

Seuraten yhdisteen (25) valmistukseen käytettyä menetelmää (esimerkki 5, osa D) valmistettiin (34b) 95%:n saannolla lähtien 0,17 g:sta (33b).

Osa F:

Seuraten yhdisteen (6) valmistukseen käytettyä menetelmää (esimerkki 1, osa E) valmistettiin (35b) 56%:n saannolla lähtien 0,23 g:sta (34b).

Osa G:

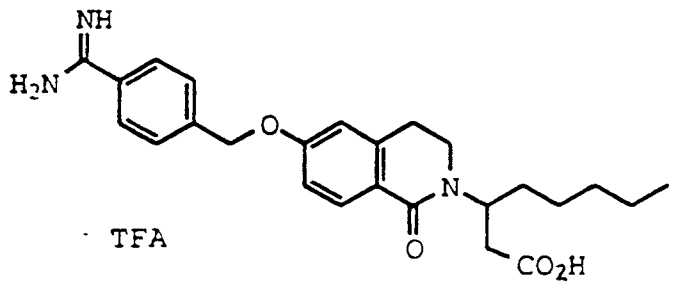
Seuraten yhdisteen (7) valmistukseen käytettyä menetelmää (esimerkki 1, osa F) valmistettiin (36b) 89%:n saannolla lähtien 0,14 g:sta (35b).

^1H NMR (300 MHz, CD_3OD) 0.89 (t, J = 7.15 Hz, 3H), 1.35 (m, 4H), 1.65 (m, 2H), 2.60 (m, 2H), 2.95 (m, 2H), 3.50

(m, 2H), 5.05 (m, 1H), 5.29 (s, 2H), 6.95 (m, 2H), 7.70 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.84 (app t, J = 8.2 Hz, 3H); IR (KBr) 3333, 3107, 1667, 1604, 1138 cm^{-1}; MS (FAB) m/e 424. Anal. lask. $C_{26}H_{30}N_3O_6$:lle : C, 58.10; H, 5.12; N, 7.82. löyd. C, 57.85; H, 5.56; N, 7.56.

Esimerkki 12

(+-)-6-[[4-(aminoiminometyyli)fenyyli]metoksi]-3,4-dihydro-1-okso-b-pentyyli-2(1H)-isokinoliinipropaanihappotrifluoriasetaatin valmistus, jota yhdistettä esittää kaava (36c).



36c

Osa A:

Seuraten yhdisteen (30a) valmistukseen käytettyä menetelmää (esimerkki 10, osa A) valmistettiin yhdiste (30c) 95%:n saannolla lähtien (2):sta (0,75 g) ja heksanoyylikloridista (0,43 g).

Osa B:

Seuraten yhdisteen (31a) valmistukseen käytettyä menetelmää (esimerkki 10, osa B) valmistettiin (31c) 64%:n saannolla lähtien 1,1 g:sta (30c).

Osa C:

Seuraten yhdisteen (32a) valmistukseen käytettyä menetelmää (esimerkki 10, osa C) valmistettiin (32c) 70%:n saannolla lähtien 0,80 g:sta (31c).

Osa D:

Seuraten yhdisteen (4) valmistukseen käytettyä menetelmää (esimerkki 1, osa C) valmistettiin (33c) 87%:n saannolla lähtien 0,69 g:sta (32c).

Osa E:

Seuraten yhdisteen (25) valmistukseen käytettyä menetelmää (esimerkki 5, osa D) valmistettiin (34c) 88%:n saannolla lähtien 0,13 g:sta (33c).

Osa F:

Seuraten yhdisteen (6) valmistukseen käytettyä menetelmää (esimerkki 1, osa E) valmistettiin (35c) 65%:n saannolla lähtien 0,18 g:sta (34c).

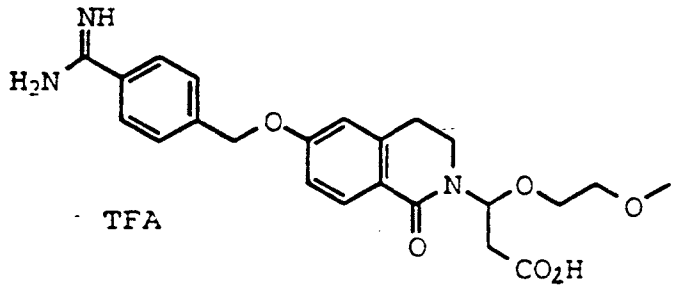
Osa G:

Seuraten yhdisteen (7) valmistukseen käytettyä menetelmää (esimerkki 1, osa F) valmistettiin (36c) 80%:n saannolla lähtien (35b):stä.

^1H NMR (300 MHz, CD_3OD) 0.90 (m, 3H), 1.30 (m, 6H), 1.60 (m, 2H), 1.26 (m, 2H), 2.97 (m, 2H), 3.45 (m, 2H), 5.05 (m, 1H), 5.30 (2, 2H), 6.88 (m, 1H), 6.94 (m, 1H), 7.70 (d, J = 8.3 Hz, 2H); 7.83 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.85 (d, J = 9 Hz, 1H), IR (KBr) 3335, 3115, 1668, 1481, 1188 cm^{-1}; MS (FAB) m/e 438.2366 (438.2393 lask. $C_{25}H_{32}N_3O_4$:lle).

Esimerkki 13

(+-)-6-[[4-(aminoiminometyyli)fenyyli]metoksi]-3,4-dihydro-1-okso-beeta-(1,4-dioksiheksyyli)-2-(1H)-isokinoliinipropioni-happotrifluoriasetaatin valmistus, jota yhdistettä esittää kaava (36d).



36d

Osa A:

Seuraten yhdisteen (30a) valmistukseen käytettyä menetelmää (esimerkki 10, osa A) valmistettiin yhdiste (30d) 81%:n saannolla lähtien 2:sta (2,0 g) ja 2-metoksietoksiasetyylikloridista (2,35 g).

Osa B:

Seuraten yhdisteen (31a) valmistukseen käytettyä menetelmää (esimerkki 10, osa B) valmistettiin (31d) 52%:n saannolla lähtien 2,35 g:sta (30d).

Osa C:

Seuraten yhdisteen (32a) valmistukseen käytettyä menetelmää (esimerkki 10, osa C) valmistettiin (32d) 42%:n saannolla lähtien 0,57 g:sta (31d).

Osa D:

Seuraten yhdisteen (4) valmistukseen käytettyä menetelmää (esimerkki 1, osa C) valmistettiin (33d) 96%:n saannolla lähtien 0,30 g:sta (32d).

Osa E:

Seuraten yhdisteen (25) valmistukseen käytettyä menetelmää (esimerkki 5, osa D) valmistettiin (34d) 91%:n saannolla lähtien 0,23 g:sta (33d).

Osa F:

Seuraten yhdisteen (6) valmistukseen käytettyä menetelmää (esimerkki 1, osa E) valmistettiin (35d) 15%:n saannolla lähtien 0,27 g:sta (34d).

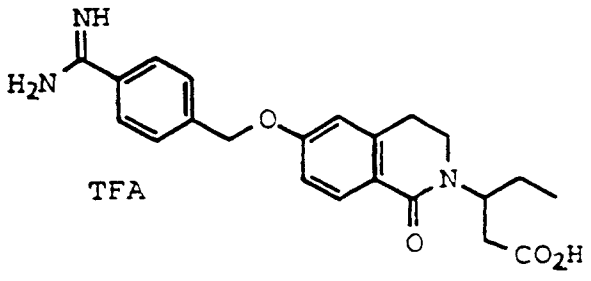
Osa G:

Seuraten yhdisteen (7) valmistukseen käytettyä menetelmää (esimerkki 1, osa F) valmistettiin (36d) 98%:n saannolla lähtien 0,05 g:sta (35d).

^{1}H NMR (300 MHz, CD_3OD): 2.70 (t, J = 6.2 Hz, 2H), 2.93 (t, J = 6.2 Hz, 2H), 3.30 (s, 3H), 3.47-3.78 (m, 8H), 5.09 (br s, 1H), 5.29 (s, 2H), 6.88 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 6.95 (dd, J = 2.2, 8.7 Hz, 1H), 7.82 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.84-7.86 (m, 3H). IR (KBr) 3350, 3114, 1669, 1604, 1482, 1385, 1279, 1186, 1029, 842 cm^{-1}; MS (FAB) m/e = 456.3. Anal. lask. $C_{26}H_{30}F_3N_3O_8$:lle C, 54.84; H, 5.31; N, 7.38. löyd. C, 54.61; H 5.26; N, 7.37.

Esimerkki 14

(+-)-6-[[4-(aminoiminometyyli)fenyyli]metoksi]-b-etyyli-3,4-dihydro-1-okso-2(1H)-isokinoliinipropaanihappotrifluoriasetaatin valmistus, jota yhdistettä esittää kaava (36e).



36e

Osa A:

Seuraten yhdisteen (30a) valmistukseen käytettyä menetelmää (esimerkki 10, osa A) valmistettiin yhdiste (30e) 69%:n

saannolla lähtien (2):sta (1,5 g) ja propanoyylikloridista (1,26 g).

Osa B:

Seuraten yhdisteen (31a) valmistukseen käytettyä menetelmää (esimerkki 10, osa B) valmistettiin (31e) 73%:n saannolla lähtien 1,2 g:sta (30e).

Osa C:

Seuraten yhdisteen (32a) valmistukseen käytettyä menetelmää (esimerkki 10, osa C) valmistettiin (32e) 49%:n saannolla lähtien 0,92 g:sta (31e).

Osa D:

Seuraten yhdisteen (4) valmistukseen käytettyä menetelmää (esimerkki 1, osa C) valmistettiin (33e) 89%:n saannolla lähtien 0,55 g:sta (32e).

Osa E:

Seuraten yhdisteen (25) valmistukseen käytettyä menetelmää (esimerkki 5, osa D) valmistettiin (34e) 86%:n saannolla lähtien 0,36 g:sta (33e).

Osa F:

Seuraten yhdisteen (6) valmistukseen käytettyä menetelmää (esimerkki 1, osa E) valmistettiin (35e) 36%:n saannolla lähtien 0,38 g:sta (34e).

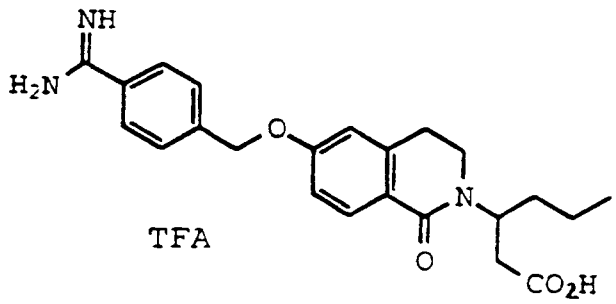
Osa G:

Seuraten yhdisteen (7) valmistukseen käytettyä menetelmää (esimerkki 1, osa F) valmistettiin (36e) 92%:n saannolla lähtien 0,22 g:sta (35e).

^1H NMR (300 MHz, CD_3OD): 0.91 (t, J = 7.3 Hz, 3H), 1.62-1.69 (m, 2H), 2.55-2.62 (m, 2H), 2.92-2.97 (m, 2H), 3.42-3.53 (m, 2H), 4.94 (m, 1H), 5.29 (s, 2H), 6.89 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 6.95 (dd, J = 2.5, 8.6 Hz, 1H), 7.70 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.84-7.87 (m, 3H). IR(KBr) 3330, 3109, 2973, 1670, 1604, 1481, 1344, 1256, 1041, 835 cm^{-1}; MS(FAB) m/e 396.1923, (396.1923 $_{laskl.}$ $C_{22}H_{26}N_3O_4$:lle).

Esimerkki 15

(+-)-6-[[4-(aminoiminometyyli)fenyyli]metoksi]-3,4-dihydro-1-okso-b-propyyli-2-(1H)-isokinoliinipropaanihappotrifluoriasetaatin valmistus, jota yhdistettä esittää kaava (36f).



36f

Osa A:

Seuraten yhdisteen (30a) valmistukseen käytettyä menetelmää (esimerkki 10, osa A) valmistettiin yhdiste (30f) 77%:n saannolla lähtien (2):sta (esimerkki 1, osa A) (1,0 g) ja butanoyylikloridista (0,98 g).

Osa B:

Seuraten yhdisteen (31a) valmistukseen käytettyä menetelmää (esimerkki 10, osa B) valmistettiin (31f) 73%:n saannolla lähtien 0,6 g:sta (30f).

Osa C:

Seuraten yhdisteen (32a) valmistukseen käytettyä menetelmää (esimerkki 10, osa C) valmistettiin (32f) 46%:n saannolla lähtien 0,44 g:sta (31f).

Osa D:

Seuraten yhdisteen (4) valmistukseen käytettyä menetelmää (esimerkki 1, osa C) valmistettiin (33f) 90%:n saannolla lähtien 0,24 g:sta (32f).

Osa E:

Seuraten yhdisteen (25) valmistukseen käytettyä menetelmää (esimerkki 5, osa D) valmistettiin (34f) 88%:n saannolla lähtien 0,16 g:sta (33f).

Osa F:

Seuraten yhdisteen (6) valmistukseen käytettyä menetelmää (esimerkki 1, osa E) valmistettiin (35f) 44%:n saannolla lähtien 0,19 g:sta (34f).

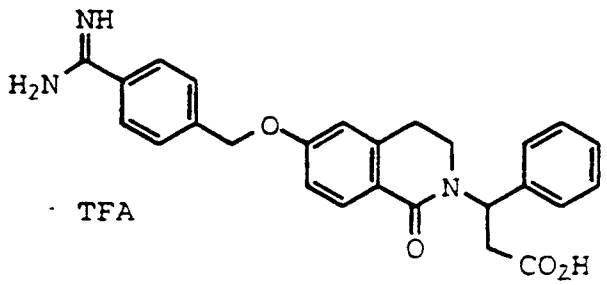
Osa G:

Seuraten yhdisteen (7) valmistukseen käytettyä menetelmää (esimerkki 1, osa F) valmistettiin (36f) 66%:n saannolla lähtien 0,085 g:sta (35f).

^1H NMR (300 MHz, CD_3OD): 0.95 (t, J = 7.3 Hz, 3H), 1.29-1.36 (m, 2H), 1.54-1.71 (m, 2H), 2.56-2.62 (m, 2H), 2.91-2.96 (m, 2H), 3.43-3.53 (m, 2H), 5.09 (br s, 1H), 5.29 (S, 2H), 6.88 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 6.96 (dd, J = 2.1, 8.5 Hz, 1H), 7.70 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.82 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.85 (d, J = 8.5 Hz, 1H); IR (KBr) 3327, 3106, 2963, 2874, 1670, 1628, 1604, 1480, 1278, 1136 cm^{-1}; MS (FAB) m/e 410.2077 (410.2079 $_{1ask.}C_{23}H_{28}N_3O_4$:11e).

Esimerkki 16

(+-)-6-[[4-(aminoiminometyyli)fenyyli]metoksi]-3,4-dihydro-1-okso-b-fenyyli-(1H)-isokinoliinipropaanihappotrifluoriasetaatin valmistus, jota yhdistettä esittää kaava (36g).



36g

Osa A:

Isokinolonia (2) (1,0 g, 3,95 mmol) ja 60 p-% NaH suspendoituna mineraaliöljyyn (0,174 g, 4,35 mmol) palautusjäähdytettiin THF:ssä (40 ml) yksi tunti. Seos jäähdytettiin huoneenlämpöön ja alfa-metoksibentsyylikloridi (0,683 g, 4,35 mmol) lisättiin yhdessä erässä (viite Liebigs Ann.Chem., 191 (1932). Reaktioseosta sekoitettiin yön yli ympäristön lämpötilassa. Seos laimennettiin vedellä (100 ml) ja uutettiin EtOAc:llä (2x50 ml). Yhdistetyt uutteet kuivattiin vedettömällä natriumsulfaatilla ja konsentroitiin. Jäännös kromatografioitiin silikageelillä eluoimalla 2:1 heksaanit/ EtOAc. Saatiin 1,02 g (31 g) kirkkaana öljynä (68% teoreettisesta).

Osa B:

Seuraten yhdisteen (32a) valmistukseen käytettyä menetelmää (esimerkki 10, osa C) valmistettiin (32g) 36%:n saannolla lähtien 2,29 g:sta (31g).

Osa C:

Seuraten yhdisteen (4) valmistukseen käytettyä menetelmää (esimerkki 1, osa C) valmistettiin (33g) 83%:n saannolla lähtien 1,02 g:sta (32g).

Osa D:

Seuraten yhdisteen (25) valmistukseen käytettyä menetelmää (esimerkki 5, osa D) valmistettiin (34g) 91%:n saannolla lähtien 0,675 g:sta (33g).

Osa E:

Seuraten yhdisteen (6) valmistukseen käytettyä menetelmää (esimerkki 1, osa E) valmistettiin (35g) 50%:n saannolla lähtien 0,80 g:sta (34g).

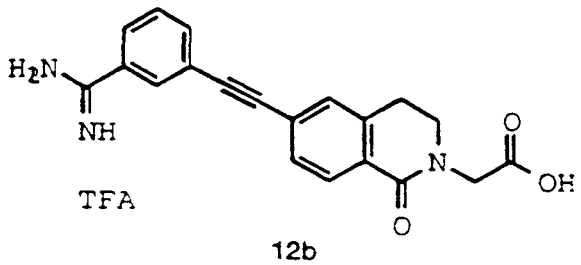
Osa F:

Seuraten yhdisteen (7) valmistukseen käytettyä menetelmää (esimerkki 1, osa F) valmistettiin (36g) 79%:n saannolla lähtien 0,43 g:sta (35g).

^{1}H NMR (300 MHz, CD_3OD): 2.76-3.30 (m, 5H), 3.47-3.54 (m, 1H), 5.27 (s, 2H), 6.38 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 6.84 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 6.96 (dd, J = 2.3, 8.7 Hz, 1H), 7.28-7.40 (m, 5H), 7.68 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.81 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.91 (d, J = 8.7 Hz, 1H). IR (KBr) 3328, 3107, 1671, 1604, 1421, 1278, 1189, 1134, 1020 cm^{-1}; MS (FAB) m/e 444.1931 (444.1923 lask. $C_{26}H_{26}N_3O_4$:lle)

Esimerkki 17

6-[[3-(aminoiminometyyli)fenyyli]etynyyli]-3,4-dihydro-1-okso-2(1H)-isokinoliinietikkahappotrifluoriasetaatinvalmistus, jota yhdistettä esittää kaava (12b).



12b

Osa A:

Seuraten yhdisteen (10a) valmistukseen käytettyä menetelmää (esimerkki 2, osa B) valmistettiin (10b) 54%:n saannolla lähtien 0,20 g:sta (8):sta (esimerkki 2, osa A) ja 0,09 g:sta (9b).

Osa B:

Seuraten yhdisteen (6) valmistukseen käytettyä menetelmää (esimerkki 1, osa E) valmistettiin (11b) 10%:n saannolla lähtien 0,1 g:sta (9b).

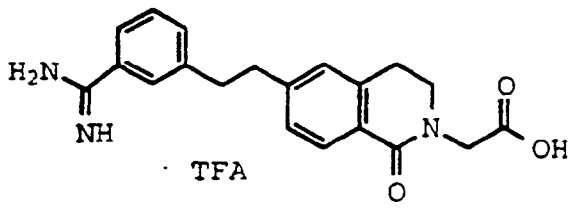
Osa C:

Seuraten yhdisteen (7) valmistukseen käytettyä menetelmää (esimerkki 1, osa F) valmistettiin (12b) 87%:n saannolla lähtien 0,01 g:sta (11b).

^{1}H NMR (300 MHz, CD_3OD) 3.07 (t, J = 6.5 Hz, 2H), 3.70 (t, J = 6.6 Hz, 2H), 4.31 (s, 2H), 7.46 (s, 1H), 7.50 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.63 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.78 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.88 (d J = 7.7 Hz, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.96 (d, J = 4.8 Hz, 1H); IR ($CHCl_3$) 3010, 1647, 1607, 1277, 1156 cm^{-1} ; MS (FAB) m/e 348.1338 (348.1348 lask. $C_{20}H_{18}N_3O_3$:11e

Esimerkki 18

6-[2-[3-(aminoiminometyyli)fenyyli]etyyli]-3,4-dihydro-1-okso-2(1H)-isokinoliinietikkahappotrifluoriasetaatinvalmistus, jota yhdistettä esittää kaava (15b).



15b

Osa A:

Seuraten yhdisteen (13a) valmistukseen käytettyä menetelmää (esimerkki 2, osa A) valmistettiin (13b) 98%:n saannolla lähtien 0,13 g:sta (10b).

Osa B:

Seuraten yhdisteen (6) valmistukseen käytettyä menetelmää (esimerkki 1, osa E) valmistettiin (14b) 64%:n saannolla lähtien 0,09 g:sta (13b).

Osa C:

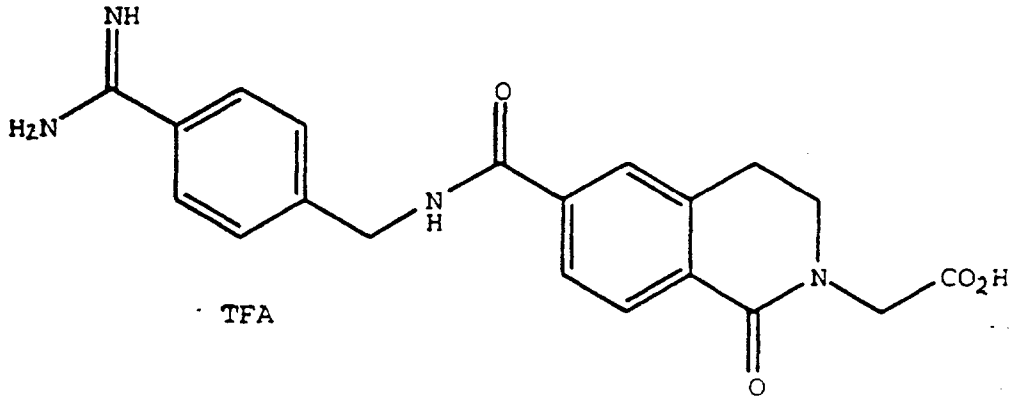
Seuraten yhdisteen (7) valmistukseen käytettyä menetelmää (esimerkki 1, osa F) valmistettiin (15b) 86%:n saannolla lähtien 0,09 g:sta (14b).

^{1}H NMR (300 MHz, CD_3OD) 3.00 (m, 6H), 3.65 (t, J=6.6 Hz, 2H), 4.28 (s, 2H), 7.09 (s, 1H), 7.13 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.49 (m, 2H), 7.59 (m, 2H), 7.79 (d, J = 7.9 Hz, 1H); IR (KBr) 1716, 1679, 1639, 1195, 1134 cm^{-1}, S (FD) m/e 352.

Anal. lask. $C_{22}H_{22}F_3N_3O_5$:lle C, 56.77; H, 4.76; N, 9.03;
löyd. C, 56.65; H, 4.71; N, 8.73.

Esimerkki 19

6-[[(4-aminoiminometyyli)fenyyli]metyyliaminokarbonyyli]-3,4-dihydro-1-okso-2(1H)-isokinoliinietikkahappotrifluoriasetaatin valmistus, jota yhdistettä esittää kaava 50:



Osa A:

Liuosta, jossa oli (17) (6-karboksi-3,4-dihydro-1-okso-2(1H)-isokinoliinietikkahappo-1,1-dimetyylietyyliesteri) (0,20 g, 0,66 mmol), p-syaanibentsyyliamiinia (0,10 g, 0,66 mmol), EDCI (0,15 g, 0,8 mmol) ja DMAP (0,18 g, 1,4 mmol) CH_2Cl_2:ssa (7,0 ml), pidettiin huoneenlämmössä 18 tuntia ja sitten konsentroitiin. Jäännös puhdistettiin kromatografialla (silikageeli, 200-400 mesh, 25:1 $CHCl_3$-MeOH), jolloin saatiin 0,098 g (37%) 6-[[(4-syaanifenyyli)metyyliamino]karbonyyli]-3,4-dihydro-1-okso-2(1H)-isokinoliinietikkahappo-1,1-dimetyylietyyliesteri, valkoisena kiinteänä aineena.

Osa B:

Seuraten yhdisteen (6) valmistamiseksi käytettyä menetelmää (esimerkki 1, osa E) valmistettiin [[4-(1,1-dimetyylietoksikarbonyyliaminoiminometyyli)fenyyli]metyyliaminokarbonyyli]-3,4-dihydro-1-okso-2(1H)-isokinoliinietikkahappo-1,1-dimetyylietyyliesteri 38%:n saannolla lähtien 0,09 g:sta 6-[[(4-syaanifenyyli)metyyliamino]karbonyyli]-3,4-dihydro-1-okso-2(1H)-isokinoliinietikkahappo-1,1-dimetyylietyyliesteriä.

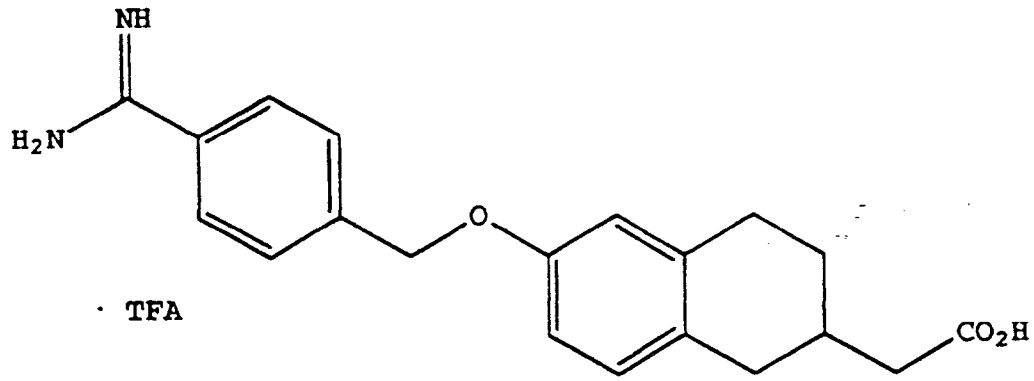
Osa C:

Seuraten yhdisteen (7) valmistukseen käytettyä menetelmää (esimerkki 1, osa F) valmistettiin 6-[[(4-aminoiminometyyli)fenyyli]metyyliaminokarbonyyli]-3,4-dihydro-1-okso-2(1H)-isokinoliinietikkahappotrifluoriasetaatti 83%:n saannolla lähtien 0,05 g:sta [[4-(1,1-dimetyylietoksikarbonyyliaminoiminometyyli)fenyyli]metyyliaminokarbonyyli]-3,4-dihydro-1-okso-2(1H)-isokinoliinietikkahappo-1,1-dimetyylietyylieste-ristä.

^{1}H NMR (300 MHz, CD_3OD) 3.14 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 3.73 (t, J = 6.7 Hz, 2H), 4.34 (br s, 2H), 4.68 (d, J = 5.9 Hz, 2H), 7.6 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.79 (m, 4H), 8.03 (d, J = 8.0 Hz, 1H); IR (KBr) 3327, 3109, 1670, 1639, 1190 cm^{-1}; MS (FD) m/e 381.

Esimerkki 20

40(+-)-6-[[(4-aminoimidometyyli)fenyyli]metoksi]-1,2,3,4-tetrahydronaftyleeni-2-etikkahappotrifluoriasetaatinvalmistus, jota yhdistettä esittää kaava (45):



(45)

Osa A:

0°C:sta lietettä, jossa oli 650 mg (16,3 mmol; 60% dispersio mineraaliöljyssä) NaH 50 ml:ssa THF, käsiteltiin 2,70 ml:lla (3,0 g; 13,6 mmol) trietyylifosfonoasetaattia. Kun oli sekoitettu 0°C:ssa 0,25 tuntia, lisättiin pisaroittain liuos, jossa oli 2,0 g (11,3 mmol) 6-metoksi-2-tetralonia (38) (katso kaavio 6) 10 ml:ssa THF. Kylmähaude poistettiin ja reaktiota sekotiettiin huoneenlämmössä 16 tuntia. Reaktio pysäytettiin lisäämällä 50 ml suolaliuosta. Kaksi kerrosta erottui, ja orgaaninen faasi kuivattiin Na_2SO_4:llä. Liuottimen haihdutus antoi 3,50 g ruskeata öljyä. Puhdistus liekkikromatografialla (SiO_2; 20% EtOAc heksaaneissa) antoi 2,10 g (8,52 mmol; 75%) yhdistettä (39) vaaleankeltaisena öljynä.

Osa B:

Liuokseen, jossa oli 1,00 g (4,06 mmol) yhdistettä (39) 20 ml:ssa EtOH, lisättiin liete, jossa oli 0,2 g 10% Pd/C 10 ml:ssa EtOH. Seosta hydrattiin paineessa n. 345 kPa (50 psi) 3,0 tuntia huoneenlämmössä. Katalyytti suodatettiin pois ja

reaktio haihdutettiin vakuumissa, jolloin saatiin 1,10 g öljyä. Puhdistamalla radiaalikromatografialla (SiO_2; 5% EtOAc heksaaneissa) saatiin 910 mg (3,66 mmol; 90%) yhdistettä (40) kirkkaana öljynä.

Osa C:

-78°C:nen liuos, jossa oli 100 mg (0,40 mmol) yhdistettä (40) 4 ml:ssa CH_2Cl_2, käsiteltiin BBr_3:lla (1,0 ml 1M liuosta CH_2Cl_2:ssa). Reaktion annettiin saavuttaa ympäristön lämpötila 4 tunnin aikana ja sitä sekoitettiin huoneenlämmössä 18 tuntia. Reaktio jäähdytettiin -78°C:een ja käsiteltiin 5 ml:lla EtOH. Seoksen annettiin lämmetä ja sitä sekoitettiin huoneenlämmössä 3 tuntia. Haihtuvat aienet haihdutettiin vakuumissa ja jäännös liuotettiin 5 ml:aan EtOH, ja seosta sekoitettiin 2 tuntia. EtOH:n haihdutus antoi ruskean öljyn, joka tehtiin uudelleen liuokseksi lisäämällä 20 ml EtOH, ja liuosta käsiteltiin HCl-virralla (kaasu) 10 minuuttia. Reaktion päälle laitettiin kansi ja sitä sekoitettiin huoneenlämmössä 16 tuntia. Konsentroiminen vakuumissa antoi 61 mg fenolia (41). Aine siirrettiin 2 ml:aan DMF ja sitä käsiteltiin 41 mg:lla (0,30 mmol) K_2CO_3, 8 mg:lla (0,05 mmol) NaI ja 57 mg:lla (0,29 mmol) alfa-bromi-p-tolunitriiliä. Reaktiota sekoitettiin huoneenlämmössä 16 tuntia ja DMF poistettiin vakuumissa. Jäännös jaettiin 10 ml:aan H_2O ja 10 ml:aan EtOAc. Orgaaninen kerros erotettiin, pestiin 10 ml:lla H_2O, ja kuivattiin Na_2SO_4:llä. Liuottimen haihdutus vakuumissa antoi 91 mg kiinteätä ainetta. Kiinteän aineen puhdistus radiaalikromatografialla (SiO_2; 25% EtOAc heksaaneissa) antoi 82 mg (0,24 mmol; 60% (40):stä) yhdistettä (42) valkoisena kiinteänä aineena.

Osa D:

Seuraamalla yhdisteen (6) valmistamiseksi käytettyä menetelmää (esimerkki 1, osa E) valmistettiin yhdiste (43) 50%:n saannolla lähtien 0,429 g:sta yhdistettä (42).

Osa E:

Liuosta, jossa oli 250 mg (0,54 mmol) (43) 5 ml:ssa EtOH, käsiteltiin 0,5 ml:lla 5 N NaOH:n vesiliuosta (2,5 mmol). Reaktiota sekoitettiin huoneenlämmössä 6 tuntia, jolloin lisättiin 1 N sitruunahapon vesiliuosta (3,0 mmol). EtOH haihdutettiin vakuumissa. Valkoinen kiinteä aine suodatettiin, pestiin H_2O:lla, ja kuivattiin vakuumissa, jolloin saatiin 130 mg happoa (44) valkoisena jauheena. Kiinteä aine lietettiin 1 ml:aan anisolia ja seosta käsiteltiin 10 ml:lla trifluorietikkahappoa. Reaktiota sekoitettiin huoneenlämmössä 3 tuntia ja haihdutettiin vakuumissa. Jäännös lietettiin 10 ml:aan H_2O ja seos uutettiin heksaaneilla (5x5 ml). Vesikerros lyofilisoitiin, jolloin saatiin 96 mg (0,26 mmol; 48% (43):sta) (45):n trifluoriasetaattisuolaa valkoisena kiinteänä aineena.

MS (FD), m/e 339 (M+1, 100).

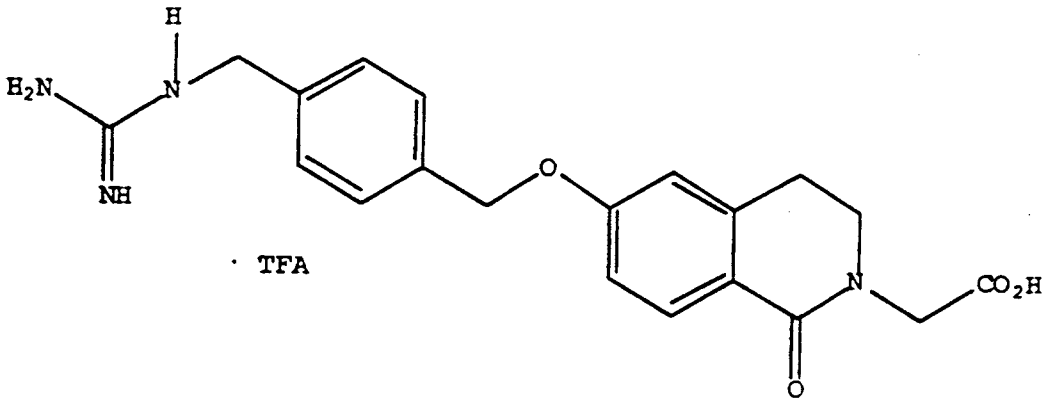
IR (KBr) 3301, 3145, 2915, 1711, 1664, 1503, 1437, 1196, 1143, 1057 cm^{-1}.

Anal lask. **$C_{27}H_{34}N_2O_5$. 1.5 H_2O:lle C 55.11, H 5.47, N 5.84;**

löyd. **C 55.46, H 5.15, N 5.45.**

Esimerkki 21

6-[[4-(guanidiinimetyyli)fenyyli]metoksi]-3,4-dihydro-1-okso-2(1H)-isokinoliinietikkahappotrifluoriasetaatin valmistus, jota yhdistettä esittää kaava:



Osa A:

Seosta, jossa oli (4) ja (51) (valmistettu dibromidista ja kaliumftaali-imidistä käyttäen standardimenetelmiä), K_2CO_3, ja DMF, pidettiin 80°C:ssa 4 tuntia ja annettiin sitten jäähtyä huoneenlämpöön. Reaktioseos laimennettiin EtOAc:llä ja pestiin H_2O:lla. Orgaaninen aine konsentroitiin ja epäpuhdas isolaatti puhdistettiin silikageelillä, jolloin saatiin (46) kirkkaana öljynä.

Osa B:

Seosta, jossa oli hydratsiinihydraattia (0,079 ml 85%-liuosta H_2O:ssa, 1,4 mmol), (46) (0,075 g, 0,14 mmol) ja EtOH (3 ml), pidettiin 60°C:ssa 1 tunti ja annettiin sitten jäähtyä huoneenlämpöön. Reaktioseos laimennettiin EtOAc:llä ja pestiin vesipitoisella $NaHCO_3$:lla. Orgaaninen aine konsentroitiin, jolloin saatiin 0,055 g (100%) yhdistettä (47) kirkkaana öljynä.

Osa C:

Seosta, jossa oli (47) (0,049 g, 0,12 mmol), N,N'-bis(tert. butoksikarbonyyli)-S-metyyli-isotioureaa (0,043 g, 0,15 mmol) ja THF (1 ml), pidettiin huoneenlämmössä 60 tuntia ja sitten konsentroitiin. Kromatografioimalla (2:1 heksaanit/EtOAc) saatiin 0,073 g (90%) (49) kirkkaana öljynä.

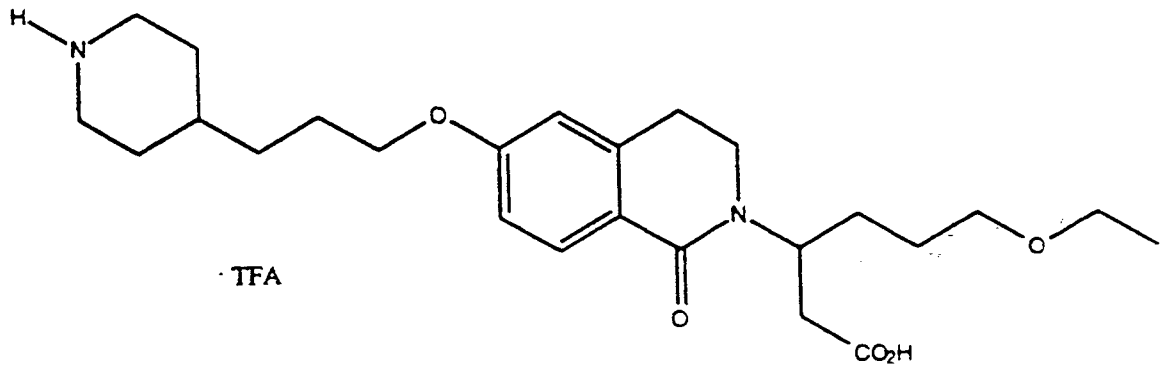
Osa D:

Seuraten yhdisteen (7) valmistukseen käytettyä menetelmää (esimerkki 1, osa F) valmistettiin (50) 78%:n saannolla lähtien 0,07 g:sta (49).

^{1}H NMR (300 MHz, CD_3OD) 3.05 (bt, 2H), 3.65 (bt, 2H), 4.28 (s, 2H), 5.20 (s, 2H), 6.90 (m, 2H), 7.35 (d, 2H), 7.50 (d, 2H), 7.85 (d, 2H); IR (KBr) 336 4, 3199, 1736, 1687, 1633, 1609, 1179 cm^{-1}; MS (FAB) m/e 383.1732 (383.1717 lask. $C_{20}H_{23}N_4O_2$:lle)

Esimerkki 22

6-[4-(piperidin-4-yyli)propyylioksi]-3,4-dihydro-1-okso-B-(3-etoksipropyyli)-1-okso-2(1H)-isokinoliinipropaanihappotrifluoriasetaatin valmistus, jota yhdistettä esittää kaava:



Osa A:

Liuosta, jossa oli (33a) (0,053 g, 0,14 mmol) ja alkoholia (51) (valmistettu 3-(4-pyridyyli)-propanolista käyttäen standardimenetelmiä), trifenyylifosfiinia (0,046 g, 0,17 mmol), dietyyliatsodikarboksylaattia (0,028 ml, 0,17 mmol) THF:ssä (1,3 ml), pidettiin huoneenlämmössä 1 tunti ja sitten konsentroitiin. Epäpuhdas jäännös puhdistettiin kromatografialla (1:1 heksaanit/EtOAc), jolloin saatiin 0,047 g (61%) yhdistettä 52 kirkkaana öljynä.

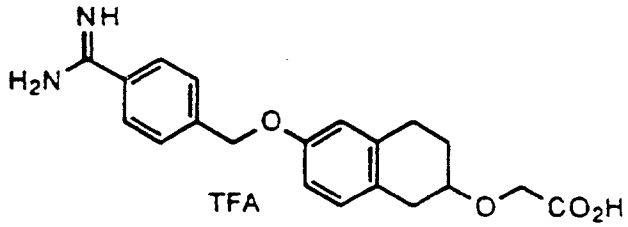
Osa B:

Seuraten yhdisteen (7) valmistukseen käytettyä menetelmää (esimerkki 1, osa F) valmistettiin (53) 95%:n saannolla lähtien 0,042 g:sta (52).

^{1}H NMR (300 MHz, CD_3OD) 1.13 (t, J = 7.0 Hz, 3H), 1.27-1.98 (m 15H), 2.58 (m, 2H), 2.96 (m, 4H), 3.28-3.51 (m, 6H), 4.02 (t, J = 6.1 Hz, 2H), 5.05 (m, 1H), 6.75 (br s, 1H), 6.83 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.82 (d, J = 8.6 Hz, 1H); MS (FAB) m/e 447.
Anal. lask. $C_{27}H_{39}N_2O_7$:lle C, 57.85; H, 7.01; N, 5.00.
löyd. C, 58.13, H, 7.18; N, 5.28.

Esimerkki 23

Yhdisteen valmistus, jota esittää kaava 66:



66

Osa A:

Liuosta, jossa oli DIBAH tolueenissa (100 ml 1,5 M liuosta, 150 mmol) ja 6-metoksi-2-tetralonia (60) (5,19 g, 28 mmol) pidettiin palautusjäähdytyksessä 17 tuntia ja jäähdytettiin sitten 0°C:een. Tämä seos jäähdytettiin lisäämällä hitaasti kyllästettyä NH_4Cl:n vesiliuosta (25 ml) ja sen jälkeen 1N HCl (25 ml) ja annettiin hitaasti lämmetä huoneenlämpöön sekoittaen. Saatu hyytelömäinen seos suodatettiin Celiten läpi ja väritön vesipitoinen suodos uutettiin EtOAc:llä. Yhdistetyt uutteet pestiin 1N HCl:llä, H_2O:lla ja suolaliuoksella, kuivattiin ($MgSO_4$), ja konsentroitiin vakuumissa. Epäpuhdas aine puhdistettiin kromatografialla (silikageeli 230-400 mesh, tolueeni:EtOAc-gradientti), jolloin saatiin 1,75 g (38%) yhdistettä 62 ruskeana kiinteänä aineena.

Osa B:

62:n (1,64 g, 10 mmol) liuokseen DMF:ssä (40 ml) -5°C:ssa lisättiin hitaasti bentsyylitrimetyyliammoniumhydroksidia (Triton B, 4,5 ml, 10 mmol). Kun oli sekoitettu 0,75 tuntia, lisättiin kiinteänä α-bromi-p-tolunitriiliä (1,98 g, 10 mmol), ja liuoksen annettiin lämmetä huoneenlämpöön asteittain yön yli. Seos laimennettiin EtOAc:llä, pestiin H_2O:lla, 1N HCl:llä, kyllästetetyllä $NaHCO_3$:lla ja suolaliuoksella, kuivattiin ($MgSO_4$) ja konsentroitiin vakuumissa. Epäpuhdas aine puhdistettiin kromatografialla (silikageeli 230-400 mesh, tolueeni:EtOAc-gradientti), jolloin saatiin 2,05 g (73%) yhdistettä 63 valkoisena kiinteänä aineena.

Osa C:

Voimakkaasti sekoitettuun seokseen, jossa oli 63 (2,0 g, 7,16 mmol), KOH (50% p/t vedessä, 20 ml) ja tetrabutyyliammoniumvetysulfaattia (1,25 g, 3,58 mmol) bentseenissä (30 ml), lisättiin puhdasta tert.butyylibromiasetaattia (3,51 ml, 21,72 mmol) pisaroittain. Seosta sekoitettiin huoneenlämmössä 3 tuntia ja laimennettiin EtOAc:llä ja pestiin 1N HCl:llä, kyllästetyllä $NaHCO_3$:lla, H_2O:lla ja suolaliuoksella, kuivattiin ($MgSO_4$) ja konsentroitiin vakuumissa. Epäpuhdas aine puhdistettiin kromatografialla (silikageeli 230-400 mesh, tolueeni:EtOAc-gradientti), jolloin saatiin 2,38 g (85%) 64 valkoisena kiinteänä aineena.

Osa D:

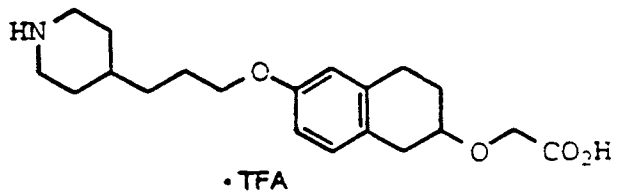
Seuraamalla yhdisteen 6 valmistukseen käytettyä yleistä menetelmää (esimerkki 1, osa E) valmistettiin yhdiste 65 63%:n säännöllä lähtien 2,33 g:sta 64.

Osa E:

Seuraamalla yhdisteen 7 valmistukseen käytettyä yleistä menetelmää (esimerkki 1, osa F) valmistettiin yhdiste 66 98%:n saannolla lähtien 1,78 g:sta 65. MS (FD) m/e 355.

Esimerkki 24

Yhdisteen valmistus, jota esittää kaava 69:



(69)

Osa A:

Liuokseen, jossa oli 62 (0,64 g, 3,9 mmol) DMF:ssä (25 ml) -5°C:ssa, lisättiin hitaasti bentsyylitrimetyyliammoniumhydroksidia (Triton B, 1,77 ml, 3,9 mmol). Kun oli sekoitettu

0,5 tuntia, lisättiin 1-tBOC-4-(3-bromipropyyli)piperidiiniä (1,19 g, 3,9 mmol) puhtaana ja liuoksen annettiin lämmetä huoneenlämpöön asteittain yön aikana. Seos laimennettiin EtOAc:llä, pestiin H_2O:lla, 1N HCl:llä, kyllästetyllä $NaHCO_3$:lla ja suolaliuoksella, kuivattiin ($MgSO_4$) ja konsentroitiin vakuumissa. Epäpuhdas aine puhdistettiin kromatografialla (silikageeli 230-400 mesh, tolueeni: EtOAc-gradientti), jolloin saatiin 1,37 g (90%) 67 värittömänä kumina.

Osa B:

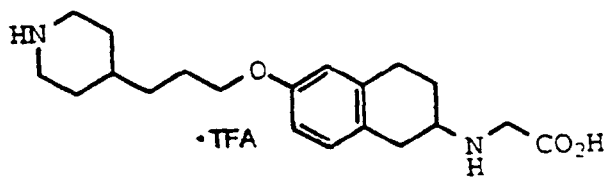
Nopeasti sekoitettuun seokseen, jossa oli 67 (1,32 g, 3,4 mmol), KOH (50% p/t vedessä, 10 ml), ja tetrabutyyliammoniumvetysulfaattia (0,6 g, 1,7 mmol) bentseenissä, lisättiin puhdasta tert.butyylibromiasetaattia (0,61 ml, 3,74 mmol) pisaroittain. Seosta sekoitettiin huoneenlämmössä 3 tuntia, laimennettiin sitten EtOAc:llä ja pestiin 1N HCl:llä, H_2O:lla ja suolaliuoksella, kuivattiin ($MgSO_4$) ja konsentroitiin vakuumissa. Epäpuhdas aine puhdistettiin kromatografialla (silikageeli 230-400 mesh, tolueeni:EtOAc-gradientti), jolloin saatiin 1,56 g (91%) 68 vaaleankeltaisena öljynä.

Osa C:

Seosta, jossa oli 68 (1,51 g, 3 mmol) TFA (15 ml), sekoitettiin huoneenlämmössä 2 tuntia ja sitten konsentroitiin vakuumissa. Saatuun öljyyn lisättiin Et_2O/heksaania ja sonikoimalla saatiin kiinteä aine. Aine suodatettiin, pestiin Et_2O:lla ja kuivattiin, jolloin saatiin 1 g (77%) 69 kiinteänä ruskeana aineena. MS (FD) m/e 348.

Esimerkki 25

Yhdisteen valmistus, jota esittää kaava 72:



(72)

Osa A:

Liuokseen, jossa oli DMSO (0,26 ml, 3,6 mmol) CH_2Cl_2:ssa (13 ml) jäähdytettynä -78°C:een, lisättiin puhdasta trifluorietikkahappoanhydridiä (0,51 ml, 3,6 mmol) pisaroittain. Väritöntä liuosta sekoitettiin 0,25 tuntia -78°C:ssa, sitten lisättiin 67 (0,7 g, 1,8 mol) CH_2Cl_2:ssa (12 ml) pisaroittain 5 min kuluessa. Tätä liuosta sekoitettiin 1 tunti -78°C:ssa ja annettiin sitten lämmetä huoneenlämpöön ja sekoitettiin vielä 1,5 tuntia. Di-isopropyylietyyliamiinia (0,72 ml, 4,14 mmol) lisättiin puhtaana ja huoneenlämmössä sekoittamista jatkettiin 1,5 tuntia. Liuos laimennettiin CH_2Cl_2:llä (50 ml) ja pestiin 1N HCl:llä, kyllästetyllä $NaHCO_3$:lla, H_2O:lla ja suolaliuoksella, kuivattiin ($MgSO_4$) ja konsentroitiin, jolloin saatiin n. 0,7 g (>99%) 70 värittömänä öljynä, joka käytettiin välittömästi seuraavaan vaiheeseen puhdistamattomana.

Osa B:

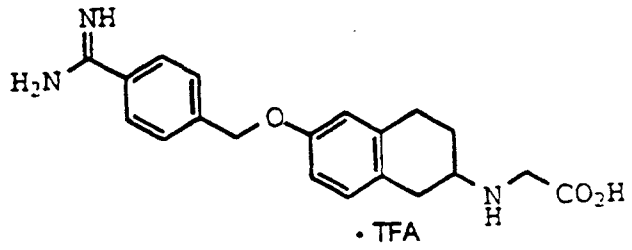
Seoksen, jossa oli 70 (0,70 g, 1,8 mmol), $NaBH_3CN$ (0,12 g, 1,8 mmol), glysiini-t-butyyliesteriä (0,47 g, 3,6 mmol), jääetikkaa (0,1 ml, 1,8 mmol) ja jauhettua 3Å:n molekyyliseulaa (0,4 g) absoluuttisessa EtOH:ssa (20 ml), annettiin sekoittua huoneenlämmössä 17 tuntia. Seos suodatettiin, suodos konsentroitiin ja saatu öljy liuotettiin uudelleen EtOAc/H_2O:hon ja pH säädettiin arvoon 7,4 1N NaOH:lla. Kerrokset erottuivat, ja vesikerros uutettiin EtOAc:llä. EtOAc-uutteet yhdistettiin ja pestiin kyllästetyllä $NaHCO_3$:lla, H_2O:lla ja suolaliuoksella, kuivattiin (Na_2SO_4) ja konsentroitiin. Epäpuhdas isolaatti puhdistettiin kromatografialla (silikageeli 230-400 mesh, tolueeni:EtOAc-gradientti), jolloin saatiin 0,17 g (19%) 71 värittömänä kumina.

Osa C:

Seosta, jossa oli 71 (0,2 g, 0,4 mmol) ja TFA (10 ml), sekoitettiin huoneenlämmössä 3 tuntia ja konsentroitiin sitten vakuumissa. Saatuun öljyyn lisättiin Et_2O ja kuivattiin, jolloin saatiin 0,2 g (87%) 72 ruskeana kiinteänä aineena. MS (FD) m/e 347

Esimerkki 26

Yhdisteen valmistaminen, jolla on kaava 78:



(78)

Osa A:

Liuokseen, jossa oli DMSO (0,28 ml, 4 mmol) CH_2Cl_2:ssa (13 ml) jäähdytettynä -78°C:een, lisättiin puhdasta trifluorietikkahappoanhydridiä (0,56 ml, 4 mmol) pisaroittain. Sameaa valkoista liuosta sekoitettiin 0,25 tuntia -78°C:ssa, sitten lisättiin pisaroittain 5 min kuluessa 63 (0,558 g, 2 mmol) CH_2Cl_2:ssa (12 ml). Liuosta sekoitettiin 1 tunti -78°C:ssa ja annettiin sitten lämmetä huoneenlämpöön ja sekoitettiin vielä 1,5 tuntia. Di-isopropyylietyyliamiinia (0,8 ml, 4,6 mmol) lisättiin puhtaana ja huoneenlämmössä sekoittamista jatkettiin vielä 1 tunti. Liuos laimennettiin CH_2Cl_2:lla (50 ml) ja pestiin 1N HCl:llä, kyllästetyllä $NaHCO_3$:lla, H_2O:lla ja suolaliuoksella, kuivattiin ($MgSO_4$) ja konsentroitiin, jolloin saatiin 0,55 g (>99%) 73 vaaleankeltaisena kiinteänä aineena, joka käytettiin välittömästi seuraavaan vaiheeseen puhdistamatta.

Osa B:

Seoksen, jossa oli 73 (0,55 g, 2 mmol), $NaBH_3CH$ (0,13 g, 2 mmol), glysiini-t-butyyliesteriä (0,52 g, 4 mmol), jääetikkaa (0,11 ml, 2 mmol) ja jauhettua 3Å:n molekyyliseulaa (0,4 g) absoluuttisessa EtOH:ssa (25 ml), annettiin sekoittua huoneenlämmössä 17 tuntia. Seos suodatettiin, suodos konsentroitiin ja saatu kumi liuotettiin uudelleen EtOAc/H_2O:hon ja pH säädettiin arvoon 7,5 1N NaOH:lla. Kerrokset erottuivat ja vesikerros uutettiin EtOAc:llä. Yhdistetyt EtOAc-uutteet pes-

tiin kyllästetyllä $NaHCO_3$:lla, H_2O:lla ja suolaliuoksella, kuivattiin (Na_2SO_4) ja konsentroitiin, jolloin saatiin n. 0,8 g (99%) 74 värittömänä kumina ilman puhdistusta.

Osa C:

Seosta, jossa oli 74 (0,784 g, 2 mmol), K_2CO_3 (0,829 g, 6 mmol) ja BOC_2O (0,873 g, 4 mmol) THF/H_2O:ssa (1:1, 20 ml), sekoitettiin huoneenlämmössä 5 tuntia. THF haihdutettiin vakuumissa ja vesipitoinen jäännös laimennettiin suolaliuoksella (50 ml) ja uutettiin EtOAc:llä. Yhdistetyt uutteet pestiin suolaliuoksella, kuivattiin ($MgSO_4$) ja konsentroitiin. Epäpuhdas aine puhdistettiin kromatografialla (silikageeli 230-400 mesh, tolueeni:EtOAc-gradientti), jolloin saatiin 0,74 g (75%) 76 vaaleankeltaisena kiinteänä aineena.

Osa D:

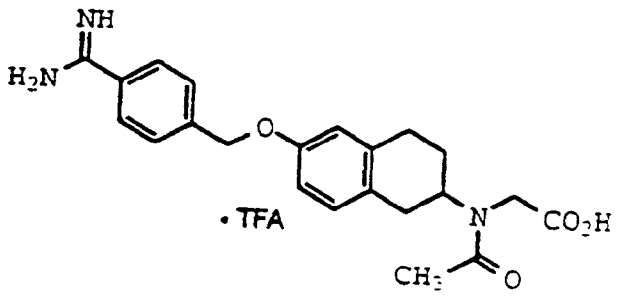
Seuraamalla yhdisteen 6 valmistukseen käytettävää yleistä menetelmää (esimerkki 1, osa E) valmistettiin 77 31%:n saannolla lähtien 0,66 g:sta 76.

Osa E:

Seuraamalla yhdisteen 7 valmistukseen käytettävää yleistä menetelmää (esimerkki 1, osa F) valmistettiin 78 81%:n saannolla lähtien 0,22 g:sta 77. MS (FD) m/e 354.

Esimerkki 27

Yhdisteen valmistus, jolla on kaava 80:



(80)

Osa A:

Yhdiste 74 (1,96 g, 5 mmol) liuotettiin CH_2Cl_2:een (20 ml), pyridiiniä lisättiin (2 ml, 26 mmol), jonka jälkeen lisättiin pisaroittain puhdasta etikkahappoanhydridiä (0,47 ml, 5 mmol). Kullanväristä liuosta sekoitettiin huoneenlämmössä 6 tuntia, sitten se konsentroitiin ja saatu öljy liuotettiin uudelleen EtOAc:hen, pestiin 1N HCl:llä, H_2O:lla ja suolaliuoksella, kuivattiin ($MgSO_4$) ja konsentroitiin. Epäpuhdas aine puhdistettiin kromatografialla (silikageeli 230-400 mesh, tolueeni:EtOAc-gradientti), jolloin saatiin 0,86 g (39%) 75 valkoisena kiinteänä aineena.

Osa B:

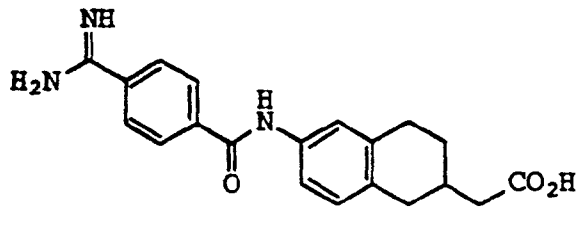
Seuraamalla yhdisteen 6 valmistukseen käytettävää yleistä menetelmää (esimerkki 1, osa E) valmistettiin 79 81%:n saannolla lähtien 1,19 g:sta 75.

Osa C:

Seuraamalla yhdisteen 7 valmistukseen käytettävää yleistä menetelmää (esimerkki 1, osa F) valmistettiin 80 92%:n saannolla lähtien 0,96 g:sta 79. MS (FD) m/e 396.

Esimerkki 28

Yhdisteen valmistus, jota esittää kaava 88:



• TFA

(88)

Osa A:

Seos, jossa oli 81 (3,9 g, 13,3 mmol) ja EtOH (20 ml) käsiteltiin $NaBH_4$ (1,0 g, 26,6 mmol). Seosta pidettiin palautusjäähdytyksessä 1 tunti ja annettiin sitten jäähtyä.

Reaktioseos laimennettiin sitten EtOAc:llä ja pestiin H_2O:lla. Orgaaninen aine konsentroitiin ja näin saadulle jäännökselle suoritettiin dehydraus TsOH:lla (kat.) palautusjäähdytetyssä bentseenissä. Epäpuhdas dehydrattu seos laimennettiin EtOAc:llä ja pestiin H_2O:lla. Orgaaninen aine konsentroitiin ja epäpuhdas jäännös puhdistettiin kromatografialla (5:1 heksaani/EtOAc), jolloin saatiin 2,6 g 82.

Osa B:

Seos, jossa oli 82 (2,6 g, 9,5 mmol), NMO (1,53 g, 11,3 mmol), tBuOH (8 ml), H_2O (8 ml) ja asetonia (8 ml), käsiteltiin OsO_4:llä (0,1 ml 1 mg/ml liuosta CCl_4:ssä) ja saatua seosta sekoitettiin huoneenlämmössä yön yli. Seos laimennettiin sitten EtOAc:llä ja pestiin H_2O:lla ja kyllästetyllä $NaHCO_3$:lla. Orgaaninen aine konsentroitiin sitten. Epäpuhdas jäännös uudelleenkiteytettiin EtOAc/heksaanista, jolloin saatiin 2,8 g 83 valkoisena kiinteänä aineena.

Osa C:

Diolia 83 (2,8 g) suspendoitiin bentseeniin ja lisättiin TsOH (0,1 g). Tätä seosta pidettiin sitten palautusjäähdytyksessä 15 min. Sitten liuos laimennettiin EtOAc:llä ja pestiin 0,1 N NaOH:n vesiliuoksella. Orgaaninen aine konsentroitiin sitten. Epäpuhdas jäännös siirrettiin THF:ään (25 ml) ja jäljelläoleva liuos lisättiin seokseen, jossa oli NaH (0,5 g 60% dispersiota öljyssä, 14,7 mmol), trietyylifosfonoasetaattia (3,3 g, 14,7 mmol) ja THF (25 ml) 0°C:ssa. Saadun seoksen annettiin jäähtyä huoneenlämpöön ja kolmen tunnin kuluttua se laimennettiin EtOAc:llä ja pestiin H_2O:lla. Orgaaninen aine konsentroitiin ja epäpuhdas isolaatti puhdistettiin silikageelillä (3:1 heksaani/EtOAc), jolloin saatiin 2,52 g 84 kirkkaana öljynä.

Osa D:

Seosta, jossa oli 84 (2,51 g, 6,87 mmol), Pd/C (10% hiilellä, 2,5 g) ja EtOH (20 ml), pidettiin H_2:ssa (pyörökolvi) 2 tuntia ja suodatettiin sitten ja konsentroitiin. Jäännös liuo-

tettiin CH_2Cl_2:een (5 ml) ja käsiteltiin p-syaanibentsoehapolla (1,21 g, 8,3 mmol), EDCI:llä (1,6 g, 8,3 mmol), ja DMAP:llä (kat.). Saadun liuoksen annettiin sekoittua 4 tuntia ja sitten se laimennetiin EtOAc:llä ja pestiin H_2O:lla. Orgaaninen aine konsentroitiin ja saatu kiinteä aine kiteytettiin (EtOAc/heksaani), jolloin saatiin 1,35 g (54%) 86 valkoisena kiinteänä aineena.

Osa E:

Seuraamalla yhdisteen 6 valmistukseen esitettyä yleistä menetelmää (esimerkki 1, osa E) valmistettiin 87 80%:n saannolla lähtien 1,35 g:sta 86.

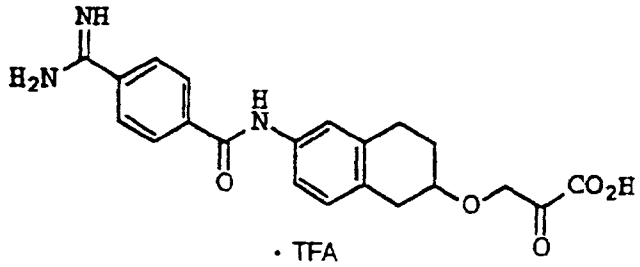
Osa F:

Seuraamalla yhdisteen 7 valmistukseen esitettyä yleistä menetelmää (esimerkki 1, osa F) valmistettiin 88 70%:n saannolla lähtien 0,2 g:sta 876.

^{1}H NMR (300 MHz CD_3OD) 1.5 (m, 1H), 2.0 (m, 1H), 2.2 (m, 1H), 2.4 (m, 2H) 2.45 (dd, J = 10.2, 16.2 Hz, 1H), 2.91 (m, 3H), 7.05 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.40 (m, 2H), 7.92 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 8.12 (d, J = 8.4 Hz, 2H); IR (KBr) 3322, 3104, 1712, 1667, 1207 cm^{-1}; MS (FAB) m/e 352.1661 (352.1654 lask. **$C_{20}H_{22}N_3O_3$** :lle)

Esimerkki 29

Yhdisteen valmistus, jota esittää kaava 95:



(95)

Osa A:

Seosta, jossa oli 82 ja NaH THF:ssä, käsiteltiin bentsyylibromidilla ja Bu_4 NI:llä (kat.) ja saadun liuoksen annettiin seistä huoneenlämmössä 2 tuntia. Liuos laimennettiin sitten EtOAc:llä ja pestiin H_2O:lla. Orgaaninen aine konsentroitiin, jolloin saatiin olennaisesti puhdasta 88:a keltaisena öljynä.

Osa B:

Seosta, jossa oli 88 (1,0 g, 2,71 mmol), NMO (0,40 g, 3,0 mmol), t-BuOH (2,0 ml), asetonia (2,0 ml) ja H_2O (2 ml), käsiteltiin OsO_4:llä (0,1 ml 1 mg/ml liuos CCl_4:ssä) ja saadun liuoksen annettiin seistä yön yli. Seos laimennettiin sitten EtOAc:llä ja pestiin kyllästetyllä vesipitoisella $NaHCO_3$:lla ja H_2O:lla. Orgaaninen aine konsentroitiin ja epäpuhdas jäännös siirrettiin bentseeniin (25 ml) ja käsiteltiin TsOH:lla (kat.). Saatua seost pidettiin palautusjäähdytyksessä 15 minuuttia ja konsentroitiin sitten. Epäpuhdas isolaatti siirrettiin EtOH:iin ja käsiteltiin $NaBH_4$:llä (0,25 g) ja annettiin seistä 1 tunnin. Tämä seos laimennettiin EtOAc:llä ja pestiin H_2O:lla. Orgaaninen aine konsentroitiin ja epäpuhdas isolaatti puhdistettiin kromatografialla (1:1 heksaani/EtOAc), jolloin saatiin 0,19 g 90 kirkkaana öljynä.

Osa C:

Seosta, jossa oli 90 (0,18g, 0,64 mmol) ja t-butyylibromiasetaattia (0,18 g, 0,95 mmol), bentseeniä (5 ml), 50% NaOH (5 ml), ja Bu_4NHSO_4 (kat.), sekoitettiin voimakkaasti huoneenlämmössä 12 tuntia. Tämä seos laimennettiin sitten EtOAc:llä ja pestiin H_2O:lla. Orgaaninen aine konsentroitiin ja epäpuhdas isolaatti puhdistettiin kromatografialla (5:1 heksaani/EtOAc), jolloin saatiin 0,09 g (35%) 91 kirkkaana öljynä.

Osa D:

Seosta, jossa oli 91 (0,31 g) ja 10% Pd/C (0,3 g) EtOAc:ssä, pidettiin H_2-ilmakehässä (pyörökolvi) 4 tuntia ja suodatettiin sitten ja suodos konsentroitiin. Epäpuhdas jäännös siirrettiin CH_2Cl_2:een (5 ml) ja käsiteltiin p-syaanibent-

soehapolla (0,12 g, 0,70 mmol), EDCI:llä (0,23 g, 0,79 mmol) ja DMAP:llä (kat.). Saatua liuosta pidettiin huoneenlämmössä 2 tuntia ja laimennettiin sitten EtOAc:llä ja pestiin H_2O:lla. Orgaaninen aine konsentroitiin ja epäpuhdas jäännös puhdistettiin silikageelillä (3:1 heksaanit/EtOAc), jolloin saatiin 0,24 g 93 kirkkaana öljynä.

Osa E:

Seuraten yhdisteen 6 valmistamiseksi käytettyä yleistä menetelmää (esimerkki 1 osa E) valmistettiin 94 56%:n saannolla lähtien 0,23 g:sta 93.

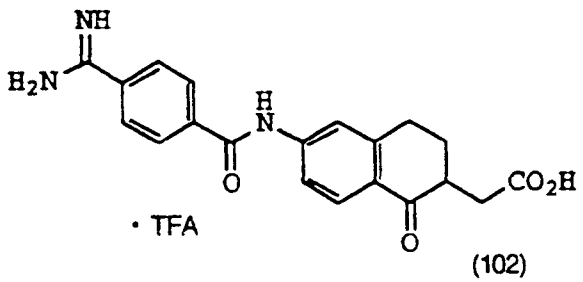
Osa F:

Seuraten yhdisteen 7 valmistamiseksi käytettyä yleistä menetelmää (esimerkki 1 osa F) valmistettiin 95 63%:n saannolla lähtien 0,16 g:sta 94.

^{1}H NMR (300 MHz CD_3OD) 1.90 (m, 1H), 2.05 (m, 1H), 2.7 - 3.3 (m, 4H) 3.90 (m 1H), 4.20 (s, 2H), 7.10 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.40 (m, 2H), 7.90 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 8.15 (d, J = 8.3 Hz, 2H); IR (KBr) 3326, 2936, 1664, 1598 cm^{-1}; MS (FAB) m/e 368 Anal. lask. **$C_{22}H_{22}N_3O_6F_3$** :lle **C, 54.89; H, 4.61; N, 8.73.** löyd.: **C, 54.90; H, 4.67; N, 8.50.**

Esimerkki 30

Yhdisteen valmistus, jota esittää kaava 102:



(102)

Osa A:

Seosta, jossa oli tetralonia 96 (5,0 g, 24,6 mmol), glyoksyylihappomonohydraattia (8,4 g, 93,6 mmol), NaOH (4,35 g, 108,9 mmol), metanolia (50 ml) ja H_2O (50 ml), pidettiin palautusjäähdytyksessä 1,25 tuntia ja jäähdytettiin sitten 0°C:een. Reaktio tehtiin sitten happamaksi (sekoittaen) konsentroidulla HCl:llä. Muodostunut sakka (97) (5,8 g) kerättiin talteen suodattamalla.

Osa B:

Seosta, jossa oli 97 (20,0 g, 77,2 mmol) ja Zn (14,1 g, 216 mmol) HOAc:ssä (160 ml) ja H_2O (60 ml), pidettiin palautusjäähdytyksessä 1,25 tuntia ja suodatettiin sitten. Suodos laimennettiin H_2O:lla ja saatu seos uutettiin EtOAc:llä. Yhdistetyt uutteet konsentroitiin. Epäpuhdas isolaatti siirrettiin konsentroituun HCl:ään (100 ml) ja pidettiin palautusjäähdytyksessä 0,5 tuntia. Seos laimennettiin sitten H_2O:lla (300 ml) ja jäähdytettiin 5°C:een. Seos neutraloitiin tarkoin pH-arvoon 4 lisäämällä kiinteätä Na_2CO_3. Muodostunut sakka kerättiin suodattamalla ja kuivattiin vakuumissa. Tämä aine suspendoitiin sitten EtOH:hon ja saatu liuos kyllästettiin HCl:llä (kaasu). Sitten seos konsentroitiin. Näin muodostunut aine lietettiin H_2O:hon ja saadun liuoksen pH säädettiin arvoon 10 kiinteällä NaOH:lla. Tämä aine uutettiin EtOAc:llä ja uutteet konsentroitiin. Epäpuhdas tuote uudelleenkiteytettiin EtOAc/heksaaneista, jolloin saatiin 12,1 grammaa puhdasta 98 kullanruskeana kiinteänä aineena.

Osa C:

Seosta, jossa oli 98 (6,8 g, 27,5 mmol), p-syaanibentsoehappoa (4,4 g, 30,2 mmol), EDCI (7,86 g, 41,2 mmol), DMAP (0,1 g) ja CH_2Cl_2 (10 ml) sekoitettiin huoneenlämmössä 4 tuntia. Tämä seos laimennettiin sitten EtOAc:llä ja pestiin H_2O:lla. Orgaaninen aine konsentroitiin sitten, jolloin saatiin epäpuhdas 99 kullanruskeana aineena. Uudelleenkiteyttämällä EtOAc/heksaaneista saatiin 7,86 g puhdasta 99.

Osa D:

Seuraten yhdisteen 6 valmistamiseksi käytettyä yleistä menetelmää (esimerkki 1 osa E) valmistettiin 100 74%:n saannolla lähtien 7,85 g:sta 99.

Osa E:

Seuraten yhdisteen 7 valmistamiseksi käytettyä yleistä menetelmää (esimerkki 1 osa F) valmistettiin 101 90%:n saannolla lähtien 5,0 g:sta 100.

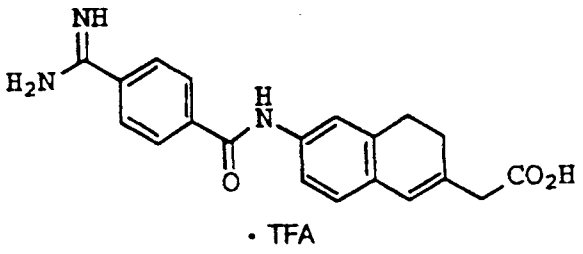
Osa F:

Seosta, jossa oli 100 (2,0 g, 4,1 mmol) ja EtOH (5 ml), käsiteltiin NaOH:lla (0,49 g, 12,1 mmol) ja saatua liuosta pidettiin huoneenlämmössä 2 tuntia. Liuos konsentroitiin sitten ja saatu jäännös siirrettiin H_2O:hon. Vesipitoinen aine pestiin kerran EtOAc:llä ja tehtiin sitten huolellisesti happamaksi (pH 4) $KHSO_4$llä. Muodostunut sakka kerättiin talteen suodattamalla ja kuivattiin vakuumissa. Tätä ainetta käsiteltiin sitten TFA:lla (10 ml) yksi tunti ja konsentroitiin sitten. Epäpuhdas aine siirrettiin kuumaan H_2O:hon, suodatettiin ja sitten lyofilisoitiin, jolloin saatiin puhdas 102 valkoisena jauheena.

^{1}H NMR (300 MHz CD_3OD) 2.0 (m, 1H), 2.25 (m, 1H), 2.50 (dd, J = 6.4, 16.4 Hz, 1H), 2.90 (dd, J = 4.2, 16.5 Hz, 1H) 2.90 - 3.2 (m, 3H) 7.6 (dd J = 1.9, 8.6 Hz, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.95 (m, 3H), 8.14 (d, J = 8.3 Hz, 2H); IR (KBr) 3330, 3108, 1712, 1669, 1538 cm^{-1}; MS (FAB) 366. Anal. lask. **$C_{22}H_{20}N_3O_6F_3$** :lle **C, 55.12; H, 4.20; N, 8.76.** löyd. **C, 54.88; H, 4.31; N, 8.46.**

Esimerkki 31

Yhdisteen valmistus, jota esittää kaava 118:



(118)

Osa A:

Seoksen, jossa oli 100 (0,2 g, 0,4 mmol) ja EtOH (10 ml), käsiteltiin $NaBH_4$:llä (0,025 g, 0,4 mmol) ja annettiin seistä huoneenlämmössä 1 tunti. Tämä seos konsentroitiin sitten ja jäännös liuotettiin EtOAc:hen. Tämä seos pestiin H_2O:lla ja konsentroitiin. Epäpuhdas jäännös siirrettiin THF:ään (15 ml) ja käsiteltiin TsOH:lla (kat.). Saatua liuosta pidettiin palautusjäähdytyksessä 1,5 tuntia. Tämä seos konsentroitiin ja jäännös siirrettiin EtOAc:hen ja saatu liuos pestiin 0,1N NaOH:lla ja konsentroitiin. Kromatografioimalla (1:1 heksaanit/EtOAc) saatiin 0,08 g puhdasta 116 valkoisena kiinteänä aineena.

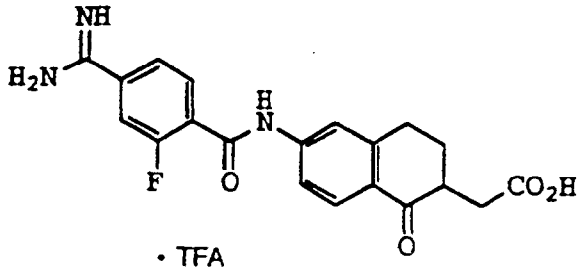
Osa B:

Seuraten yhdisteen 102 valmistamiseksi esitettyä yleistä menetelmää (esimerkki 30 osa F) saatiin 118 80%:n saannolla lähtien 0,08 g:sta 116.

^{1}H NMR (300 MHz CD3OD) 2.34 (br t, J = 8.0 Hz, 2 H), 2.83 (br t, J = 8.0 Hz, 2H), 3.28 (s, 2H), 6.40 (s, 1H), 7.0 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.5 (m, 2H), 7.92 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 8.10 (d, J = 2H); IR (KBr) 3385, 3089, 1716, 1672, 1194 cm^{-1}; MS (FAB) m/e 350.1505 (350.1505 lask. **$C_{20}H_{20}N_3O_3$** :lle)

Esimerkki 32

Yhdisteen valmistaminen, jota esittää kaava 123:



(123)

Osa A:

Seosta, jossa oli 98 (0,14 g, 0,58 mmol), happoa 119 (0,095 g, 0,58 mmol), EDCI (0,16 g, 0,86 mmol), DMAP (kat.), ja CH_2Cl_2 (3 ml), pidettiin huoneenlämmössä yön yli. Seos laimennettiin sitten EtOAc:llä ja pestiin H_2O:lla. Orgaaninen aine konsentroitiin ja epäpuhdas jäännös puhdistettiin silikageelillä (heksaanit/EtOAc 2:1), jolloin saatiin 0,095 g (40%) 120.

Osa B:

Seuraten yleistä yhdisteen 6 valmistukselle esitettyä menetelmää (esimerkki 1 osa E) valmistettiin 121 37%:n saannolla lähtien 0,95 g:sta 120.

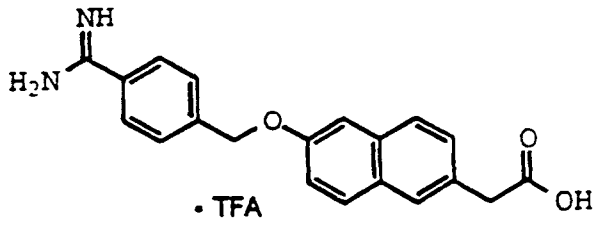
Osa C:

Seosta, jossa oli 121 (0,04 g, 0,08 mmol), NaOH (0,003 g, 0,08 mmol) ja EtOH (5 ml), pidettiin huoneenlämmössä 6 tuntia ja sitten konsentroitiin. Jäännös liuotettiin H_2O:hon ja tehtiin happamaksi pH-arvoon 4 $KHSO_4$:llä. Saatu seos uutettiin EtOAc:llä ja uutteet konsentroitiin. Kromatografioimalla (EtOAc) saatiin 0,014 g 122. Tämän aineen käsittely TFA:llä (5 ml) 1 tunnin ajan ja sen jälkeinen konsentrointi tuottivat 0,014 g 123.

^1H NMR (300 MHz CD_3OD) 2.0 (ddd, J = 4.5, 13.0, 25.8 Hz, 1H), 2.30 (m, 1H), 2.45 (dd, J = 6.4, 16.5 Hz, 1H), 2.90 (dd, J = 5.7, 16.5 Hz, 1H), 2.9-3.2 (m, 3H), 7.6 (m, 1H), 7.75 (m, 3H), 7.95 (m, 2H); IR (KBr) 3341, 3118, 1664, 1205 cm^{-1}; MS (FAB) m/e 384.

Esimerkki 33

Yhdisteen valmistus, jota esittää kaava 130:



(130)

Osa A:

Seosta, jossa oli 2-bromi-6-bentsyylioksinaftyleeniä (124) (1,0 g, 3,2 mmol) ja THF (25 ml) käsiteltiin t-BuLi:llä (4,2 ml 1,7M liuosta pentaanissa, 7,0 mmol) -78°C:ssa. Tunnin kuluttua lisättiin dietyylioksalaattia (0,5 ml, 3,5 mmol) ja saadun seoksen annettiin lämmetä huoneenlämpöön. Reaktioseos laimennettiin sitten EtOAc:llä ja pestiin H_2O:lla. Orgaaninen kerros konsentroitiin. Epäpuhdas aine puhdistettiin kromatografialla (3:1 heksaani/EtOAc), jolloin saatiin 0,52 g puhdasta 125.

Osa B:

Seosta, jossa oli 125 (7,0 g, 6,0 mmol) ja EtOH (50 ml), käsiteltiin $NaBH_4$:llä (0,12 g, 6,0 mmol) ja annettiin sekoittua 1 tunti. Seos laimennettiin sitten EtOAc:llä ja pestiin 1N HCl:llä. Orgaaninen aine konsentroitiin sitten. Epäpuhdas aine siirrettiin pyridiiniin (10 ml) ja käsiteltiin Ac_2O:lla (10 ml). Tunnin kuluttua liuos konsentroitiin kuiviin ja jäännös kuljetettiin silikageelikerroksen läpi (4:1 heksaani/EtOAc). Näin saadulle aineelle suoritettiin katalyyttinen hydraus käyttäen 10% Pd/C (pyörökolvi). Kun katalyytti oli poistettu suodattamalla ja liuos konsentroitu, saatiin 0,48 g (35%) haluttua yhdistettä 126.

Osa C:

Seosta, jossa oli 126 (0,48 g, 2,1 mmol), α-bromi-p-tolunitriiliä (0,45 g, 2,3 mmol), K_2O_3 (0,32 g, 2,3 mmol), Bu_4NI (kat.) ja DMF (5 ml), pidettiin 80°C:ssa 4 tuntia ja annettiin sitten jäähtyä huoneenlämpöön. Tämä liuos laimennettiin EtOAc:llä ja saatu liuos pestiin H_2O:lla. Sitten orgaaninen aine konsentroitiin. Epäpuhdas jäännös uudelleenkiteytettiin EtOAc/heksaaneista, jolloin saatiin 0,33 g (45%) 127 kullanruskeana kiinteänä aineena.

Osa D:

Seuraten yhdisteen 6 valmistukseen esitettyä menetelmää (esimerkki 1 osa E) saatiin 128 50%:n saannolla lähtien 0,33 g:sta 127.

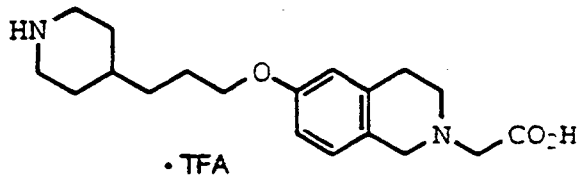
Osa E:

Seosta,jossa oli 128 (0,10 g, 0,22 mmol), EtOH (5 ml) ja vesipitoista NaOH (0,22 ml 2N liuosta, 0,44 mmol), sekoitettiin huoneenlämmössä 5 tuntia ja konsentroitiin sitten. Jäännös siirrettiin H_2O:hon ja saatu liuos uutettiin EtOAc:llä. Vesipitoisen aineen pH säädettiin sitten arvoon 4 HCl:llä (1N) ja saatu seos uutettiin EtOAc:llä. Uutteet konsentroitiin ja epäpuhdasta ainetta käsiteltiin TFA:lla (10 ml) 1 tunti huoneenlämmössä. Reaktioseos konsentroitiin sitten kuiviin, jolloin saatiin 0,07 g 130 valkoisena kiinteänä aineena.

^1H NMR (300 MHz CD_3OD) 3.85 (s, 2 H), 5.2 (s, 2H), 7.2-7.4 (m, 3H), 7.6-7.9 (m, 7H); IR (KBr) 3334, 3106, 1695, 1669, 1130 cm^{-1}; MS (FAB) m/e 335. Anal. lask. $C_{22}H_{19}N_2O_5F_3$:lle : C, 58.93; H, 4.27; N, 6.25. löyd.: C, 58.70, H, 4.46; N, 5.97.

Esimerkki 34

Yhdisteen valmistus, jota esittää seuraava kaava:



(135)

Osa A:

Seosta, jossa oli 2 (0,5 g, 2,0 mmol) ja THF (10 ml), käsiteltiin $LiAlH_4$:llä (0,15 g, 4,0 mmol) ja pidettiin sitten palautusjäähdytyksessä 2 tuntia. Seoksen annettiin jäähtyä huoneenlämpöön ja sammutettiin sitten H_2O:lla ja 15% NaOH:lla. Saatu seos suodatettiin ja konsentroitiin. Tällä menetelmällä saatiin eristettyä 0,45 g ainetta, jonka puhtaus oli riittävä seuraavaan muutokseen. Osaa tätä ainetta (0,25 g, 1,1 mmol), K_2CO_3 (0,16 g, 1,17 mmol) tert.butyylibromiasetaattia (0,25 g, 1,17 mmol) ja CH_3CN (5 ml) sekoitettiin huoneenlämmössä 15 tuntia. Seos laimennettiin sitten EtOAc:llä ja pestiin H_2O:lla. Orgaaninen aine konsentroitiin ja epäpuhdas jäännös puhdistettiin silikageelillä (2,5:1 heksaanit/EtOAc), jolloin saatiin 0,34 g (90%) 132.

Osa C:

Seosta, jossa oli 132 (0,1 g, 0,28 mmol), Pd/C (10% hiilellä 0,1 g) ja EtOAc, pidettiin H_2-ilmakehässä 12 tuntia ja suodatettiin ja konsentroitiin. Kromatografioimalla (1,5:1 heksaanit/EtOAc) saatiin 0,039 g (52%) 133.

Osa D:

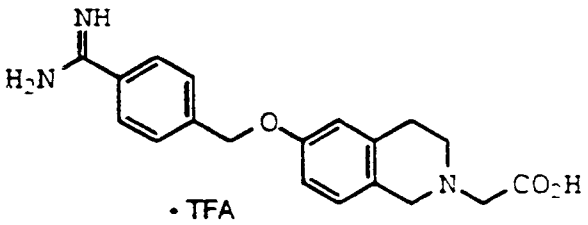
Seosta, jossa oli 133 (0,073 g, 0,28 mmol), NaH (0,012 g, 60% dispersiota öljyssä, 0,31 mmol) THF:ssä (10 ml), sekoitettiin huoneenlämmössä 1/2 tuntia ja käsiteltiin sitten liuoksella, jossa oli 1-tBOC-4-(3-bromipropyyli)piperidiiniä (0,093 g,

0,31 mmol) THF:ssä (1 ml). Saatua liuosta pidettiin palautusjäähdytyksessä 2 tuntia ja annettiin sitten jäähtyä huoneenlämpöön. Reaktioseos laimennettiin EtOAc:llä ja pestiin H_2O:lla. Orgaaninen aine konsentroitiin ja saatu aine kromatografioitiin silikageelillä (3:1 heksaan/EtOAc), jolloin saatiin 0,086 g alkyloitua tuotetta. Tämä aine (0,076 g) liuotettiin TFA:han (5 ml) ja pidettiin huoneenlämmössä 1 tunti. Tämä aine konsentroitiin sitten. Epäpuhdas aine siirrettiin 10% HCl:ään (5 ml) ja lyofilisoitiin, jolloin saatiin 0,51 g 135 valkoisena jauheena.

^1H NMR (300 MHz CD_3OD) 1.30 - 1.58 (m, 4H), 1.60 - 1.75 (m, 1H), 1.85 (m, 2H), 1.95 (m, 2H), 3.0 (m, 2H), 3.2 (m, 2H), 3.4 (m, 2H), 3.65 (brs, 2H), 4.0 (t, J = 6.2 Hz, 2H), 4.18 (s, 2H), 4/45 (s, 2H), 6.82 (m. 2H), 7.15 (d, J = 8.4 Hz, 1H); IR (KBr) 3406, 2946, 1741, 1614 cm^{-1}; MS (FAB) m/e 333.2182 (333.2178 lask. $C_{19}H_{29}N_2O_3$:lle

Esimerkki 35

Yhdisteen valmistus, jota esittää kaava 140:



(140)

Osa A:

Seosta, jossa oli 2 (0,5 g, 2,0 mmol) ja THF (10 ml), käsiteltiin $LiAlH_4$:llä (0,15 g, 4,0 mmol) ja saatua seosta pidettiin palautusjäähdytyksessä 16 tuntia. Seoksen annettiin jäähtyä huoneenlämpöön ja sammutettiin sitten H_2O:lla ja 15%

NaOH:lla. Saatu seos suodatettiin ja konsentroitiin. Epäpuhdas pelkistyksen tuote siirrettiin THF/H_2O:hon (1:1, 10 ml) ja käsiteltiin Boc_2O:lla (0,64 g, 2,9 mmol) ja K_2CO_3:lla (0,41 g, 2,9 mmol). Saatua seosta sekoitettiin huoneenlämmössä 2 tuntia ja laimennettiin EtOAc:llä. Orgaaninen aine pestiin H_2O:lla ja konsentroitiin. Epäpuhdas isolaatti kromatografioitiin silikageelillä (1:1 heksaanit/EtOAc), jolloin saatiin 0,58 g puhdasta 131.

Osa B:

Seosta, jossa oli 131 (0,58 g), Pd/C (10% hiilellä, 0,58 g) ja EtOAc (30 ml), pidettiin H_2-ilmakehässä (pyörökolvi) 1 tunti ja suodatettiin ja konsentroitiin. Saatiin 0,46 g olennaisesti puhdasta 136.

Osa C:

Seosta, jossa oli 136 (0,46 g, 1,95 mmol), K_2CO_3 (0,3 g, 2,1 mmol), a-bromi-p-tolunitriiliä (0,42 g, 2,1 mmol), Bu_4I (kat.) ja asetonia, pidettiin palautusjäähdytyksessä 6 tuntia. Reaktioseos laimennettiin sitten EtOAc:llä ja pestiin H_2O:lla. Orgaaninen aine konsentroitiin ja epäpuhdas jäännös puhdistettiin kromatografialla (1:1 heksaani/EtOAc), jolloin saatiin 0,34 g 137.

Osa D:

Seosta, jossa oli 137 (0,34 g, 0,94 mmol) ja TFA (10 ml), pidettiin huoneenlämmössä 1 tunti ja konsentroitiin sitten. Jäännös siirrettiin kyllästettyyn vesipitoiseen $NaHCO_3$:een ja saatu seos uutettiin EtOAc:llä. Uutteet yhdistettiin ja konsentroitiin. Epäpuhdas jäännös siirrettiin CH_3CN:ään (10 ml) ja saatu liuos käsiteltiin K_2CO_3:lla (0,14 g, 1,0 mmol) ja tert.butyylibromiasetaatilla (0,20 g, 1,0 mmol). Saatua seosta sekoitettiin 60°C:ssa 2,5 tuntia ja laimennettiin sitten EtOAc:llä. Orgaaninen aine pestiin H_2O:lla ja konsentroitiin. Epäpuhdas tuote puhdistettiin silikageelillä (2,5:1 heksaanit/EtOAc), jolloin saatiin 0,18 g 138.

Osa E:

Seuraten yhdisteen 6 valmistukseen esitettyä menetelmää (esimerkki 1 osa E) valmistettiin 139 33%:n saannolla lähtien 0,18 g:sta 138.

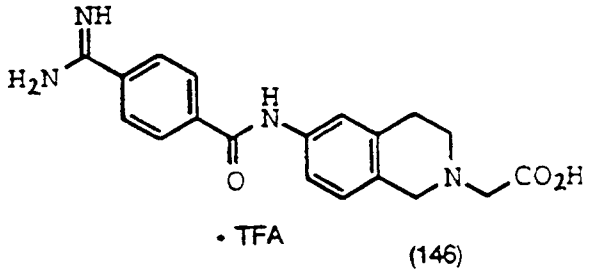
Osa F:

Seuraten yhdisteen 7 valmistukseen esitettyä menetelmää (esimerkki 1 osa F) valmistettiin 140 66%:n saannolla lähtien 0,075 g:sta 139.

^{1}H NMR (300 MHz CD_3OD) 3.19 (m, 2H), 3.62 (m, 2H), 4.05 (s, 2H), 4.21 (s, 2H), 6.92 (m, 2H), 7.11 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.65 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.82 (d, J = 8.4 Hz, 2H); IR (KBr) 3333, 3104, 1668, 1617, 1191 cm^{-1}; MS (FAB) m/e 340.1

Esimerkki 36

Yhdisteen valmistus, jolla on kaava 146:



(146)

Osa A:

Seosta, jossa oli 141 (12,3 g, 60,2 mmol) ja 5N HCl (75 ml), pidettiin palautusjäähdytyksessä 12 tuntia ja konsentroitiin sitten kuiviin. Jäännös siirrettiin kyllästettyyn vesipitoiseen $NaHCO_3$:een ja tämä seos uutettiin EtOAc:llä. Uutteet kuivattiin sitten Na_2SO_4:llä ja konsentroitiin. Epäpuhdas tuote puhdistettiin silikageelillä (15:85 MeOH/CH_2Cl_2), jolloin saatiin 5,0 g 142 kullanruskeana kiinteänä aineena.

Osa B:

Seosta, jossa oli 142 (2,6 g, 16,0 mmol), bentsyylibromidia (5,5 g, 32,0 mmol), K_2CO_3 (4,43 g, 32,0 mmol), CH_3CN (30 ml) ja Bu_4NI (kat.), pidettiin palautusjäähdytyksessä 3,5 tuntia ja laimennettiin sitten EtOAc:llä ja pestiin H_2O:lla. Orgaaninen aine kuivattiin ja konsentroitiin. Kromatografioimalla (15:85 MeOH/CH_2Cl_2) saatiin eristettyä fraktio, joka sisälsi sekä mono- että di-bentsyloitua ainetta. Tämä seos liuotettiin THF:ään ja saatu liuos käsiteltiin $LiAlH_4$:llä (1,52 g, 40 mmol). Seosta palautusjäähdytettiin 4 tuntia ja pysäytettiin sitten vedellä ja 15% NaOH:lla. Saatu seos suodatettiin ja konsentroitiin. Näin eristetty epäpuhdas tuote siirrettiin välittömästi THF/H_2O:hon ja käsiteltiin BOC_2O:llä (3,94 g, 17,6 mmol) ja K_2CO_3:lla (6,6 g, 48,0 mmol). Tunnin kuluttua seos laimennettiin EtOAc:llä ja pestiin H_2O:lla ja suolaliuoksella. Orgaaninen aine konsentroitiin ja epäpuhdas tuote puhdistettiin silikageelillä, jolloin saatiin 6,25 g seosta monobentsyyli- ja dibentsyloiduista tetrahydroisokinoliineista. Tälle seokselle suoritettiin katalyyttinen hydraus (Pd/C) EtOH:ssa, jolloin saatiin 1,92 g puhdasta 143 silikageelikromatografian (1:3 MeOH/CH_2Cl_2) jälkeen .

Osa C:

Seosta, jossa oli 143 (1,92 g, 8,2 mmol), p-syaanibentsoehappoa (1,2 g, 8,2 mmol), EDCI (1,7 g, 9,0 mmol) ja DMAP (kat.) CH_2Cl_2:ssa (20 ml) pidettiin huoneenlämmössä 2 tuntia. Seos laimennettiin sitten EtOAc:llä ja pestiin H_2O:lla. Orgaaninen aine konsentroitiin ja saatiin epäpuhdas 144, jonka puhtaus oli riittävä seuraavaan reaktioon. Epäpuhdas 144 liuotettiin TFA:han ja annettiin seistä huoneenlämmössä 1 tunti ja konsentroitiin. Jäännös siirrettiin kyllästettyyn vesipitoiseen $NaHCO_3$:een ja saatu seos uutettiin EtOAc:llä. Orgaaniset uutteet konsentroitiin, jolloin saatiin haluttu amiini. Kromatografioimalla (silikageeli, 10% TEA MeOH:ssa) saatiin 1,23 g ainetta, jonka puhtaus oli riittävä seuraavaan vaiheeseen. Seosta tästä aineesta (1,2 g, 4,7 mmol), t-butyylibromiasetaatista (0,99 g, 5,1 mmol), K_2CO_3:sta (0,70 g, 5,1 mmol),

Bu_4NI:stä (kat.) ja CH_3CN:stä sekoitettiin huoneenlämmössä 3 tuntia. Seos laimennettiin sitten EtOAc:llä ja pestiin H_2O:lla. Orgaaninen aine kuivattiin Na_2SO_4:llä ja konsentroitiin. Kromatografialla (1:9 MeOH/$CHCl_3$) saatiin 0,62 g 145 keltaisena öljynä.

Osa E:

Seuraten yhdisteen 6 valmistukseen esitettyä menetelmää (esimerkki 1 osa E) valmistettiin 146 26%:n saannolla lähtien 0,1 g:sta 145.

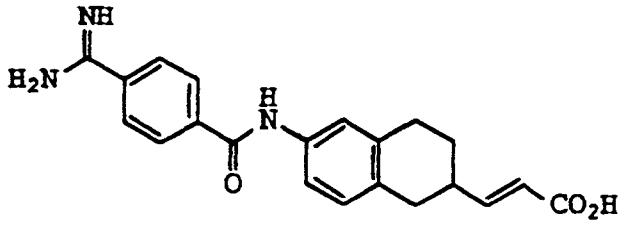
Osa F:

Seuraten yhdisteen 7 valmistukseen esitettyä menetelmää (esimerkki 1 osa F) valmistettiin 147 80%:n saannolla lähtien 0,034 g:sta 146.

^{1}H NMR (300 MHz CD_3OD) 3.23 (m, 2H), 3.62 (m, 2H), 4.10 (s, 2H), 4.51 (m, 2H), 7.2 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.6 (m, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.92 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 8.16 (d, J = 8.4 Hz, 2H).

Esimerkki 37

Yhdisteen valmistus, jolla on kaava 155:



·TFA (155)

Osa A:

Liuosta, jossa oli esteriä 148 (0,81 g, 3,23 mmol) ja THF (7 ml), käsiteltiin $LiBH_4$:llä (0,14 g, 6,5 mmol) ja annettiin seistä huoneenlämmössä 6 tuntia. Seos laimennettiin sitten EtOAc:llä ja pestiin H_2O:lla. Orgaaninen aine konsentroitiin,

jolloin saatiin 0,65 g ainetta, jonka puhtaus oli riittävä seuraavaan vaiheeseen. Seosta, jossa oli tätä ainetta (0,65 g, 3,1 mmol), TBSCl (0,52 g, 3,5 mmol), imidatsolia (0,24 g, 3,47 mmol) ja DMF (5 ml), pidettiin huoneenlämmössä 1 tunti. Seos laimennettiin sitten EtOAc:llä ja pestiin H_2O:lla. Orgaaninen aine konsentroitiin ja epäpuhdas jäännös puhdistettiin silikageelillä (5:1 heksaanit/EtOAc), jolloin saatiin 0,96 g puhdasta 149.

Osa B:

Seosta, jossa oli 149 (0,96 g) ja Pd/C (10% hiilellä, 0,96 g) EtOAc:ssä, pidettiin H_2-ilmakehässä (pyörökolvi) 1 tunti ja suodatettiin sitten ja konsentroitiin. Epäpuhdas isolaatti siirrettiin CH_2Cl_2:een (5 ml) ja käsiteltiin p-syaanibentsoehapolla (0,45 g, 3,1 mmol), EDCI:llä (0,64 g, 3,34 mmol), ja DMAP:llä (kat.). Saatua liusota pidettiin huoneenlämmössä 2 tuntia ja laimennettiin sitten EtOAc:llä. Orgaaninen aine pestiin H_2O:lla ja sitten konsentroitiin. Kromatografialla (1:1 heksaanit/EtOAc) saatiin 1,09 g puhdasta 150.

Osa C:

Seosta, jossa oli 150 (1,09 g, 2,59 mmol) ja TBAF (5,2 ml 1M liuoksena THF:ssä, 5,2 mmol), pidettiin huoneenlämmössä 1 tunti. Seos laimennettiin EtOAc:llä, pestiin H_2O:lla, ja konsentroitiin, jolloin saatiin 0,71 g olennaisesti puhdasta primääristä alkoholia. Tämä aine (0,65 g, 2,11 mmol) hapetettiin DMSO:lla, oksalyylikloridilla ja TEA:lla (Swernin menetelmä). Näin saatu epäpuhdas isoaatti siirrettiin THF:ään (5 ml) ja lisättiin seokseen, jossa oli t-butyylidietyylifosfonoasetaattia (0,71 g, 3,2 mmol), NaH (0,13 g 60% dispersiona öljyssä, 3,2 mmol) ja THF (10 ml). Tunnin kuluttua seos laimennettiin EtOAc:llä ja pestiin H_2O:lla. Orgaaninen aine konsentroitiin sitten, ja epäpuhdas jäännös fraktioitiin silikageelillä (5:1 heksaanit/EtOAc), jolloin saatiin 0,27 g 151, 0,197 g 152 ja 0,47 g talteenotettua lähtöalkoholia.

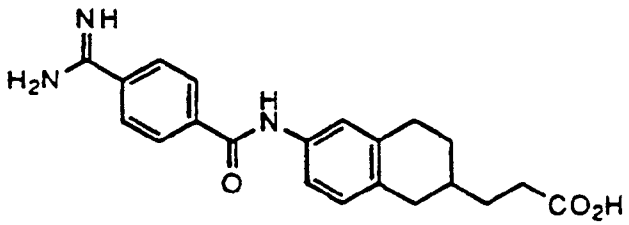
Osa D:

Seuraten yhdisteen 7 valmistukselle kuvattua menetelmää (esimerkki 1, osat E ja F) valmistettiin 155 54%:n saannolla lähtien 0,27 g:sta 152.

^{1}H NMR (300 MHz CD_3OD) 1.65 (m, 1H), 2.05 (m, 1H), 2.60-2.95 (m, 5H), 5.85 (d, J = 15.5 Hz, 1H), 7.05 (dd, J = 9.6, 15.8 Hz, 1H), 7.10 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.4 (m, 2H), 7.91 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 8.17 (d, J = 8.4 Hz, 2H); IR (KBr) 3313, 3102, 1670, 1203 cm^{-1}; MS (FAB) m/e 364. Anal. lask. $C_{23}H_{22}N_3O_5F_3$:lle C, 57.86; H, 4.65,; N, 8.80. löyd. C, 57.59; H, 4.84; N, 8.78.

Esimerkki 38

Yhdisteen valmistus, jota esittää kaava 154:



(154)

Osa A:

Seosta, jossa oli 151 (0,18 g, 0,43 mmol) ja Pd/C (10% hiilellä, 0,18 g) EtOH:ssa, pidettiin H_2-ilmakehässä (pyörökolvi) 30 minuuttia ja suodatettiin sitten ja konsentroitiin. Kromatografialla (3:1 heksaanit/EtOAc) saatiin 0,09 g 153 kirkkaana öljynä.

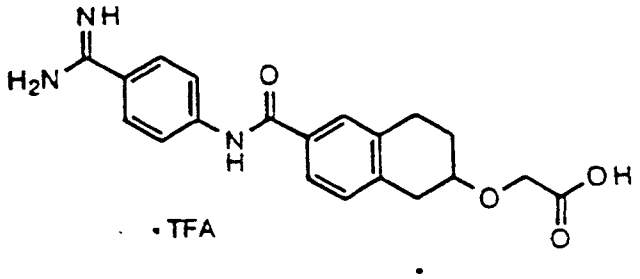
Osa B:

Seuraten yhdisteen 7 valmistukselle kuvattua menetelmää (esimerkki 1, osat E ja F) valmistettiin 154 51%:n saannolla lähtien 0,09 g:sta 153.

^{1}H NMR (300 MHz CD_3OD) 1.4 (m, 1H), 1.7 (m, 3H), 1.97 (m, 1H), 2.4 (m, 3H), 2.85 (m, 3H), 7.08 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.40 (m, 2H), 7.90 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 8.17 (d, J = 8.4 Hz, 2H); IR (KBr) 3317, 3102, 2926, 1708, 1666, 1142 cm^{-1}; MS (FAB) m/e 366.1815 (366.1818 lask. $C_{21}H_{24}N_3O_3$:lle)

Esimerkki 39

Yhdisteen valmistus, jota esittää kaava 161:



Osa A:

Seosta, jossa oli 6-bromitetralonia 156 (1,0 g, 4,4 mmol) ja EtOH (10 ml), käsiteltiin $NaBH_4$:llä (1 g) huoneenlämmössä. Tunnin kuluttua seos laimennettiin EtOAc:llä ja pestiin H_2O:lla. Orgaaninen aine konsentroitiin kuiviin ja epäpuhdas isolaatti liuotettiin kuivaan DMF:ään (10 ml) ja käsiteltiin TBSCl:llä (1,0 g, 6,6 mmol) ja imidatsolilla (0,45 g, 6,6 mmol). Saadun liuoksen annettiin seistä huoneenlämmössä yön yli. Tämä seos laimennettiin sitten EtOAc:llä ja pestiin H_2O:lla ja konsentroitiin. Epäpuhdas isolaatti puhdistettiin silikageelillä (heksaanit), jolloin saatiin 0,8 g 157 (52%) kirkkaana öljynä.

Osa B:

Seosta, jossa oli 157 (1,93 g, 5,7 mmol) ja THF (25 ml) käsiteltiin t-BuLi:llä (8,4 ml 1,7M liuosta pentaanissa), -78°C:ssa. 30 minuutin kuluttua liuoksen läpi poreilutettiin kuivan CO_2:n virta ja reaktion annettiin lämmetä huoneenlämpöön. Saatu THF-seos laimennettiin H_2O:lla, tehtiin happamak-

si 1N HCl:llä ja uutettiin EtOAc:llä. Uutteet konsentroitiin, jolloin saatiin 1,50 g epäpuhdasta happoa. 0,5 g:n (1,63 mmol) erä tätä ainetta liuotettiin CH_2Cl_2:een (2,0 ml) ja saatu liuos käsiteltiin bentsyylialkoholilla (0,19 g, 1,8 mmol), EDCI:llä (0,34 g, 1,8 mmol) ja DMAP:llä (kat.). Tämän aineen annettiin seistä kaksi tuntia ja laimennettiin sitten EtOAc:llä ja pestiin H_2O:lla. Orgaaninen aine konsentroitiin ja epäpuhdas jäännös käsiteltiin TBAF:llä (1,8 ml 1M liuosta THF:ssä, 1,8 mmol). 25 minuutin kuluttua seos laimennettiin EtOAc:llä ja pestiin H_2O:lla. Orgaaninen aine konsentroitiin, jolloin saatiin 0,45 g 158 olennaisesti puhtaana öljynä.

Osa C:

Seosta, jossa oli 158 (0,45 g, 1,59 mmol), t-butyylibromiasetaattia (0,96 g, 4,9 mmol), bentseeniä (5 ml), 50% NaOH:n vesiliuosta (5 ml) ja Bu_4NHSO_4 (kat.), sekoitettiin nopeasti huoneenlämmössä 5 tuntia. Seos laimennettiin sitten EtOAc:llä ja pestiin H_2O:lla. Orgaaninen aine konsentroitiin ja epäpuhdas jäännös puhdistettiin silikageelillä (5:1 heksaanit/EtOAc), jolloin saatiin 0,44 g (69%) haluttua alkyloitua tuotetta kirkkaana öljynä. Seos, jossa oli tätä ainetta (0,44 g, 1,1 mmol), Pd/C (10% hiilellä, 0,44 g) ja EtOAc (10 ml), sekoitettiin H_2-ilmakehässä (pyörökolvi) 2 tuntia. Aine suodatettiin ja konsentroitiin sitten, jolloin saatiin 0,29 g olennaisesti puhdasta 159.

Osa D:

Seosta, jossa oli 159 (0,29 g, 0,94 mmol), EDCI (0,2 g, 1,0 mmol), 4-aminobentsonitriiliä (0,12 g, 1,0 mmol), DMAP (kat.) ja CH_2Cl_2 (5 ml), pidettiin huoneenlämmössä 4 tuntia. Tämä seos laimennettiin sitten EtOAc:llä ja pestiin H_2O:lla. Orgaaninen aine konsentroitiin sitten. Kromatografialla (2,5:1 heksaanit/EtOAc) saatiin fraktio (0,28 g), joka sisälsi halutun amidin 160 ja aineen, jonka otaksutaan olevan 159:n symmetrinen anhydridi. Tämä aine siirrettiin seuraavaan vaiheeseen.

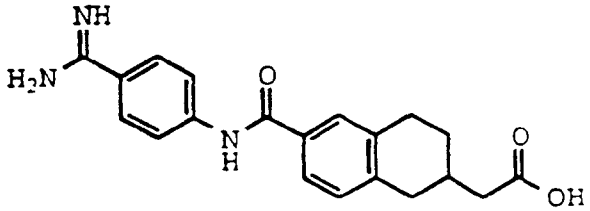
Osa E:

Tämä edellisessä vaiheessa saatu aine (0,28 g) siirrettiin pyridiiniin (20 ml) ja TEA:han (2 ml), ja saatu liuos kyllästettiin H_2S:llä. Tämän seoksen annettiin seistä huoneenlämmössä 12 tuntia ja laimennettiin sitten EtOAc:llä ja pestiin H_2O:lla. Orgaaninen aine konsentroitiin ja epäpuhdas seos kromatografioitiin silikageelillä (EtOAc), jolloin saatiin 0,13 g puhdasta välituotetioamidia. Tämä aine käsiteltiin sitten samalla tavalla kuin esimerkin 1 osassa E kuvattiin, jolloin lopuksi saatiin 0,07 g puhdasta Boc-suojattua ainetta. Tämä aine siirrettiin TFA:han ja sekoitettiin huoneenlämmössä 1 tunti, jolloin saatiin 0,056 g 161.

^{1}H NMR (300 MHz CD_3OD) 1.92 - 2.17 (m, 2H), 2.80 - 3.22 (m, 4H), 4.05 (m, 1H), 4.22 (s, 2H), 7.27 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.72 (m, 2H), 7.82 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 8.02 (d, J = 8.4 Hz, 2H); IR (KBr) 3318, 3147, 1739, 1656, 1137 cm^{-1}; MS (FAB) m/e 368.

Esimerkki 40

Yhdisteen valmistus, jolla on kaava 168:



• TFA (168)

Osa A:

Seosta, jossa oli 156 (1,25 g, 5,5 mmol), etyleeniglykolia (3,4 g, 55 mmol), TsOH (kat.) ja bentseeniä (25 ml), pidettiin palautusjäähdytyksessä H_2O:ta poistaen 3 tuntia. Seos laimennettiin sitten EtOAc:llä ja saatu liuos pestiin 1N NaOH:lla. Orgaaninen aine konsentroitiin sitten ja epäpuhdas jäännös puhdistettiin kromatografialla (5:1 heksaanit/EtOAc), jolloin saatiin 1,15 g (77%) 162 kirkkaana öljynä.

Osa B:

Liuosta, jossa oli 162 (1,15 g, 4,3 mmol) ja THF (15 ml), käsiteltiin t-BuLi:llä (6,3 ml 1,7M liuosta pentaanissa, 10,7 mmol) -78°C:ssa 30 minuuttia ja sammutettiin sitten lisäämällä CO_2 (kaasu). Reaktioseoksen annettiin lämmetä huoneenlämpöön ja laimennettiin sitten H_2O:lla. Saatu seos tehtiin happamaksi konsentroidulla HCl:llä ja uutettiin EtOAc:llä. Orgaaniset uutteet konsentroitiin ja epäpuhdas isolaatti siirrettiin CH_2Cl_2:een (10 ml) ja käsiteltiin bentsyylialkoholilla (0,58 g, 5,4 mmol), EDCI:llä (1,02 g, 5,4 mmol) ja DMAP:llä (kat.). Saatua liuosta pidettiin huoneenlämmössä yön yli ja laimennettiin sitten EtOAc:llä ja pestiin H_2O:lla. Orgaaninen aine konsentroitiin ja epäpuhdas jäännös kromatografioitiin silikageelillä, jolloin saatiin fraktio (1,06 g), joka sisälsi halutun tuotteen 163 ja bentsyylialkoholia suhteessa 1:1. Tämä aine sopi käytettäväksi seuraavaan reaktioon.

Osa C:

Ylläoleva seos liuotettiin asetoniin (20 ml) ja käsiteltiin 1N HCl:llä (2 ml) ja pidettiin palautusjäähdytyksessä yksi tunti. Seos laimennettiin sitten EtOAc:llä ja pestiin kyllästetyllä $NaHCO_3$:lla. Orgaaninen aine konsentroitiin sitten. Epäpuhdas isolaatti siirrettiin THF:ään ja lisättiin seokseen, jossa oli t-butyylidietyylifosfonoasetaattia (1,1 g, 4,93 mmol), NaH (0,1 g 60% dispersiota öljyssä, 4,93 mmol), ja THF (25 ml) -78°C:ssa. Saadun liuoksen annettiin lämmetä huoneenlämpöön ja pidettiin sitten palautusjäähdytyksessä yksi tunti. Seos laimennettiin sitten EtOAc:llä ja pestiin H_2O:lla. Orgaaninen aine konsentroitiin ja epäpuhdas isolaatti puhdistettiin silikageelillä (2,5:1 heksaanit/EtOAc), jolloin saatiin 0,47 g 164 seoksena olefiini-isomeereista.

Osa D:

Seosta, jossa oli 164 (0,47 g) ja Pd/C (10% hiilellä, 0,47 g) EtOH:ssa, pidettiin H_2-ilmakehässä (pyörökolvi) 2 tuntia ja suodatettiin ja konsentroitiin, jolloin saatiin 0,29 g olennaisesti puhdasta 165.

Osa E:

Seosta, jossa oli 165 (0,29 g, 1,0 mmol), p-syaanibentsoehappoa (0,12 g, 1,0 mmol), DMAP (kat.), ja CH_2Cl_2 (5 ml), pidettiin 100°C:ssa suljetussa putkessa 2 tuntia ja laimennettiin sitten EtOAc:llä ja pestiin H_2O:lla. Orgaaninen aine konsentroitiin ja jäännös kromatografioitiin silikageelillä (80:1 $CHCl_3$/THF), jolloin saatiin 0,28 g (69%) 166.

Osa F:

Seuraten yhdisteen 6 valmistukselle esitettyä menetelmää (esimerkki 1 osa E) valmistettiin 167 56%:n saannolla lähtien 0,28 g:sta 166.

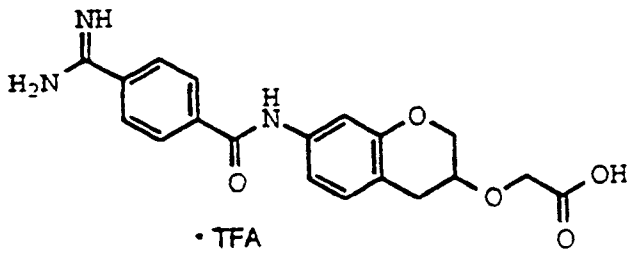
Osa G:

Seuraten yhdisteen 7 valmistukselle esitettyä menetelmää (esimerkki 1 osa F) valmistettiin 168 91%:n saannolla lähtien 0,22 g:sta 167.

^1H NMR (300 MHz CD_3OD) 1.5 (m, 1H), 2.0 (m, 1H), 2.2 (m, 1H), 2.35 - 2.55 (m, 3H), 2.95 (m, 3H), 7.05 (d, J = 8.25 Hz, 1H), 7.4 (m, 2H), 7.93 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 8.15 (d, J = 8.4 Hz, 2H); IR (KBr) 3322, 3104, 1712, 1667, cm^{-1}; MS (FAB) m/e 352.1654 (352.1661 lask. $C_{20}H_{22}N_3O_3$:lle)

Esimerkki 41

Yhdisteen valmistus, jolla on kaava (177):



(177)

Osa A:

Seosta, jossa oli 169 (3,5 g) ja Claisenin emästä (NaOH EtOH:ssa) (75 ml), pidettiin palautusjäähdytyksessä 6 tuntia ja annettiin sitten jäähtyä. Seos konsentrotiin 1/2 tilavuuteen ja jäljelläoleva vesipitoinen aine neutraloitiin pH-arvoon 7 konsentroidulla HCl:llä. Seos uutettiin sitten EtOAc:llä ja yhdistetyt uutteet konsentroitiin. Jäännös siirrettiin THF/H_2O:hon (1:1, 20 ml) ja käsiteltiin K_2CO_3:lla (3,2 g, 23 mmol), ja CBz-kloridilla (3,92 g, 23 mmol). Seosta sekoitettiin nopeasti 1 tunti ja laimennettiin sitten EtOAc:llä ja pestiin vedellä. Orgaaninen aine konsentroitiin ja epäpuhtaalle jäännökselle suoritettiin asylointi Ac_2O:lla (5 ml) pyridiinissä (10 ml). 2 tunnin kuluttua seos konsentroitiin kuiviin ja jäännös kromatografioitiin (3:1 heksaanit/ EtOAc), jolloin saatiin 6,42 g puhdasta 170.

Osa B:

Seosta, jossa oli 170 (6,42 g, 19,75 mmol), MCPBA (4,27 g, 24,69 mmol) ja CH_2Cl_2 (40 ml), pidettiin huoneenlämmössä 15 tuntia. Tällöin seos laimennettiin EtOAc:llä ja pestiin kyllästetyllä $NaHCO_3$:n vesiliuoksella ja H_2O:lla. Orgaaninen aine konsentroitiin sitten. Epäpuhdas aine siirrettiin asetoniin (450 ml) ja käsiteltiin NaI:llä (4 g). Saatua liuosta pidettiin palautusjäähdytyksessä 4 tuntia ja annettiin sitten jäähtyä. Seos konsentroitiin, liuotettiin EtOAc:hen, pestiin H_2O:lla ja konsentroitiin uudelleen. Tämä aine käsiteltiin sitten 0,1 N LiOH:lla (290 ml) 12 tuntia. Seos laimennettiin EtOAc:llä ja pestiin H_2O:lla ja jäljellä oleva orgaaninen aine konsentroitiin. Kromatografia (2:1 heksaanit/EtOAc) antoi 3,58 g 171.

Osa C:

Seosta, jossa oli 171 (6,8 g, 2,6 mmol), TBSCl (0,43 g, 2,9 mmol), imidatsolia (0,21 g, 3,2 mmol) ja DMF (5 ml), sekoitettiin huoneenlämmössä 16 tuntia. Tämä aine laimennettiin sitten EtOAc:llä ja pestiin H_2O:lla. Orgaaninen aine konsentroitiin, jolloin saatiin olennaisesti puhdasta TBS-eetteriä.

Seos, jossa oli tämä aine (0,98 g, 2,4 mmol) ja THF (10 ml), käsiteltiin NaH:lla (0,07 g 60% dispersiota öljyssä, 2,6 mmol) ja annettiin seistä yksi tunti. Seos käsiteltiin sitten bentsyylibromidilla (0,45 g, 2,6 mmol) ja Bu_4NI:llä (kat.) ja annettiin seistä 5 tuntia. Seos laimennettiin sitten EtOAc:llä ja pestiin H_2O:lla. Orgaaninen aine konsentroitiin sitten. Epäpuhdas aine siirrettiin THF:ään ja käsiteltiin TBAF:llä (2,9 ml 1M liuosta THF:ssä, 2,9 mmol). Kun seosta oli pidetty tunti huoneenlämmössä, se laimennettiin EtOAc:llä ja pestiin H_2O:lla. Orgaaninen aine konsentroitiin ja epäpuhdas aine kromatografioitiin silikageelillä (heksaanit/EtOAc 1:1), jolloin saatiin 0,94 g (95%) 172.

Osa D:

Seuraten yhdisteen 68 valmistukseen käytettyä menetelmää (esimerkki 24 osa B) valmistettiin 173 80%:n saannolla lähtien 0,43 g:sta 172.

Osa E:

Seosta, jossa oli 173 (0,65 g, 1,16 mmol) ja Pd/C (10% hiilellä, 0,65 g) EtOH:ssa (10 ml), pidettiin H_2-ilmakehässä (pyörökolvi) 2,5 tuntia ja suodatettiin sen jälkeen, ja suodos konsentroitiin. Epäpuhdas aine siirrettiin sitten CH_2Cl_2:een (5 ml) ja käsiteltiin EDCI:llä (0,23 g, 1,2 mmol), p-syaanibentsoehapolla (0,18 g, 1,2 mmol) ja DMAP:llä (kat.). Saatua liuosta pidettiin huoneenlämmössä 1 tunti ja laimennettiin sitten EtOAc:llä. Saatu seos pestiin H_2O:lla ja konsentroitiin sitten. Epäpuhdas jäännös kromatografioitiin sitten silikageelillä (1:2 heksaanit/EtOAc), jolloin saatiin 0,32 g 175.

Osa F:

Seuraten yhdisteen 6 valmistukselle esitettyä menetelmää (esimerkki 1 osa E) valmistettiin 176 59%:n saannolla lähtien 0,31 g:sta 175.

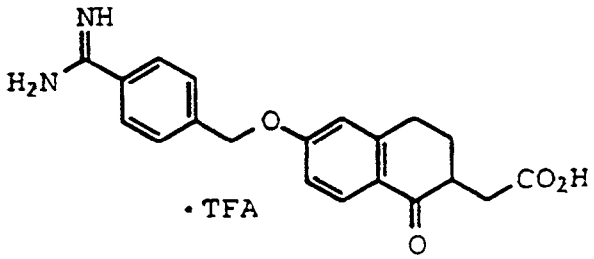
Osa G:

Seuraten yhdisteen 7 valmistukselle esitettyä menetelmää (esimerkki 1 osa F) valmistettiin 177 70%:n saannolla lähtien 0,23 g:sta 176.

^1H NMR (300 MHz CD_3OD) 2.85 (dd, J = 5.4, 16.4 Hz, 1H), 3.06 (dd, J = 4.4, 16.5 Hz, 1H), 4.0-4.2 (m, 5H), 7.05 (d, J = 8.25 Hz, 1H), 7.18 (m, 1H), 7.22 (s, 1H), 7.92 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 8.10 (d, J = 8.4 Hz, 2H); IR (KBr) 3340, 1667, 1603, 1201, cm^{-1}; MS (FAB) m/e 370. Anal. lask. $C_{21}H_{20}N_3O_7F_3$:lle C, 52.18; H, 4.17; N, 8.69. löyd. 52.15; H, 4.02; N, 8.54.

Esimerkki 42

Yhdisteen valmistus, jolla on kaava 186:



(186)

Osa A:

Seokseen, jossa oli 178 (2,17 g, 13,4 mmol) ja natriumglyoksylaattia (4,25 g, 37,4 mmol), lisättiin 1N NaOH (50 ml, 50 mmol). Liuosta sekoitettiin 4 tuntia huoneenlämmössä, säädettiin pH-arvoon 1 kons. HCl:llä, lisättiin 5N HCl (200 ml) ja palautusjäähdytettiin 24 tuntia. Seoksen annettiin jäähtyä ja saatu sakka kerättiin. suodos uutettiin EtOAc:llä, yhdistetyt uutteet pestiin suolaliuoksella, kuivattiin ($MgSO_4$) ja konsentroitiin vakuumissa, jolloin saatiin kiinteä aine, joka yhdistettiin edelläolevan sakan kanssa, jolloin saatiin 3,02 g (99%) 179 ruskeana kiinteänä aineena enempää puhdistamatta.

Osa B:

Sekoitettuun liuokseen, jossa oli 179 (0,95 g, 4,36 mmol) jääetikka/vedessä (2:1, 15 ml), lisättiin sinkkipölyä (1,0 g, 15,3 mmol). Seosta kuumennettiin palautusjäähdytyksessä 2 tuntia, jäähdytettiin huoneenlämpöön, laimennettiin EtOAc:llä ja pestiin 1N HCl:llä, H_2O:lla ja suolaliuoksella. Orgaaninen aine kuivattiin ($MgSO_4$) ja konsentroitiin, jolloin saatiin 0,89 g (93%) 180 ruskeana kiinteänä aineena enempää puhdistamatta.

Osa C:

180 (0,88 g, 4,0 mmol) liuotettiin THF/EtOAc:hen (1:4 25 ml), lisättiin difenyylidiatsometaania (0,97 g, 5,0 mmol) kiinteänä aineena, ja punainen liuos jätettiin sekoittumaan 5 päiväksi huoneenlämpöön ja sen jälkeen 4 tunniksi palautusjäähdytykseen. Seos laimennettiin EtOAc:llä, pestiin 1N HCl:llä, kyllästetyllä $NaHCO_3$:lla, H_2O:lla ja suolaliuoksella, kuivattiin ($MgSO_4$), ja konsentroitiin vakuumissa. Epäpuhdas isolaatti puhdistettiin kromatografialla (silikageeli 230-400 mesh, tolueeni:EtOAc-gradientti), jolloin saatiin 0,77 g (50%) 181 kullanruskeana kiinteänä aineena.

Osa D:

Liuokseen, jossa oli 181 (0,77 g, 2 mmol) DMF:ssä (20 ml), lisättiin K_2CO_3 (0,276 g, 2 mmol) kiinteänä aineena. Kun oli sekoitettu 0,5 tuntia huoneenlämmössä, lisättiin α-bromi-p-tolunitriiliä (0,40 g, 2,0 mmol) kiinteänä aineena ja liuoksen annettiin sekoittua huoneenlämmössä 4 tuntia. Seos laimennettiin EtOAc:llä, pestiin H_2O:lla, 1N HCl:llä, kyllästetyllä $NaHCO_3$:lla ja suolaliuoksella, kuivattiin ($MgSO_4$) ja konsentroitiin vakuumissa. Epäpuhdas aine puhdistettiin kromatografialla (silikageelipreparaattilevy, 8:2 tolueeni:EtOAc), jolloin saatiin 0,83 g (83%) 184 vaaleankeltaisena kiinteänä aineena.

Osa E:

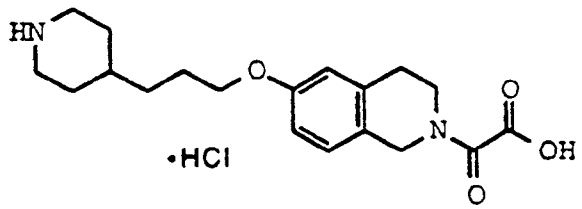
Seuraten yhdisteen 6 valmistukselle esitettyä menetelmää (esimerkki 1 osa E) valmistettiin 185 41%:n saannolla lähtien 0,8 g:sta 184.

Osa F:

Seuraten yhdisteen 7 valmistukselle esitettyä menetelmää (esimerkki 1 osa F) valmistettiin 186 41%:n saannolla lähtien 0,8 g:sta 185. MS (FD) m/e 355.

Esimerkki 43

Yhdisteen valmistus, jota esittää kaava 190:



(190)

Osa A:

Seos, jossa oli 2 (1,0 g, 3,95 mmol) ja THF (20 ml), käsiteltiin $LiAlH_4$:llä (0,30 g, 7,9 mmol) ja pidettiin palautusjäähdytyksessä 2 tuntia. Seoksen annettiin jäähtyä huoneenlämpöön ja pysäytettiin sitten vedellä ja 15% NaOH:lla. Saatu seos suodatettiin ja konsentroitiin. Näin saatu epäpuhdas aine liuotettiin pyridiiniin (10 ml) ja käsiteltiin metyylioksalyylikloridilla (0,38 ml, 4,3 mmol). Saatua seosta pidettiin huoneenlämmössä 1 tunti ja laimennettiin sitten EtOAc:llä ja pestiin H_2O:lla. Orgaaninen aine konsentroitiin ja epäpuhdas jäännös puhdistettiin silikageelillä (3:1 heksaanit/EtOAc), jolloin saatiin 0,65 g 187.

Osa B:

Seosta, jossa oli 187 (0,65 g) ja Pd/C (10% hiilellä, 0,65 g) ja EtOH, pidettiin H_2-ilmakehässä (pyörökolvi) 2 tuntia ja

suodatettiin sitten ja suodos konsentroitiin. Tästä prosessista saatiin 0,45 g olennaisesti puhdasta 188.

Osa C:

Seosta, jossa oli 188 (0,098 g, 0,42 mmol), NaH (0,018 g 60% dispersiota öljyssä, 0,46 mmol) ja THF (2 ml), sekoitettiin palautusjäähdytyksessä 0,5 tuntia ja käsiteltiin sitten 1-tBOC-5-(3-bromipropyyli)piperidiinillä (0,141 g, 0,42 mmol). Saatua seosta pidettiin palautusjäähdytyksessä 8 tuntia ja laimennettiin sitten EtOAc:llä ja pestiin H_2O:lla ja suolaliuoksella. Orgaaninen aine konsentroitiin ja epäpuhdas isolaatti puhdistettiin silikageelillä (1,5:1 heksaanit/EtOAc), jolloin saatiin 0,11 g 189.

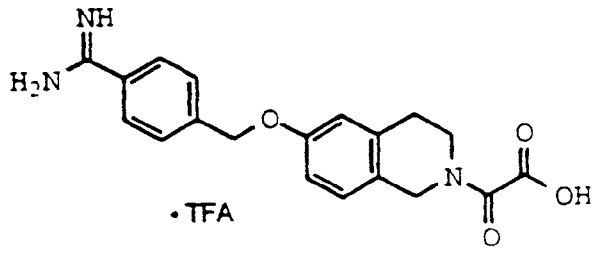
Osa D:

Seosta, jossa oli 189 (0,11 g, 0,25 mmol), NaOH (0,02 g, 0,5 mmol) ja EtOH (5 ml), pidettiin huoneenlämmössä 1 tunti ja sitten konsentroitiin. Jäännös siirrettiin H_2O:hon ja seos tehtiin happamaksi pH-arvoon 4 $KHSO_4$:llä. Tämä seos uutettiin EtOAc:llä ja uutteet konsentroitiin. Epäpuhdas jäännös käsiteltiin TFA:lla (5 ml) 1 tunnin ajan ja konsentroitiin sen jälkeen. Jäännös siirrettiin 0,1N HCl:ään ja lyofilisoitiin, jolloin saatiin 0,051 g 190.

^1H NMR (300 MHz CD_3OD) 1.2 - 1.7 (m, 6H), 1.8 (m, 2H), 1.95 (m, 2H), 2.9 (m, 4H), 3.35 (m, 2H), 3.75 (m, 2H), 3.95 (m, 2H), 4.6 (m, 2H), 6.25 (m, 2H), 7.1 (m, 1H); IR (KBr) 2940, 1735, 1653, 1187, cm^{-1}; MS (FAB) m/e 347.

Esimerkki 44

Yhdisteen valmistus, jota esittää kaava 193:



(193)

Osa A:

Seosta, jossa oli 188 (0,19 g, 0,81 mmol), NaH (0,021 g 60% dispersiota öljyssä, 0,89 mmol) ja THF (5 ml), sekoitettiin huoneenlämmössä 0,5 tuntia ja käsiteltiin sitten α-bromi-p-tolunitriilillä (0,17 g, 0,89 mmol). Saatua seosta pidettiin palautusjäähdytyksessä 8 tuntia ja laimennettiin sitten EtOAc:llä ja pestiin H_2O:lla. Orgaaninen aine konsentroitiin ja epäpuhdas jäännös puhdistettiin silikageelillä (1:1 heksaanit/EtOAc), jolloin saatiin 0,22 g 191.

Osa B:

Seuraten yhdisteen 6 valmistukselle esitettyä menetelmää (esimerkki 1 osa F) valmistettiin 192 44%:n saannolla lähtien 0,22 g:sta 191.

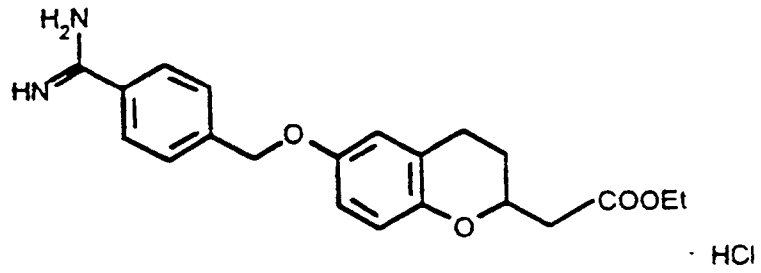
Osa C:

Seosta, jossa oli 192 (0,12 g, 0,27 mmol), NaOH (0,22 g, 0,55 mmol), EtOH (5 ml), pidettiin huoneenlämmössä 1 tunti ja konsentroitiin. Jäännös liuotettiin H_2O:hon ja saatu liuos tehtiin happamaksi pH-arvoon 4 $KHSO_4$:llä. Tämä liuos lyofilisoitiin sitten. Näin syntynyt epäpuhdas jäännös uutettiin MeOH:lla ja yhdistetyt uutteet suodatettiin ja konsentroitiin. Eristetty aine käsiteltiin TFA:lla (5 ml) 1 tunnin ajan ja yhdistetyt uutteet suodatettiin ja konsentroitiin. Tällä tavalla eristettiin 0,05 g 193.

^{1}H NMR (300 MHz CD_3OD) 2.91 (m, 2H), 3.72 (m, 2H), 4.6 (m, 2H), 5.25 (s, 2H), 6.8 (m, 2H), 7.0 (m, 1H), 7.6 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.8 (mn J = 8.3 Hz, 2H); IR (KBr) 3336, 3114, 1668, 1506, cm^{-1}; MS (FAB) m/e 354.

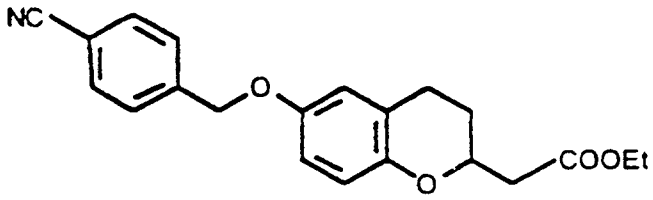
Esimerkki 45

Etyyli-ras-(6-(4-(aminoiminometyyli)fenyylimetoksi)-3,4-dihydro-2H-1-bentsopyran-2-yyli)asetaattihydrokloridin, kaavan (194) mukaisen yhdisteen valmistus:



(194)

Vaihe A: Etyyli-ras-(6-(4-syaanifenyyli)metoksi-3,4-dihydro-2H-1-bentsopyran-2-yyli)asetaatin valmistus, jota välituotetta esittää kaava (195)

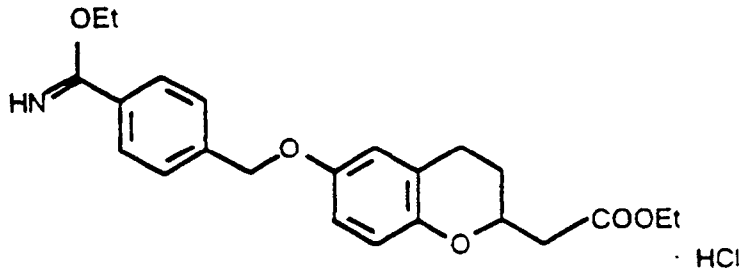


(195)

6,0 g (25,4 mmol) etyyli-ras-(3,4-dihydro-6-hydroksi-2H-1-bentsopyran-2-yyli)asetaattia (valmistettu eurooppalaisen patenttihakemuksen EP 129 906 mukaan, joka julkaisu on liitetty tähän viitteeksi) ja 4,9 g (25,0 mmol) 4-syaanibentsyylibromidia liuotettiin 36 ml:aan kuivaa asetonia, ja lisättiin 3,5 g (25,3 mmol) kaliumkarbonaattia. Kun oli sekoitettu yön yli 50°C:ssa, lisättiin vielä 0,3 g (1,3 mmol) bentsopyraania, ja reaktion annettiin jatkua saman ajan. Epäorgaaninen kiinteä aine poistetiin suodattamalla, suodos konsentroitiin vakuumissa, ja puhdas nitriili saatiin jäännöksestä kromatografioimalla silikageelillä heksaani/asetonilla 40:5.

Saanto: 6,7 g (76%) vaaleankeltaista kiinteää ainetta, sp. 75-76°C

Vaihe B: Etyyli-ras-(3,4-dihydro-6-(4-(etoksikarbonimidoyyli)fenyylimetoksi)-2H-1-bentsopyran-2-yyli)asetaattihydrokloridin valmistus, joka on kaavan (196) esittämä välituote:



(196)

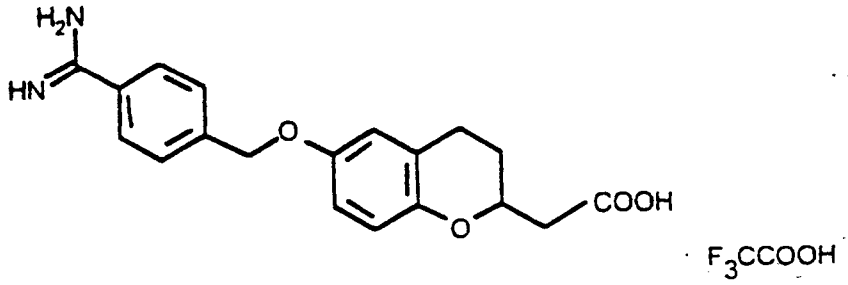
7,45 g (21,2 mmol) nitriiliä vaiheesta (A) lietettiin 340 ml:aan kuivaa etanolia. Suspensio jäähdytettiin jäähauteella ja kyllästettiin kaasumaisella vetykloridilla (noin 5 tuntia). Yön yli seisottamisen jälkeen kirkas liuos oli muodostunut. Liuos haihdutettiin kuiviin vakuumissa, ja yhdistettä (196) sekoitettiin heksaanin kanssa, suodatettiin imun avulla ja kuivattiin vakuumissa.
Saanto: 6,43 g (70%) vaaleankeltaista jauhetta, s.p. 118-119°C

Vaihe C: Yhdisteen (194), etyyli-ras-(6-(4-(aminoiminometyyli)fenyylimetoksi)-3,4-dihydro-2H-1-bentsopyran-2-yyli)asetaattihydrokloridin, valmistus:

385 ml kyllästettyä ammoniakin liuosta etanolissa jäähdytettiin jäillä, ja lisättiin vaiheesta B saatua välituotetta 6,43 g (14,8 mmol). Vaiheen B välituotetta sekoitettiin yön yli huoneenlämmössä, ja liuotin poistettiin vakuumissa. Jäljelläolevaa kiinteää yhdistettä sekoitettiin heksaanin kanssa, suodatettiin imulla ja kuivattiin vakuumissa 40°C:ssa.
Saanto: 5,32 g (89%) valkoista jauhetta, s.p. 123-125°C

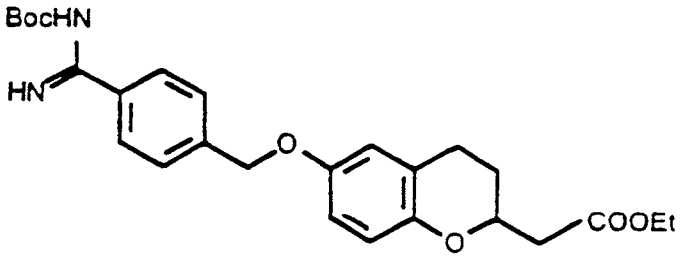
Esimerkki 46

Ras-(6-(4-(Aminoiminometyyli)fenyylimetoksi)-3,4-dihydro-2H-1-bentsopyran-2-yyli)etikkahappotrifluoriasetaatin valmistus, jota yhdistettä esittää kaava (197):



(197)

Vaihe A: Etyyli-ras-(6-(4-(N-tert.butoksikarbonyyli(aminoiminometyyli))fenyylimetoksi)-3,4-dihydro-2H-1-bentsopyran-2-yyli)asetaatin valmistus, jota välituotetta esittää kaava (198):

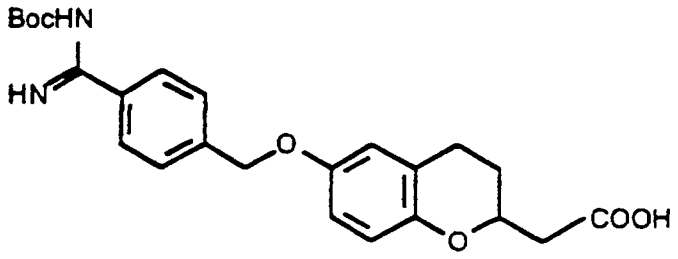


(198)

3,7 g (9,1 mmol) esimerkin 45 amidiinia liuotettiin 55 ml:aan THF/H_2O-seosta 1:1. Kun seokseen oli lisätty 1,65 g (11,9 mmol) kaliumkarbonaattia, lisättiin pisaroittain 1,99 g (9,1 mmol) Boc_2O, ja seosta sekoitettiin yön yli huoneenlämmössä. Sitten seos laimennettiin 100 ml:lla etyyliasetaattia. Orgaaninen kerros erottui, pestiin vedellä, kuivattiin natriumsulfaatilla ja konsentroitiin vakuumissa, jolloin saatiin puhdas suojattu amidiini.

Saanto: 4,3 g (100%) öljyä.

Vaihe B: Ras-(6-(4-(N-tert.butoksikarbonyyli(aminoiminometyyli))fenyylimetoksi)-3,4-dihydro-2H-1-bentsopyran-2-yyli)-etikkahapon valmistus, jolla välituotteella on kaava (199):



(199)

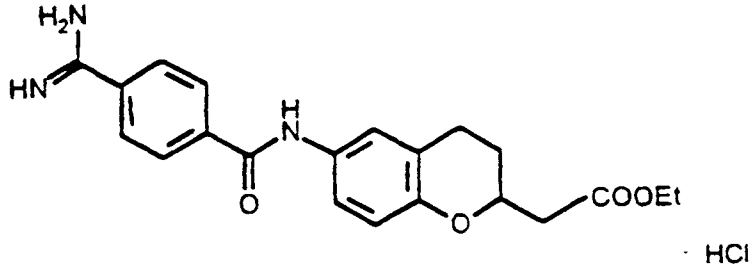
5,2 g (11,1 mmol) esteriä vaiheesta A liuotettiin 75 ml:aan etanolia. Kun oli lisätty 36 ml 2N natriumhydroksidin vesiliuosta, seosta kuumennettiin 60°C:ssa joitakin minuutteja. Sitten seoksen pH säädettiin arvoon 6 etikkahapolla. Etanoli poistettiin vakuumissa ja lisättiin etyyliasetaattia. Orgaaninen kerros erotettiin, kuivattiin natriumsulfaatilla, konsentroitiin vakuumissa, ja otsikon karboksyylihappo saatiin jäännöksestä kromatografioimalla silikageelillä dikloorimetaani/etanolilla 40:5.
Saanto: 2,0 g (41%) valkoista jauhetta, s.p. 220-222°C (haj.)

Vaihe C: Ras-(6-(4-(aminoiminometyyli)fenyylimetoksi)-3,4-dihydro-2H-1-bentsopyran-2-yyli)etikkahappotrifluoriasetaatin valmistus:

0,15 g (0,34 mmol) suojattua amidiinia vaiheesta B ja 2,8 ml trifluorietikkahappoa yhdistettiin ja seosta sekoitettiin huoneenlämmössä 1,5 tuntia. Liuotin poistettiin vakuumissa, ja otsikon amidiini saostui lisättäessä 10 ml vettä. Tuote suodatettiin imulla, sekoitettiin jälleen 10 ml:n kanssa vettä, suodatettiin ja kuivattiin vakuumissa.
Saanto: 0,09 g (58%) valkoista jauhetta, s.p. 210-212°C

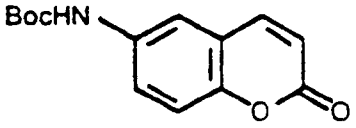
Esimerkki 47

Etyyli-ras-(6-(N-(4-(aminoiminometyyli)bentsoyyli)amino)-3,4-dihydro-2H-1-bentsopyran-2-yyli)asetaattihydrokloridin valmistus, jota yhdistettä esittää kaava (200):



(200)

Vaihe A: Tert.butyyli-(2-okso-2H-1-bentsopyran-6-yyli)karbamaatin valmistus, jota välituotetta esittää kaava (201):

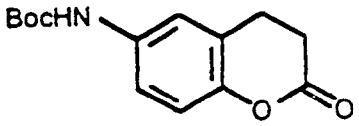


(201)

100 g (523 mmol) 6 nitrokumariinia liuotettiin 600 ml:aan kuivaa etanolia, ja liuosta pidettiin argonilmakehässä. 86 g (1,364 mol) ammoniumformiaattia ja 6 g 10 % Pd/C lisättiin sekoittaen lämpötilan noustessa samalla 45°C:een, jolloin havaittiin kaasunkehitystä. Reaktioseosta kuumennettiin sitten palautusjäähdytyksessä 3 tuntia ja laimennettiin vielä 200 ml:lla etanolia. Kuuma seos suodatettiin Celiten läpi, jonka jälkeen pestiin 200 ml:lla kuumaa etanolia. Suojaamaton amiini saostui jäähdytettäessä, se suodatettiin imun kanssa, pestiin heksaanilla ja kuivattiin vakuumissa. Konsentroimalla suodos saatiin vielä toinen erä amiinia. Välituoteamiinin kokonaissaanto oli 74 g. Epäpuhdas amiini liuotettiin 300 ml:aan THF/H_2O-seosta 1:1 ja pidettiin argon-ilmakehässä. 110 mg (504 mmol) Boc_2O ja 95 g (687 mmol) kuivaa kaliumkarbonaattia lisättiin. Reaktioseosta sekoitettiin yön yli huoneenläm-

mössä, laimennettiin 750 ml:lla vettä, ja uutettiin etyyliasetaatilla (3 x 1 l). Yhdistetyt orgaaniset kerrokset kuivattiin natriumsulfaatilla ja konsentroitiin vakuumissa. Jäännös liuotettiin 2 l:aan dikloorimetaania ja sekoitettiin siten että läsnä oli 1 kg silikageeliä, joka suodatettiin imulla ja pestiin dikloorimetaanilla. Suodos konsentroitiin vakuumissa, jolloin saatiin otsikon yhdiste. Analyyttinen näyte puhdistettiin kromatografialla silikageelillä dikloorimetaania käyttäen.
Saanto: 112 g (82%) vaaleankeltaisia kiteitä, s.p. 142-143°C

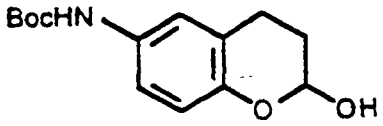
Vaihe B: Tert.butyyli-(3,4-dihydro-2-okso-2H-1-bentsopyran-6-yyli)karbamaatin valmistus, jota välituotetta esittää kaava (202):



(202)

85 g (325 mmol) kumariinia vaiheesta A liuotettiin seokseen, jossa oli 1150 ml etanolia ja 115 ml etikkahappoa, ja liuos täytettiin hydrausautoklaaviin. Lisättiin 6 g 10% Pd-C, ja seosta hydrattiin huoneenlämmössä ja vedyn paineessa n. 2000 kPa (20 atm). Kahden päivän kuluttua lisättiin vielä 3 g Pd-C, ja reaktion annettiin jatkua kaksi päivää. Katalyytti poistettiin suodattamalla, ja suodos konsentroitiin vakuumissa. Jäännös liuotettiin 1 l:aan etyyliasetaattia, pestiin 500 ml:lla kyllästettyä natriumbikarbonaatin vesiliuosta, kuivattiin natriumsulfaatilla, ja liuotin poistettiin vakuumissa. Otsikon laktoni puhdistettiin kromatografialla silikageelillä käyttäen dikloorimetaania, joka sisälsi 1% etanolia.
Saanto: 21 g (25%) värittömiä kiteitä, s.p. 158-159°C

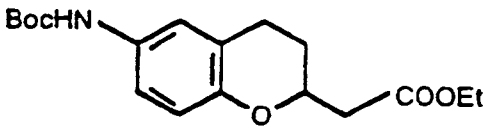
Vaihe C: Tert.butyyli-ras-(3,4-dihydro-2-hydroksi-2h-1-bentsopyran-6-yyli)karbamaatin valmistus, jota välituotetta esittää kaava (203):



(203)

21 g (79,8 mmol) laktonia edellisestä vaiheesta liuotettiin 340 ml:aan kuivaa dikloorimetaania ja pidettiin argonilmakehässä. Liuos jäähdytettiin -70°C:een ja pidettiin tässä lämpötilassa samalla kun lisättiin pisaroittain 45 minuutin kuluessa 67 ml 25% di-isobutyylialumiinihydridiliuosta (DIBAL-H) tolueenissa. Kun seosta oli sekoitettu vielä tunti tässä lämpötilassa, lisättiin hitaasti 20 ml metanolia, ja seos kaadettiin 1 l:aan kyllästettyä ammoniumkloridin vesiliuosta. Kiinteä aine poistettiin suodattamalla Celiten läpi ja pestiin dikloorimetaanilla. Suodos kuivattiin natriumsulfaatilla, konsentroitiin vakuumissa, jolloin saatiin puhdas otsikon yhdiste todettuna sen ^{1}H-NMR:stä.
Saanto: 16,5 g (78%) keltaista öljyä.

Vaihe D: Etyyli-ras-(6-(N-tert.butoksikarbonyyliamino)-3,4-dihydro-2H-1-bentsopyran-2-yyli)asetaatin valmistus, jota välituotetta esittää kaava (204):

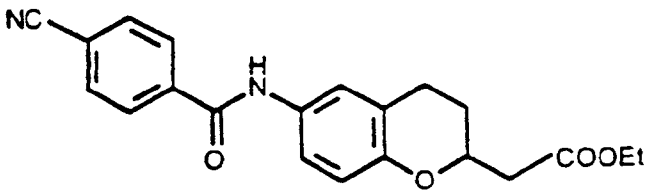


(204)

11,2 g (42,2 mmol) yhdistettä vaiheesta C ja 14,7 g (42,2 mmol) etoksikarbonyylimetyleenitrifenyylifosforaania liuotettiin 130 ml:aan kuivaa tolueenia, ja seosta kuumennettiin palautusjäähdytyksessä 22 tuntia. Reaktioseos jäähdytettiin huoneenlämpöön ja lisättiin 300 g natriumhydridiä. Kun seosta oli kuumennettu vielä 5 tuntia, se kaadettiin 1 l:aan jää-

kylmää vettä. Se uutettiin kolme kertaa etyyliasetaatilla, ja yhdistetyt orgaaniset kerrokset pestiin 300 ml:lla vettä, kuivattiin natriumsulfaatilla ja konsentroitiin vakuumissa. Jäännöksestä saatiin bentsopyraani (204) kromatografioimalla silikageelillä dikloorimetaania käyttäen.
Saanto: 5,5 g (39%) väritöntä amorfista ainetta, s.p. 67-69°C

Vaihe E: Etyyli-ras-(6-(N-(4-syaanibentsoyyli)amino)-3,4-dihydro-2H-1-bentsopyran-2-yyli)asetaatin valmistus, jota välituotetta esittää kaava (205):



(205)

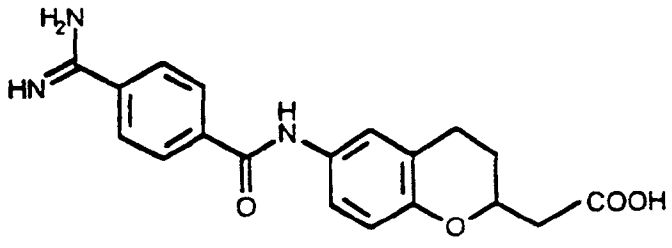
2,0 g (6 mmol) suojattua amiinia edellisestä vaiheesta käsiteltiin 6 ml:lla trifluorietikkahappoa ja sekoitettiin 2 tuntia huoneenlämmössä. Seos neutraloitiin kyllästetyllä natriumbikarbonaatin vesiliuoksella ja uutettiin etyyliasetaatilla. Orgaaninen kerros kuivattiin natriumsulfaatilla ja konsentroitiin alipaineessa, jolloin jäi jäljelle tumma öljy, joka oli suojaamatonta etyyli-ras-(6-amino-3,4-dihydro-2H-1-bentsopyran-2-yyli)asetaattia. Se liuotettiin 40 ml:aan kuivaa THF, käsiteltiin 4 ml:lla kuivaa pyridiiniä ja 1,0 g:lla (6,0 mmol) 4-syaanibentsoyylikloridia, ja sekoitettiin yön yli huoneenlämmössä. Seos kaadettiin jääkylmään vesipitoiseen natriumbikarbonaattiliuokseen ja uutettiin etyyliasetaatilla. Orgaaninen kerros pestiin peräkkäin kupari(II)-sulfaatin vesiliuoksella ja suolaliuoksella, kuivattiin natriumsulfaatilla, ja konsentroitiin vakuumissa. Nitriili (205) saatiin jäännöksestä kromatografioimalla silikageelillä dikloorimetaani/etanolilla 96:4.
Saanto: 1,4 g (64%) vaaleankeltaisia kiteitä, s.p. 146-148°C

Vaihe F: Etyyli-ras-(6-(N-(4-aminoiminometyyli)bentsoyyli)-amino)-3,4-dihydro-2H-1-bentsopyraan-2-yyli)asetaattihydrokloridin valmistus

1,4 g (3,8 mmol) nitriiliä edellisestä vaiheesta liuotettiin 50 ml:aan kuivaa etanolia. Liuos jäähdytettiin jäillä ja kyllästettiin kaasumaisella vetykloridilla. Kun oli sekoitettu yön yli huoneenlämmössä, liuotin poistettiin alipaineessa, ja jäännös käsiteltiin kyllästetyllä ammoniakkiliuoksella etanolissa. Reaktioseosta sekoitettiin kolme päivää, haihdutettiin vakuumissa, ja otsikon yhdiste saatiin keltaisena öljynä kromatografioimalla silikageelillä dikloorimetaani/etanolilla 65:35, joka sisälsi 5% ammoniakkia etanolissa. Kiteinen näyte analyysi- ja biologisiin kokeisiin saatiin sekoittamalla seoksen kanssa, jossa oli etanolia/eetteripitoista vetykloridia/eetteriä.
Saanto: 0,9 g (56%) keltaisia kiteitä, s.p. 253°C (haj.)

Esimerkki 48

Ras-(6-(N-(4-(aminoiminometyyli)bentsoyyli)amino)-3,4-dihydro-2H-1-bentsopyran-2-yyli)etikkahapon valmistus, jota yhdistettä esittää kaava (206):



(206)

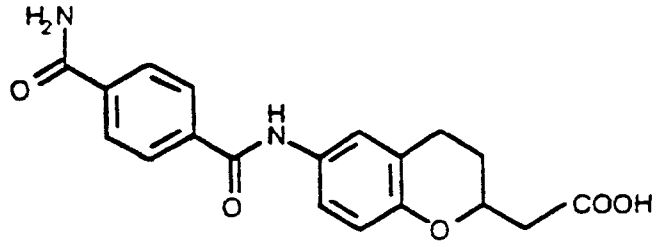
0,2 g (0,48 mmol) esteriä esimerkistä 47 lisättiin seokseen, jossa oli 4 ml etanolia ja 0,5 ml 2 N natriumhydroksidin vesiliuosta. Seosta laimennettiin vedellä kunnes siitä tuli kirkas liuos. Lievän lämmityksen jälkeen sitä sekoitettiin

huoneenlämmössä 3 tuntia ja tehtiin happamaksi 2N etikkahapolla, jolloin muodostui sakka, joka suodatettiin, pestiin vedellä ja kuivattiin vakuumissa. Erittäin liukenematon yhdiste (206) tunnistettiin alkuaineanalyysin ja massaspektrin avulla.

Saanto: 0,16 g (95%) väritöntä amorfista kiinteätä ainetta, s.p. 291-292°C (haj.)

Esimerkki 49

Ras-(6-(N-(4-karbamoyylibentsoyyli)amino)-3,4-dihydro-2H-1-bentsopyran-2-yyli)etikkahapon valmistus, jota yhdistettä esittää kaava (207):



(207)

Menetelmä A:

0,47 g (1,12 mmol) esteriä esimerkistä 47 lisättiin seokseen, jossa oli 5 ml etanolia ja 5 ml 2N natriumhydroksidin vesiliuosta. Seosta kuumennettiin höyryhauteessa 15 minuuttia, jäähdytettiin huoneenlämpöön ja säädettiin pH-arvoon 4 2N vetykloridihapon vesiliuoksella, jolloin muodostui sakka. Sakka suodatettiin imulla, ja amidi (207) puhdistettiin lietämällä pieneen määrään etanolia.

Saanto: 60 mg (15%) beigenväristä amorfista kiinteää ainetta, s.p. 273-274°C

Menetelmä B:

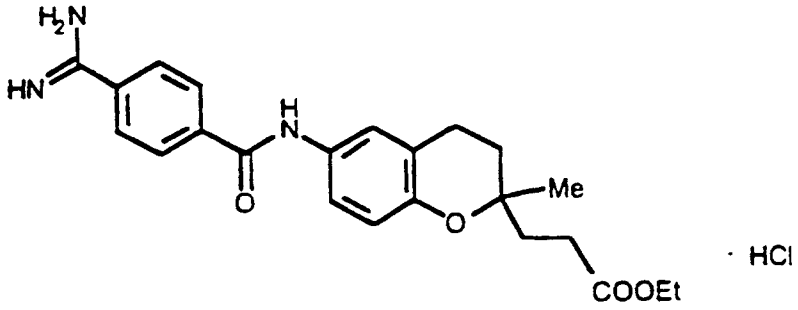
0,7 g (1,92 mmol) nitriiliä esimerkistä 47, vaihe E, liuotettiin 15 ml:aan 98% muurahaishappoa, ja seoksen läpi kuljetettiin kaasumaisen vetykloridin virtaa 4 tunnin ajan. Reaktioseosta sekoitettiin yön yli huoneenlämmössä, ja liuotin pois-

tettiin vakuumissa. Jäljellä oleva kiinteä aine sekoitettiin veden kanssa, suodatettiin imulla ja pestiin etanolilla ja eetterillä peräkkäin. Amidi lietettiin kuumaan etanoliin, suodatettiin ja kuivattiin vakuumissa.

Saanto: 0,45 g (66%) harmaita kiteitä, s.p. 264-265°C

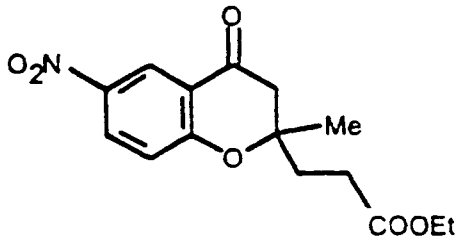
Esimerkki 50

Etyyli-ras-3-(6-(N-(4-(aminoiminometyyli)bentsoyyli)amino)-3,4-dihydro-2-metyyli-2H-1-bentsopyran-2-yyli)propanoaatti-hydrokloridin valmistus, jota yhdistettä esittää kaava (208):



(208)

Vaihe A: Etyyli-ras-3-(3,4-dihydro-2-metyyli-6-nitro-4-okso-2H-1-bentsopyran-2-yyli)propanoaatin valmistus, jota välituotetta esittää kaava (209):



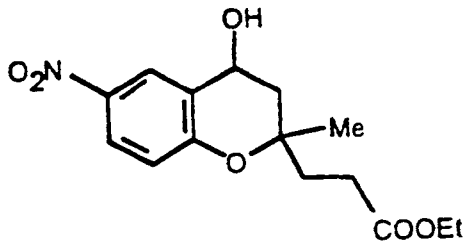
(209)

5,4 g (29,8 mmol) 2-hydroksi-5-nitroasetofenonia (valmistettu menetelmällä, joka on esitetty julkaisussa J. Am. Chem. Soc. 1954, 76, 4993, joka on liitetty tähän viitteeksi), 5,8 g (40,2 mmol) etyyli-4-oksopentanoaattia, ja 1,7 ml pyrrolidiinia liuotettiin 50 ml:aan tolueenia, ja seosta kuumennettiin

6 tuntia poistaen vettä atseotrooppisesti. Seos konsentroitiin vakuumissa, ja jäljellä oleva öljy liuotettiin etyyliasetaattiin. Liuos pestiin 1N vetykloridihapon vesiliuoksella ja suolaliuoksella peräkkäin, kuivattiin natriumsulfaatilla, ja liuotin poistettiin alipaineessa. Kromanoni (209) kiteytyi jäännöksestä.

Saanto: 5,3 g (58%) vaaleankeltaista amorfista kiinteää ainetta, s.p. 88-90°C

Vaihe B: Etyyli-3-(3,4-dihydro-4-hydroksi-2-metyyli-6-nitro-2H-1-bentsopyran-2-yyli)propanoaatin valmistus, jota välituotetta esittää kaava (210):

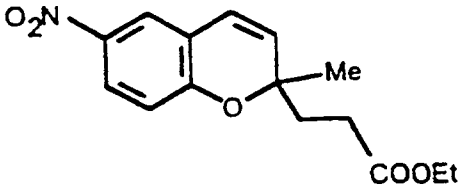


(210)

3,2 g (10,4 mmol) kromanonia vaiheesta A liuotettiin 100 ml:aan etanolia. 0,76 g (20,0 mmol) natriumboorihydridiä lisättiin pienissä erissä, ja seosta sekoitettiin huoneenlämmössä 5 tuntia. Reaktioseos konsentroitiin vakuumissa, tehtiin happamaksi 1N vetykloridihapon vesiliuoksella ja uutettiin etyyliasetaatilla. Orgaanien kerros kuivattiin natriumsulfaatilla, ja liuotin poistettiin alipaineessa. Bentsopyraani (210) saatiin kromatografioimalla silikageelillä dikloorimetaanilla, joka sisälsi 4% etanolia.

Saanto: 2,0 g (62%) öljyä.

Vaihe C: Etyyli-ras-3-(2-metyyli-6-nitro-2H-1-bentsopyran-2-yyli)propanoaatin valmistus, jota välituotetta esittää kaava (211):

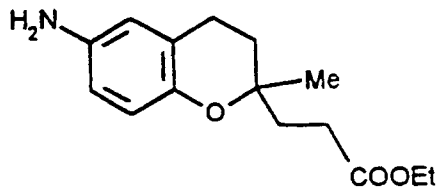


(211)

2,0 g (6,5 mmol) alkoholia edellisestä vaiheesta liuotettiin 75 ml:aan tolueenia ja lisättiin katalyyttinen määrä 4-tolueenisulfonihappoa. Seosta kuumennettiin palautusjäähdytyksessä 7 tuntia, ja samalla poistettiin vettä atseotrooppisesti. Reaktioseos pestiin natriumbikarbonaatin vesiliuoksella, orgaaninen kerros kuivattiin natriumsulfaatilla ja konsentroitiin vakuumissa. Otsikon kromeeni saatiin jäännöksestä kromatografioimalla silikageelillä etyyliasetaatti/heksaanilla 1:3.

Saanto: 0,85 g (45%) öljyä

Vaihe D: Etyyli-ras-3-(6-amino-3,4-dihydro-2-metyyli-2H-1-bentsopyran-2-yyli)propanoaatin valmistus, jota välituotetta esittää kaava (212):

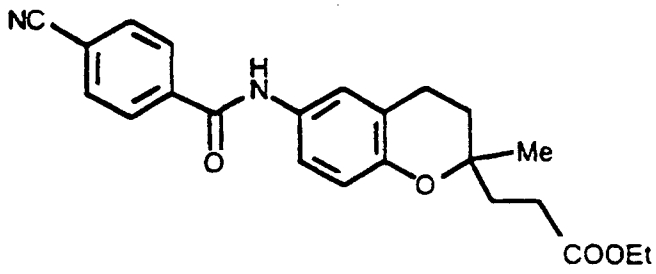


(212)

1,6 g (5,5 mmol) 6-nitrokromeenia edellisestä vaiheesta liuotettiin seokseen, jossa oli 20 ml etanolia ja 10 ml etikkahappoa. Lisättiin 400 mg Pd-C ja seos täytettiin autoklaaviin. Sitä sekoitettiin yön yli huoneenlämmössä vedyn paineessa 20 x 10^2 kPa (20 bar), kunnes reaktio oli tapahtunut. Katalyytti poistettiin suodattamalla, ja etanoli tislattiin vakuumissa. Reaktioseos laimennettiin etyyliasetaatilla, pestiin konsentroidulla natriumbikarbonaatin vesiliuoksella, kuivattiin natriumsulfaatilla ja konsentroitiin alipaineessa, jolloin saatiin epäpuhdas otsikon amiini, joka oli ^{1}H-NMR:llä todettuna puhdasta.

Saanto: 1,6 g öljyä, joka tummeni seistessään.

Vaihe E: Etyyli-ras-3-(6-(N-(4-syaanibentsoyyli)amino)-3,4-dihydro-2-metyyli-2H-1-bentsopyran-2-yyli)propanoaatin valmistus, jota yhdistettä esittää kaava (213):



(213)

1,6 g (6,1 mmol) epäpuhdasta amiinia vaiheesta D liuotettiin 40 ml:aan kuivaa THF. 5 ml kuivaa pyridiiniä ja 1,0 g (6,0 mmol) 4-syaanibentsoyylikloridia lisättiin peräkkäin. Seosta sekoitettiin yön yli huoneenlämmössä ja kaadettiin jääkylmään netriumbikarbonaatin vesiliuokseen. Se uutettiin etyyliasetaatilla, ja orgaaninen kerros pestiin vesipitoisella kupari-(II)sulfaatilla ja suolaliuoksella, kuivattiin natriumsulfaatilla, ja konsentroitiin vakuumissa. Puhdas nitriili saatiin kromatografioimalla silikageelillä dikloorimetaani/etanolia (97:3) käyttäen.
Saanto: 1,5 g (63%) tummaa viskoosia öljyä.

Vaihe F: Etyyli-ras-3-(6-(N-(4-aminoiminometyyli)bentsoyyli)-amino)-3,4-dihydro-2-metyyli-2H-1-bentsopyran-2-yyli)propanoaattihydrokloridin valmistus

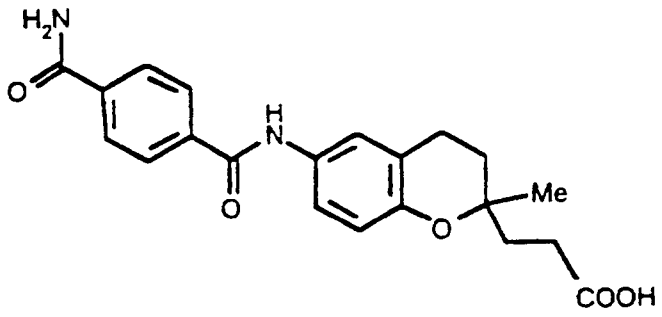
1,5 g (3,8 mmol) nitriiliä vaiheesta E liuotettiin 50 ml:aan kuivaa etanolia. Liuos jäähdytettiin jäähauteessa, kyllästettiin kaasumaisella vetykloridilla ja sekoitettiin yön yli huoneenlämmössä. Reaktioseos konsentroitiin alipaineessa ja jäännös käsiteltiin kyllästetyllä ammoniakin liuoksella etanolissa. Sekoitettiin vielä 24 tuntia huoneenlämmössä, konsentroitiin vakuumissa ja kromatografioitiin silikageelillä dikloorimetaani/etanolia 65:35 käyttäen, joka sisälsi 5 %

kyllästettyä ammoniakkia etanolissa, jolloin saatiin otsikon amidiini öljynä. Kiteinen näyte analyyttisiin ja biologisiin kokeisiin saatiin sekoittamalla etanoli/eetteripitoinen vetykloridi/eetteriseoksessa.

Saanto: 0,94 g (55%) keltaisia kiteitä, s.p. 118-120°C

Esimerkki 51

Ras-3-(6-(N-(4-karbamoyylibentsoyyli)amino)-3,4-dihydro-2-metyyli-2H-1-bentsopyran-2-yyli)propaanihapon valmistus, jota yhdistettä esittää kaava (214):



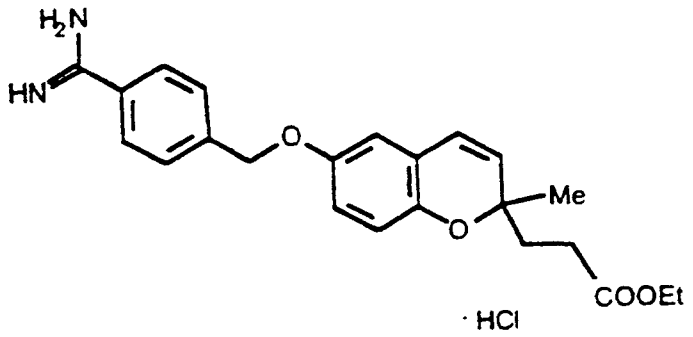
(214)

0,5 g (1,12 mmol) esteriä esimerkistä 50 lisättiin seokseen, jossa oli 5 ml 2N natriumhydroksidin vesiliuosta ja 5 ml etanolia. Reaktioseosta sekoitettiin kuumentaen höyryhauteessa 20 minuuttia, jolloin seoksesta tuli kirkas liuos, ja sitten pH säädettiin arvoon 4 2N vetykloridihapon vesiliuoksella, ja uutettiin etyyliasetaatilla. Orgaaninen kerros kuivattiin natriumsulfaatilla ja konsentroitiin vakuumissa. Reaktioseos puhdistettiin kromatografialla silikageelillä kloroformi/etanolilla 1:1. Puhtaista fraktioista jäänyt öljy käsiteltiin 2 ml:lla trifluorietikkahappoa ja sekoitettiin 2 tuntia huoneenlämmössä. Liuotin poistettiin alipaineessa, ja otsikon amidi kiteytettiin jäännöksestä käsittelemällä etanolilla.

Saanto: 70 mg (16%) beigenväristä amorfista kiinteätä ainetta, s.p. 237-238°C.

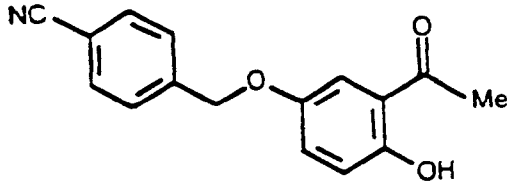
Esimerkki 52

Etyyli-ras-3-(6-(4-(aminoiminometyyli)fenyylimetoksi)-2-metyyli-2H-1-bentsopyran-2-yyli)propanoaattihydrokloridin valmistus, jota yhdistettä esittää kaava (215):



(215)

Vaihe A: 4-((3-Asetyyli-4-hydroksifenoksi)metyyli)bentsonitriilin valmistus, jota välituotetta esittää kaava (216):

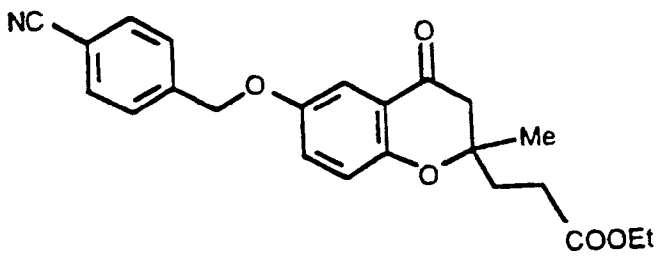


(216)

45 g (296 mmol), 2,5-dihydroksiasetofenonia ja 58,4 g (298 mmol) 4-syaanibentsyylibromidia liuotettiin 650 ml:aan kuivaa asetonia, ja lisättiin 45 g (326 mmol) kaliumkarbonaattia ja 4,5 g kaliumjodidia. Kun oli kuumennettu palautusjäähdytyksessä 6,5 tuntia, poistettiin epäorgaaniset kiinteät aineet suodattamalla ja pestiin asetonilla. Yhdistetyt suodokset konsentroitiin vakuumissa, ja jäännös sekoitettiin 600 ml:n kanssa kuumaa metanolia. Metanoliliuos jäähdytettiin huoneenlämpöön, ja yhdiste (216) suodatettiin imulla, pestiin peräkkäin metanolilla ja heksaanilla, ja kuivattiin vakuumissa 40°C:ssa.

Saanto: 69,5 g (88%) beigenvärisiä kiteitä, s.p. 123-127°C

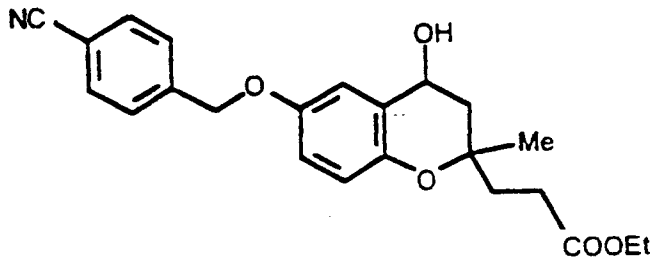
Vaihe B:
Etyyli-ras-3-(6-(4-syaanifenyylimetoksi)-3,4-dihydro-2-metyyli-4-okso-2H-1-bentsopyran-2-yyli)propanoaatin valmistus, jota välituotetta esittää kaava (217):



(217)

30 g (112,2 mmol) asetofenonia edellisestä vaiheesta, 20,4 g (141,5 mmol) etyyli-4-oksopentanoaattia ja 9,6 ml pyrrolidiinia liuotettiin 500 ml:aan kuivaa tolueenia. Seosta sekoitettiin 20 tuntia huoneenlämmössä, jonka jälkeen kuumennettiin 5,5 tuntia poistaen vettä atseotrooppisesti. Seos konsentroitiin alipaineessa ja jäljellä olevaa öljyä sekoitettiin 30 minuuttia 200 ml:ssa 2N vetykloridihapon vesiliuosta. Se uutettiin dikloorimetaanilla, ja orgaaninen kerros pestiin peräkkäin 2N vetykloridihapolla, vedellä ja suolaliuoksella. Sitten se kuivattiin 0,4 nm molekyyliseulalla ja konsentroitiin vakuumissa, jolloin jäi ruskea öljy, joka kromatografioitiin silikageelillä dikloorimetaania käyttäen. Öljymäinen bentsopyraani (217) kiinteytyi sekoitettaessa 2N vetykloridihapon vesiliuoksen kanssa. Se suodatettiin imulla, pestiin peräkkäin vedellä ja heksaanilla ja kuivattiin vakuumissa. Saanto: 12,27 g (28%) keltaisia kiteitä, s.p. 88-92°C

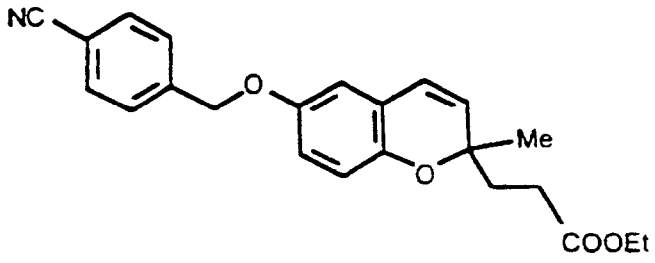
Vaihe C: Etyyli-3-(6-(4-syaanifenyylimetoksi)-3,4-dihydro-4-hydroksi-2-metyyli-2H-1-bentsopyran-2-yyli)propanoaatinvalmistus, jota välituotetta esittää kaava (218):



(218)

0,8 g (2,0 mmol) kromanonia vaiheesta B liuotettiin 10 ml:aan kuivaa etanolia, ja lisättiin 40 mg (1,06 mmol) natriumboorihydridiä. Kun oli sekoitettu yön yli, lisättiin vielä 40 mg hydridiä, ja sekoittamista jatkettiin 4 tuntia ennenkuin pelkistyminen oli kokonaan tapahtunut. Liuotin poistettiin vakuumissa, ja jäännös käsiteltiin veden ja dikloorimetaanin seoksella. Vesikerros uutettiin dikloorimetaanilla, ja yhdistetyt orgaaniset kerrokset kuivattiin 0,4 nm:n molekyyliseulalla. Kun oli konsentroitu alipaineessa, saatiin bentsopyraani kromatografioimalla silikageelillä dikloorimetaanilla, joka sisälsi 2%:iin saakka etanolia.
Saanto: 0,46 g (57%) öljyä.

Vaihe D: Etyyli-ras-3-(6-(4-syaanifenylimetoksi)-2-metyyli-2H-1-bentsopyran-2-yyli)propanoaatin valmistus, jota välituotetta esittää kaava (219):



(219)

380 mg (0,96 mmol) yhdistettä edellisestä vaiheesta liuotettiin 25 ml:aan tolueenia. Kun oli lisätty katalyyttinen määrä

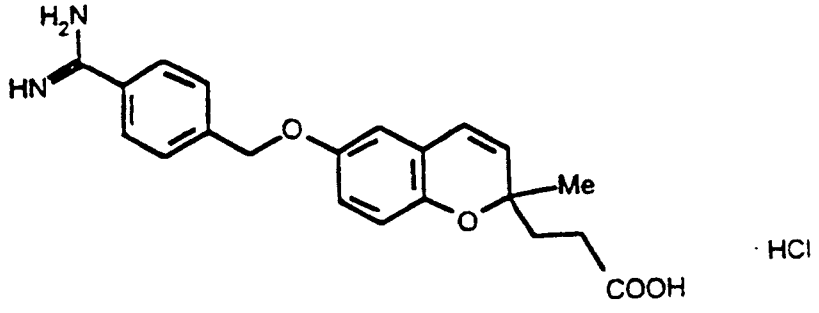
4-tolueenisulfonihappoa, seosta kuumennettiin 1 tunti poistaen vettä atseotrooppisesti, kunnes reaktio oli täysin tapahtunut. Se pestiin kahdesti kyllästetyllä natriumbikarbonaatin vesiliuoksella, kuivattiin 0,4 nm:n molekyyliseulalla ja konsentroitiin vakuumissa. Epäpuhdas kromeeni puhdistettiin kromatografialla silikageelillä käyttäen dikloorimetaania.
Saanto: 230 mg (63%) öljyä.

Vaihe E: Etyyli-ras-3-(6-(4-(aminoiminometyyli)fenyylimetoksi)-2-metyyli-2H-1-bentsopyran-2-yyli)propanoaattihydrokloridin valmistus

1,5 g (4,0 mmol) nitriiliä edellisestä vaiheesta liuotettiin 100 ml:aan kuivaa etanolia. Liuos jäähdytettiin 5-10°C:een, kyllästettiin vetykloridilla, sekoitettiin huoneenlämmössä yön yli ja konsentroitiin vakuumissa. Jäljelläoleva ruskea öljy käsiteltiin 100 ml:lla kyllästettyä ammoniakin etanoliliuosta ja sekoitettiin kaksi päivää. Liuotin poistettiin vakuumissa, ja otsikon amiidiini saatiin jäännöksestä kromatografioimalla silikageelillä käyttäen dikloorimetaani/ etanolia 95.5, ja nostaen polariteetti 80:20:een.
Saanto: 1,19 g (69%) keltaista amorfista kiinteää ainetta, s.p. < 50°C

Esimerkki 53

Ras-3-(6-(4-aminoiminometyyli)fenyylimetoksi)-2-metyyli-2H-1-bentsopyran-2-yyli)propaanihappohydrokloridin valmistus, jota yhdistettä esittää kaava (220):

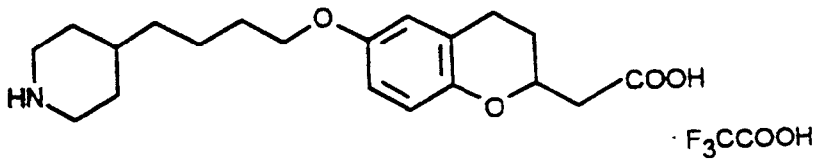


(220)

200 mg (0,464 mmol) esteriä esimerkistä 52 liuotettiin 5 ml:aan etanolia. Lisättiin kaksi tippaa vettä ja 0,64 ml 0,9N natriumetoksidin etanoliliuosta, ja seosta sekoitettiin 3 tuntia 50°C:ssa. Kun oli lisätty sama määrä natriumetoksidia, reaktiota jatkettiin 2 tuntia 50°C:ssa ja kolme päivää huoneenlämmössä. Oli muodostunut sakka, joka suodatettiin imulla, pestiin peräkkäin etanolilla ja heksaanilla. Epäpuhdas kiinteää ainetta kuumennettiin seoksessa, jossa oli 4 ml vettä ja 1 ml 2N vetykloridihapon vesiliuosta, joitakin minuutteja ja sekoitettiin 2 tuntia huoneenlämmössä. Seos haihdutettiin kuiviin ja otsikon hydrokloridi lietettiin kolmesti 3 ml:aan kuumaa isopropanolia. Kuumat liuokset dekantoitiin, yhdistettiin ja konsentroitiin kuiviin. Kolme kertaa suoritettiin pesu eetterillä ja kuivattiin vakuumissa.
Saanto: 68 mg (36%) beigenväristä, amorfista kiinteätä ainetta, s.p. 56°C

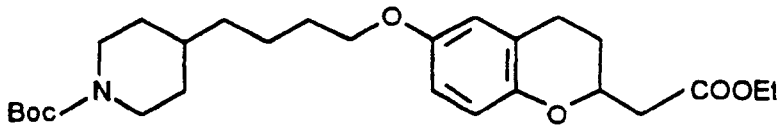
Esimerkki 54

Ras-(3,4-dihydro-6-(4-(piperidin-4-yyli)butoksi)-2H-1-bentsopyran-2-yyli)etikkahappotrifluoriasetaatin valmistus, jota yhdistettä kuvaa kaava (225):



(225)

Vaihe A: Etyyli-ras-(6-(4-(1-(tert.butoksikarbonyyli)piperidin-4-yyli)butoksi)-3,4-dihydro-2H-1-bentsopyran-2-yyli)asetaatin valmistus, jota välituotetta kuvaa kaava (226):

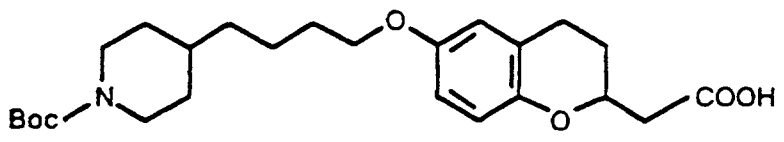


(226)

0,92 g (3,9 mmol) etyyli-ras-(3,4-dihydro-6-hydroksi-2H-1-bentsopyran-2-yyli)asetaattia (joka oli valmistettu eurooppalaisen patenttihakemuksen EP 129 906 mukaan, joka julkaisu on liitetty tähän viitteeksi) liuotettiin 25 ml:aan kuivaa DMF. Liuos jäähdytettiin -5°C:een ja lisättiin pisaroittain 1,8 ml 40% bentsyylitrimetyyliammoniumhydroksidia (Triton B) metanolissa. Kun seosta oli pidetty tässä lämpötilassa 40 minuuttia, lisättiin 1,25 g (3,9 mmol) 4-(4-bromibutyyli)-1-(tert.-butoksikarbonyyli)piperidiiniä (valmistettu eurooppalaisen patenttihakemuksen EP 478 328 mukaan, joka on liitetty tähän viitteeksi). Seosta sekoitettiin -5°C:ssa vielä 3 tuntia, lämmitettiin huoneenlämpöön, sekoitettiin yön yli ja kaadettiin 150 ml:aan etyyliasetaattia. Sitten se pestiin vedellä, 1N vetykloridihapon vesiliuoksella, vedellä, kyllästetyllä natriumbikarbonaatin vesiliuoksella, vedellä ja suolaliuoksella peräkkäin. Orgaaninen kerros kuivattiin natriumsulfaatilla ja konsentroitiin vakuumissa. Otsikon yhdiste saatiin kromatografioimalla silikageelillä käyttäen heksaani/etyyliasetaattia 4:1.

Saanto: 0,64 g (35%) väritöntä öljyä.

Vaihe B: Ras-(6-(4-(1-(tert.butoksikarbonyyli)piperidin-4-yyli)butoksi)-3,4-dihydro-2H-1-bentsopyran-2-yyli)etikkahapon valmistus, jota välituotetta esittää kaava (227):



(227)

0,64 g (1,35 mmol) esteriä vaiheesta A liuotettiin 10 ml:aan etanolia, ja lisättiin 5,6 ml 1N natriumetoksidin etanoliliuosta. Reaktioseosta sekoitettiin huoneenlämmössä 7 päivää ja konsentroitiin kuiviin alipaineessa. Jäännös käsiteltiin vedellä ja neutraloitiin 10% $KHSO_4$:n vesiliuoksella. Uutettiin etyyliasetaatilla. Orgaaninen kerros kuivattiin natriumsul-

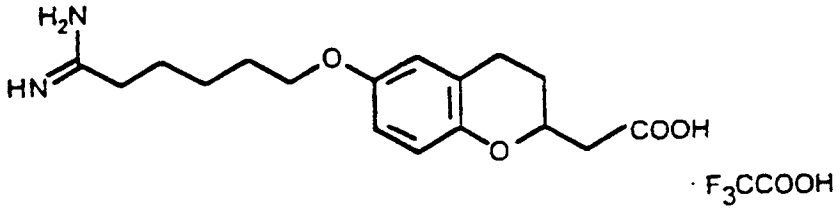
faatilla, ja liuotin poistettiin vakuumissa, jolloin saatiin puhdas karboksyylihappo.
Saanto: 0,58 g (96%) vaaleankeltaista öljyä, joka hitaasti kiinteytyi seistessään.

Vaihe C: Ras-(3,4-dihydro-6-(4-(piperidin-4-yyli)butoksi)-2H-1-bentsopyran-2-yyli)etikkahappotrifluoriasetaatinvalmistus

0,4 g (0,9 mmol) suojattua piperidiiniä edellisestä vaiheesta käsiteltiin 6 ml:lla trifluorietikkahappoa. Seosta sekoitettiin 2 tuntia huoneenlämmössä ja haihdutettiin vakuumissa. Kun oli lisätty vettä, uutettiin eetterillä, ja orgaaninen kerros kuivattiin natriumsulfaatilla ja konsentroitiin alipaineessa. Otsikon yhdiste puhdistettiin kromatografialla silikageelillä käyttäen dikloorimetaani/etanoli-seosta 96:4.
Saanto: 120 mg (29%) beigenväristä öljyä, joka osittain kiinteytyi seistessään.

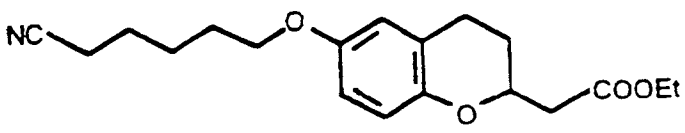
Esimerkki 55

Ras-(6-(5-(aminoiminometyyli)pentoksi)-3,4-dihydro-2H-1-bentsopyran-2-yyli)etikkahappotrifluoriasetaatin valmistus, jota yhdistettä kuvaa kaava (253):



(253)

Vaihe A: Etyyli-ras-(6-(5-syaanipentoksi)-3,4-dihydro-2H-1-bentsopyran-2-yyli)asetaatin valmistus, jota yhdistettä esittää kaava (254):

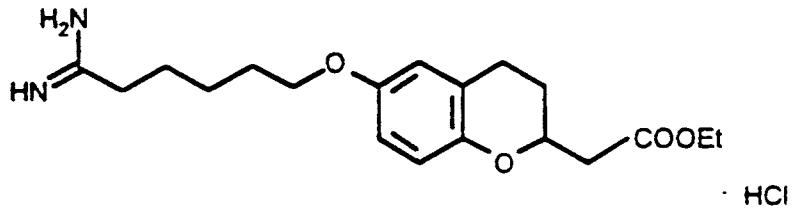


(254)

2,19 g (9,27 mmol) etyyli-ras-(3,4-dihydro-6-hydroksi-2H-1-bentsopyran-2-yyli)asetaattia (valmistettu eurooppalaisen patenttihakemuksen EP 129 906 mukaan, joka on liitetty tähän viitteeksi) ja 2,0 g (11,4 mmol) 6-bromikapronitriiliä liuotettiin 30 ml:aan kuivaa asetonia. Lisättiin 2,0 g (14,5 mmol) kaliumkarbonaattia, 250 mg kaliumjodidia ja 100 mg trietyylifenyylibentsyyliammoniumkloridia, ja seosta kuumennettiin palautusjäähdytyksessä 10 tuntia ja sen jälkeen sekoitettiin huoneenlämmössä 2 päivää. Epäorgaaninen kiinteä aine poistettiin suodattamalla ja pestiin asetonilla, ja yhdistetyt suodokset konsentroitiin vakuumissa. Nitriili (254) saatiin jäännöksestä kromatografioimalla silikageelillä käyttäen dikloorimetaania, joka sisälsi 4%:iin saakka etanolia.

Saanto: 1,32 g (43%) öljyä.

Vaihe B: Etyyli-ras-(6-(5-(aminoiminometyyli)pentoksi)-3,4-dihydro-2H-1-bentsopyran-2-yyli)asetaattihydrokloridin valmistus, jota välituotetta esittää kaava (255):

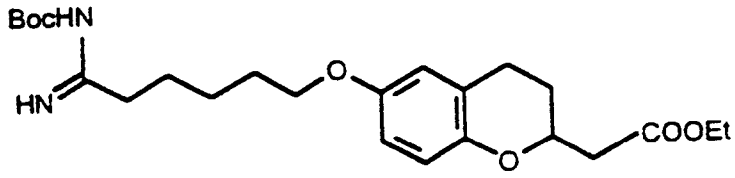


(255)

1,25 g (3,77 mmol) nitriilä vaiheesta A liuotettiin 50 ml:aan kuivaa etanolia. Liuos jäähdytettiin 0°C:een ja kyllästettiin vetykloridilla. Kun oli sekoitettu yön yli, seos konsentroiin vakuumissa. Jäännös käsiteltiin seoksella, jossa oli 10 ml nestemäistä ammoniakkia ja 50 ml etanolia, ja sekoitettiin yön yli huoneenlämmössä. Liuotin poistettiin alipaineessa, ja jäljelläolevaa ainetta sekoitettiin etanolissa ja dikloorimetaanissa peräkkäin. Kiinteä aine poistettiin suodattamalla jokaisen vaiheen jälkeen, ja suodokset konsentroitiin alipaineessa. Epäpuhdas otsikon yhdiste viimeisestä suodoksesta

puhdistettiin kromatografioimalla silikageelillä käyttäen dikloorimetaani/etanoli-seosta 9:1 ja sen jälkeen 8:2.
Saanto: 0,97 g (67%) valkoista jauhetta, s.p. 82-84°C

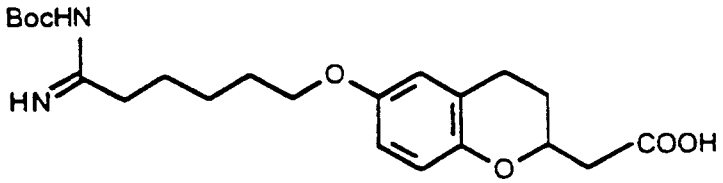
Vaihe C: Etyyli-ras-(6-(5-(N-tert.butoksikarbonyyliaminoiminometyyli)pentoksi)-3,4-dihydro-2H-1-bentsopyran-2-yyli)-asetaatin valmistus, jota välituotetta esittää kaava (256):



(256)

0,7 g (1,82 mmol) amidiinia vaiheesta B liuotettiin 11 ml:aan THF/H_2O:n 1:1-seokseen. Kun oli lisätty 335 mg (2,42 mmol) kaliumkarbonaattia ja 0,4 g (1,83 mmol) Boc_2O, seosta sekoitettiin yön yli huoneenlämmössä. Se laimennettiin 25 ml:lla etyyliasetaattia. Vesikerros erotettiin ja uutettiin etyyliasetaatilla. Yhdistetyt orgaaniset kerrokset pestiin vedellä, kuivattiin natriumsulfaatilla ja konsentroitiin kuiviin vakuumissa, jolloin saatiin epäpuhdas suojattu amidiini, jota käytettiin seuraavaan vaiheeseen.
Saanto: 0,87 g keltaista öljyä.

Vaihe D: Ras-(6-(5-(N-tert.butoksikarbonyyliaminoiminometyyli)pentoksi)-3,4-dihydro-2H-1-bentsopyran-2-yyli)etikkahappo, jota välituotetta esittää kaava (257):



(257)

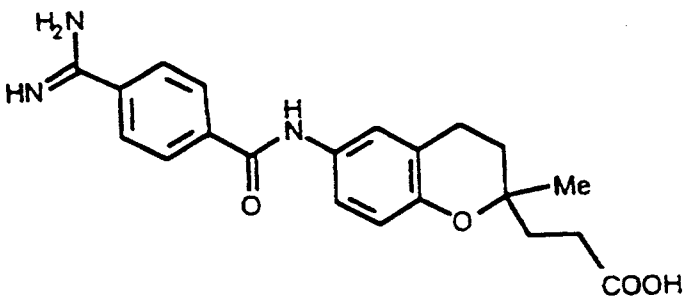
Seos, jossa oli 13 ml etanolia ja 6 ml 2N natriumhydroksidin vesiliuosta, lisättiin 0,81 g:aan (1,81 mmol) esteriä edellisestä vaiheesta. Seosta sekoitettiin huoneenlämmössä 4 tuntia ja neutraloitiin laimealla etikkahapolla. Vakuumihaihdutuksen jälkeen jäännöstä sekoitettiin dikloorimetaani/metanolin 1:1-seoksen kanssa. Kiinteä aine poistettiin suodattamalla ja pestiin, ja yhdistetyt suodokset konsentroitiin alipaineessa. Karboksyylihappo (257) saatiin kromatografioimalla silikageelillä käyttäen dikloorimetaania ja nostamalla polaarisuutta lisäämällä 3% etanolia.
Saanto: 215 mg (28%) öljyä.

Vaihe E: Ras-(6-(5-(aminoiminometyyli)pentoksi)-3,4-dihydro-2H-1-bentsopyran-2-yyli)etikkahappotrifluoriasetaatin valmistus

112 mg (0,266 mmol) suojattua amiinia vaiheesta D käsiteltiin 2,2 ml:lla trifluorietikkahappoa, ja seosta sekoitettiin huoneenlämmössä 1 tunti. Liuotin poistettiin vakuumissa, ja jäännös sekoitettiin 10 ml:n kanssa vettä, jolloin otsikon yhdiste saostui. Tuote suodatettiin imulla, pestiin vedellä ja eetterillä peräkkäin ja kuivattiin vakuumissa. Toinen erä saatiin yhdistetyistä suodoksista, jotka pestiin kahdesti eetterillä ja konsentroitiin alipaineessa.
Kokonaissaanto: 91 mg (79%) beigenväristä jauhetta, s.p. 132-134°C

Esimerkki 56

Ras-3-(6-(N-(aminoiminometyyli)bentsoyyli)amino)-3,4-dihydro-2-metyyli-2H-1-bentsopyran-2-yyli)propaanihapon valmistus, jota yhdistettä esittää kaava (258):

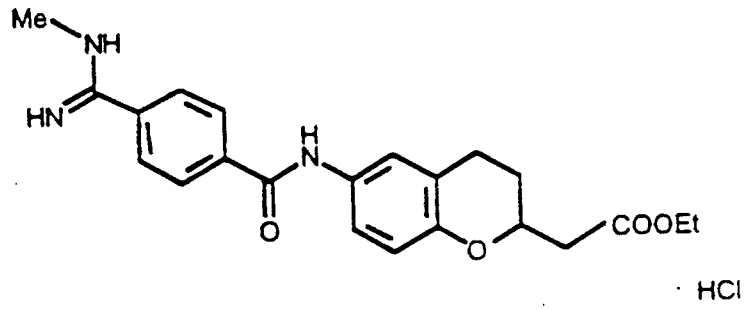


(258)

0,4 g (0,9 mmol) esteriä esimerkistä 50 lisättiin seokseen, jossa oli 8 ml etanolia ja 0,5 ml 2N natriumhydroksidin vesiliuosta. Sitä sekoitettiin yön yli huoneenlämmössä, laimennettiin 10 ml:lla vettä ja säädettiin pH-arvoon 4 etikkahapolla. Otsikon yhdiste saostui liuoksesta. Se suodatettiin, pestiin vedellä ja kuivattiin vakuumissa.
Saanto: 280 mg (82%) väritöntä amorfista jauhetta, s.p. 278-280°C (haj.)

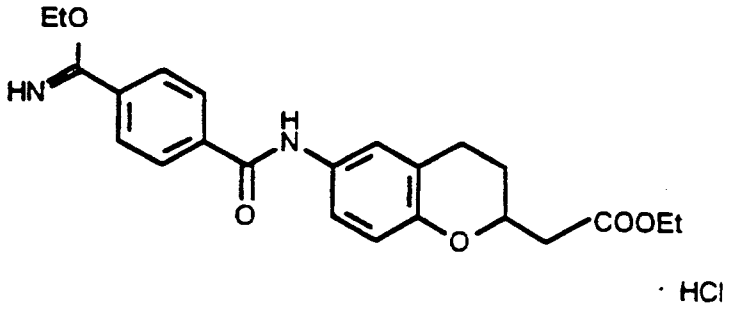
Esimerkki 57

Etyyli-ras-(3,4-dihydro-6-(N-(4-((metyyliamino)iminometyyli)-bentsoyyli)amino)-2H-1-bentsopyran-2-yyli)asetaattihydrokloridin valmistus, jota yhdistettä esittää kaava (260):



(260)

Vaihe A: Etyyli-ras-(3,4-dihydro-6-(N-(4-(etoksikarbonimidoyyli)bentsoyyli)amino)-2H-1-bentsopyran-2-yyli)asetaattihydrokloridin valmistus, jota välituotetta esittää kaava (261):



(261)

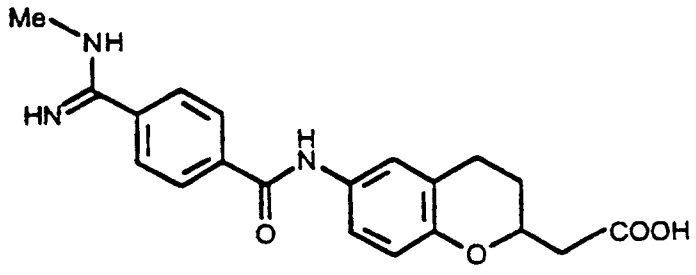
2,0 g (5,5 mmol) nitriiliä esimerkistä 47, vaihe E, liuotettiin 65 ml:aan kuivaa etanolia. Liuos jäähdytettiin jäillä ja kyllästettiin kaasumaisella vetykloridilla. Sitä sekoitettiin yön yli huoneenlämmössä ja konsentroitiin alipaineessa, jolloin saatiin välituote kiteisenä kiinteänä aineena, joka käytettiin seuraavaan vaiheeseen.
Saanto: 2,4 g (98%)

Vaihe B: Etyyli-ras-(3,4-dihydro-6-(N-(4-((metyyliamino)iminometyyli)bentsoyyli)amino)-2H-1-bentsopyran-2-yyli)asetaattihydrokloridin valmistus

1,35 g (3,0 mmol) epäpuhdasta välituotetta edellisestä vaiheesta 50 ml:ssa kuivaa etanolia jäähdytettiin jäillä. Neutraloitiin 30% etanolipitoisella metyyliamiiniliuoksella, ja sen jälkeen sekoitettiin 2 tuntia. Liästtiin vielä 5 ml metyyliamiiniliuosta ja sekoittamista jatkettiin 6 tuntia pitäen lämpötilaa alle 5°C:ssa. Saatiin kirkas liuos, joka konsentroitiin alipaineessa. Otsikon yhdiste kiteytyi käsiteltäessä jäännöstä etanolilla ja se puhdistettiin kuumentamalla etanolilietettä.
Saanto: 0,9 g (69%) keltaista amorfista kiinteää ainetta, s.p. 278-279°C

Esimerkki 58

Ras-(3,4-dihydro-6-(N-(4-((metyyliamino)iminometyyli)bentsoyyli)amino)-2H-1-bentsopyran-2-yyli)etikkahapon valmistus, jota yhdistettä esittää kaava (262):

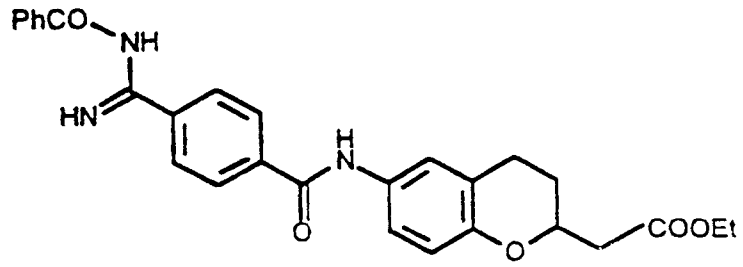


(262)

207 mg:aan (0,48 mmol) esteriä esimerkistä 57 lisättiin 4 ml etanolia, 0,5 ml 2N natriumhydroksidin vesiliuosta, ja kolme tippaa vettä, ja seosta sekoitettiin yön yli huoneenlämmössä. Muodostui sakka. Sen pH säädettiin arvoon 5 2N etikkahapolla, ja otsikon yhdiste suodatetttiin imulla, pestiin vedellä ja etanolilla peräkkäin, ja kuivattiin vakuumissa.
Saanto: 0,12 g (68%) vaaleankeltaista jauhetta, s.p. 275-276°C (haj.)

Esimerkki 59

Etyyli-ras-(6-(N-(4-((bentsoyyliamino)iminometyyli)bentsoyyli)amino)-3,4-dihydro-2H-1-bentsopyran-2-yyli)asetaatinvalmistus, jota yhdistettä esittää kaava (263):



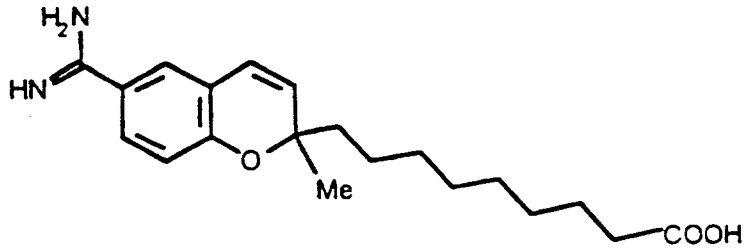
(263)

Liuos, jossa oli 0,42 g (1,0 mmol) esteriä esimerkistä 47, 0,22 g trietyyliamiinia ja 20 mg 4-dimetyyliaminopyridiiniä 20 ml:ssa kuivaa dikloorimetaania, jäähdytettiin -20°C:een ja tässä lämpötilassa lisättiin pisaroittain liuos, jossa oli 0,15 g (1,1 mmol) bentsoyylikloridia 2 ml:ssa dikloorimetaania. Seos kirkastui lämmitettäessä hitaasti huoneenlämpöön, ja sekoittamista jatkettiin 3 tuntia. Kun oli lisätty vettä, seos uutettiin etyyliasetaatilla. Orgaaninen kerros kuivattiin natriumsulfaatilla ja konsentroitiin alipaineessa. Otsikon bentsoaatti saatiin öljynä kromatografioimalla silikageelillä käyttäen dikloorimetaani/etanolia 96:4. Kiteinen näyte analyyttisiin ja biologisiin kokeisiin saatiin sekoittamalla eetterin kanssa.

Saanto: 0,21 g (43%) beigenväristä jauhetta, s.p. 149-150°C (haj.)

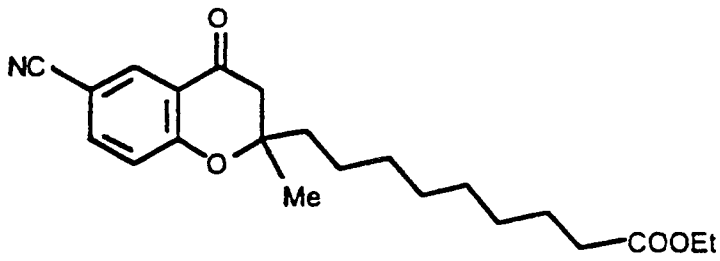
Esimerkki 60

Ras-9-(6-aminoiminometyyli-2-metyyli-2H-1-bentsopyran-2-yyli)nonaanihapon valmistus, jota yhdistettä esittää kaava (264):



(264)

Vaihe A: Etyyli-ras-9-(6-syaani-3,4-dihydro-2-metyyli-4-okso-2H-1-bentsopyran-2-yyli)nononoaatin valmistus, jota välituotetta esittää kaava (265):

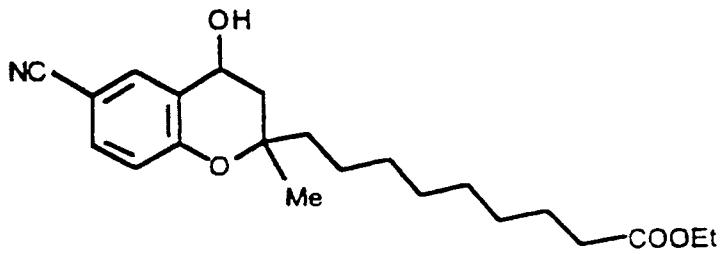


(265)

5-Syaani-2-hydroksiasetofenoni valmistettiin uudelleenjärjestämällä 4-asetoksibentsonitriili (Arch. Pharm. 1977, 310, 119, joka julkaisu on liitetty tähän viitteeksi) ja etyyli-10-oksoundekanoaatti $PdCl_2$-katalysoidulla etyyli-10-undekenoaatin hapetuksella (J. Organomet. Chem. 1987, 334, C 5, joka julkaisu on liitetty tähän yhteyteen viitteeksi. 32,4 g (201 mmol) asetofenonia, 35,0 g (153,3 mmol) esteriä ja 7 ml pyrrolidiinia liuotettiin 160 ml:aan tolueenia. Kun seosta oli seisotettu huoneenlämmössä 1 tunti, sitä kuumennettiin 8 tuntia poistaen vettä atseotrooppisesti. Liuotin poistettiin va-

kuumissa ja jäännös liuotettiin dikloorimetaaniin. Se pestiin vedellä ja vesikerros uutettiin dikloorimetaanilla. Yhdistetyt orgaaniset kerrokset kuivattiin natriumsulfaatilla ja konsentroitiin alipaineessa. Otsikon kromanoni saatiin kromatografioimalla silikageelillä käyttäen dikloorimetaania. Saanto: 12,6 g (22%) öljyä.

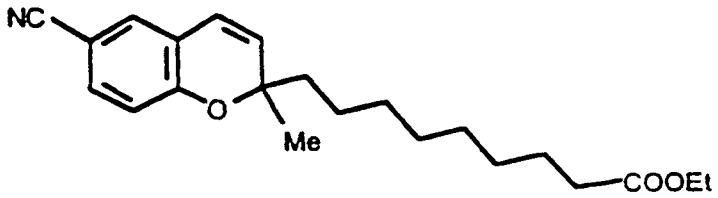
Vaihe B: Etyyli-9-(6-syaani-3,4-dihydro-4-hydroksi-2-metyyli-2H-1-bentsopyran-2-yyli)nonanoaatin valmistus, jota yhdistettä esittää kaava (266):



(266)

12,6 g (33,9 mmol) kromanonia vaiheesta A liuotettiin 300 ml:aan kuivaa etanolia. Lisättiin pienissä erissä 2,6 g (68,7 mmol) natriumboorihydridiä, ja lämpötilaa pidettiin samalla alle 25°C:ssa. Sitä sekoitettiin yön yli, konsentroitiin vakuumissa, hydrolysoitiin jään ja vetykloridin vesiliuoksen seoksen avulla ja uutettiin dikloorimetaanilla kolmesti. Yhdistetyt orgaaniset kerrokset kuivattiin natriumsulfaatilla ja konsentroitiin alipaineessa. Otsikon bentsopyraani saatiin kromatografioimalla silikageelillä käyttäen dikloorimetaania. Saanto: 11,2 g (88%) öljyä

Vaihe C: Etyyli-ras-9-(6-syaani-2-metyyli-2H-1-bentsopyran-2-yyli)nonanoaatin valmistus, jota välituotetta esittää kaava (267):

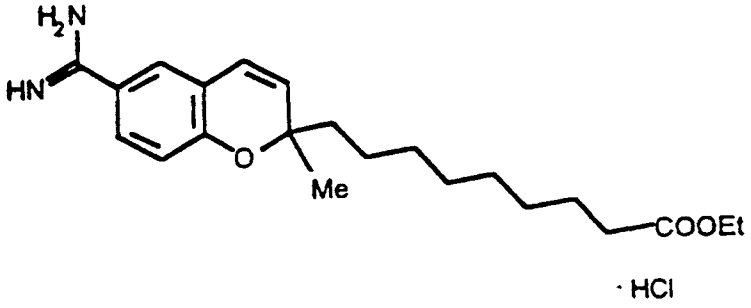


(267)

11,2 g (30,0 mmol) yhdistettä vaiheesta B liuotettiin 200 ml:aan tolueenia. Katalyyttinen määrä p-tolueenisulfonihappoa lisättiin, ja seosta kuumennettiin 7 tuntia poistaen vettä atseotrooppisesti. Seos pestiin kyllästetyllä natriumbikarbonaatin vesiliuoksella, kuivattiin natriumsulfaatilla, ja konsentroitiin alipaineessa. Otsikon bentsopyraani puhdistettiin kromatografialla silikageelillä käyttäen dikloorimetaania.

Saanto: 3,0 g (28%) öljyä.

Vaihe D: Etyyli-ras-9-(6-aminoiminometyyli-2-metyyli-2H-1-bentsopyran-2-yyli)nonanoaattihydrokloridin valmistus, jota välituotetta esittää kaava (268):



(268)

1,5 g (4,2 mmol) kromeenia edellisestä vaiheesta liuotettiin 50 ml:aan kuivaa etanolia. Liuos kyllästettiin vetykloridilla ja sekoitettiin yön yli huoneenlämmössä. Liuotin poistettiin vakuumissa ja jäännös käsiteltiin kyllästetyllä ammoniakkiliuoksella etanolissa. Sitä sekoitettiin yön yli ja konsentroitiin kuiviin alipaineessa, jolloin saatiin puhdas otsikon amidiini.

Saanto: 1,4 g (81%) öljyä.

Vaihe E: Ras-9-(6-aminoiminometyyli-2-metyyli-2H-1-bentsopyran-2-yyli)nonaanihapon valmistus

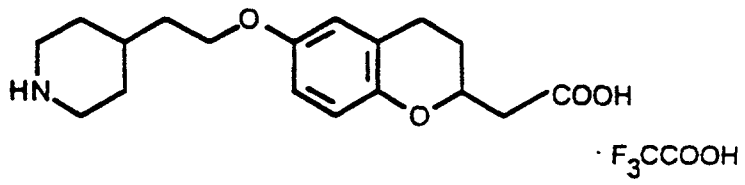
7 ml 2N natriumhydroksidin vesiliuosta ja 5 ml asetonitriiliä lisättiin 0,6 g:aan (1,47 mmol) esteriä edellisestä vaihees-

ta, ja seosta kuumennettiin 30 minuuttia höyryhauteessa. Sen pH säädettiin arvoon 7 2N etikkahapolla, jolloin muodostui sakka. Se suodatettiin imulla, pestiin peräkkäin jäävedellä ja asetonilla ja kuivattiin vakuumissa.

Saanto: 0,4 g (79%) valkoista jauhetta, s.p. 223-225°C (haj.)

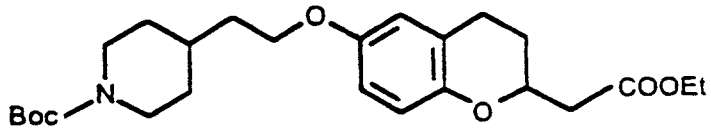
Esimerkki 61

Ras-(3,4-dihydro-6-(2-(piperidin-4-yyli)etoksi)-2H-1-bentsopyran-2-yyli)etikkahappotrifluoriasetaatin valmistus, jota yhdistettä esittää kaava (269):



(269)

Vaihe A: Etyyli-ras-(6-(2-(1-(tert.butoksikarbonyyli)piperidin-4-yyli)etoksi)-3,4-dihydro-2H-1-bentsopyran-2-yyli)-asetaatin valmistus, jota välituotetta esittää kaava (270):

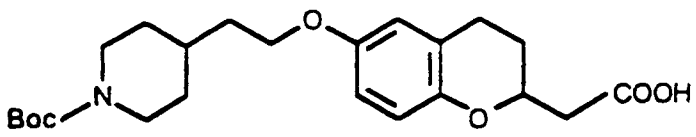


(270)

Liuokseen, jossa oli 2,2 g (7,5 mmol) 4-(2-bromietyyli)-1-(tert.butoksikarbonyyli)piperidiiniä (valmistettu bromaamalla 2-(1-tert.butoksikarbonyyli)piperidin-4-yyli)etanolia eurooppalaisen patenttihakemuksen EP 478 328 mukaan) 50 ml:ssa kuivaa asetonitriiliä, lisättiin 2,84 g (8,72 mmol) kuivaa cesiumkarbonaattia. Kun oli pisaroittain lisätty liuos, jossa oli 3,05 g (12,9 mmol) etyyli-ras-(3,4-dihydro-6-hydroksi-2H-1-bentsopyran-2-yyli)asetaattia (valmistettu eurooppalaisen

patenttihakemuksen EP 129 906 mukaan) 20 ml:ssa kuivaa asetonitriiliä, seosta sekoitettiin huoneenlämmössä yön yli. Lisättiin vielä 1 g cesiumkarbonaattia ja sekoittamista jatkettiin 2 tuntia 70°C:ssa ja yön yli huoneenlämmössä. Seos suodatettiin Celiten läpi, joka pestiin asetonitriilillä ja asetonilla. Suodos konsentroitiin alipaneessa, ja jäännös sekoitettiin heksaani/etyyliasetaatin 4:1 kanssa ja kaksi kertaa etyyliasetaatin kanssa peräkkäin. Yhdistetyt liuokset, jotka oli erotettu liukenemattomasta aineesta, konsentroitiin vakuumissa, ja yhdiste (270) saatiin kromatografioimalla silikageelillä käyttäen heksaania ja sen jälkeen heksaani/etyyliasetaattia 4:1.
Saanto: 2,9 g (86%) keltaista öljyä, joka kiinteytyi seistessään.

Vaihe B: Ras-(6-(2-(1-(tert.butoksikarbonyyli)piperidin-4-yyli)etoksi)-3,4-dihydro-2H-1-bentsopyran-2-yyli)etikkahapon valmistus, jota välituotetta esittää kaava (271):



(271)

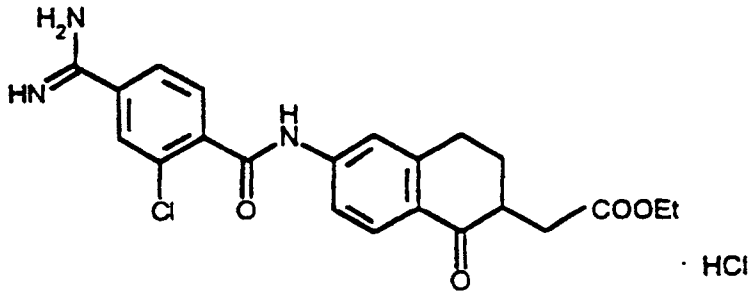
Liuokseen, jossa oli 1,5 g (3,35 mmol) esteriä edellisestä vaiheesta 100 ml:ssa etanolia, lisättiin 6,8 ml 2N natriumhydroksidin vesiliuosta, ja seosta sekoitettiin yön yli huoneenlämmössä. Sen pH säädettiin arvoon 5 laimennetulla etikkahapolla ja konsentroitiin alipaineessa. Otsikon happo saatiin kromatografioimalla silikageelillä käyttäen dikloorimetaania ja lisäämällä sen jälkeen korkeintaan 3% etanolia.
Saanto: 0,54 g (38%) beigenväristä öljyä.

Vaihe C: Ras-(3,4-dihydro-6-(2-(piperidin-4-yyli)etoksi)-2H-1-bentsopyran-2-yyli)etikkahappotrifluoriasetaatinvalmistus

117 mg:aa (0,28 mmol) suojattua piperidiiniä vaiheesta B sekoitettiin 2,3 ml:ssa trifluorietikkahappoa huoneenlämmössä 30 minuuttia, ja se konsentroitiin kuiviin vakuumissa, jolloin jäi puhdas otsikon yhdiste.
Saanto: 115 mg (95%) ruskeata hartsia.

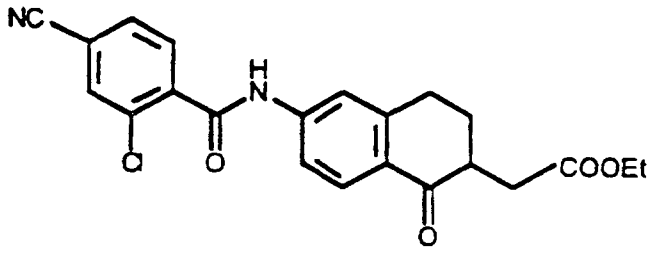
Esimerkki 62

Etyyli-ras-(6-(N-(4-aminoiminometyyli-2-klooribentsoyyli)amino-1-okso-1,2,3,4-tetrahydronaftalen-2-yyli)asetaattihydrokloridin valmistus, jota yhdistettä esittää kaava (278):



(278)

Vaihe A: Etyyli-ras-(6-(N-(2-kloori-4-syaanibentsoyyli)amino)-1-okso-1,2,3,4-tetrahydronaftalen-2-yyli)asetaatin valmistus, jota välituotetta esittää kaava (280):



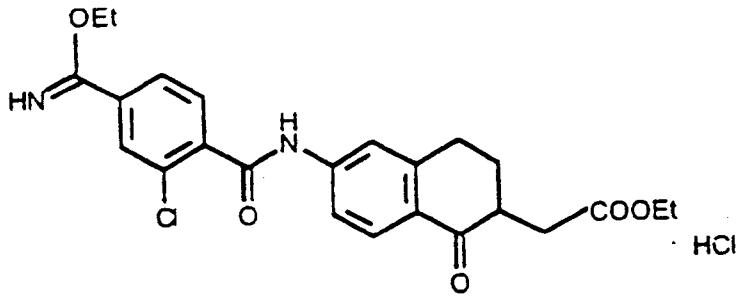
(280)

5,7 g (31,4 mmol) 2-kloori-4-syaanibentsoehappoa, joka oli valmistettu hapettamalla 3-kloori-4-metyylibentsonitriiliä (Chem. Ber. 1936, 69, 537:n mukaan, joka julkaisu on liitetty tähän viitteeksi), liuotettiin 300 ml:aan tolueenia, ja

lisättiin 10,25 g (86,2 mmol) tionyylikloridia. Kun oli kuumennettu 4 tuntia palautusjäähdytyksessä lisättiin sama määrä tionyylikloridia ja kuumennusta jatkettiin yön yli. Liuotin poistettiin alipaineessa, jäännös liuotettiin 100 ml:aan tolueenia, ja konsentroitiin jälleen vakuumissa, jolloin jäi epäpuhdas happokloridi keltaisena öljynä.
Saanto: 4,1 g (65%)

Liuos, jossa oli 0,98 g (3,96 mmol) tetralonia 98 ja 3,3 ml kuivaa pyridiiniä 33 ml:ssa kuivaa THF, jäähdytettiin jäillä ja lisättiin pisaroittain liuos, jossa oli 1,0 g (5,0 mmol) epäpuhdasta 2-kloori-4-syaanibentsoyylikloridia 33 ml:ssa kuivaa THF:ää. Seos lämmitettiin hitaasti huoneenlämpöön, sekoitettiin yön yli ja kaadettiin jääkylmään veteen. Seos uutettiin etyyliasetaatilla, ja orgaaninen kerros pestiin kyllästetyllä natriumbikarbonaatin vesiliuoksella ja suolaliuoksella peräkkäin, ja kuivattiin natriumsulfaatilla. Tuote konsentroitiin alipaineessa, ja jäännöstä sekoitettiin heksaanin kanssa, jolloin saatiin kiteinen nitriili (280), joka suodatettiin ja kuivattiin vakuumissa 50°C:ssa.
Saanto: 1,5 g (92%) beigenväristä kiteistä kiinteää ainetta, s.p. 173-175°C

Vaihe B: Etyyli-ras-(6-(N-(2-kloori-4-(etoksikarbonimidoyyli)bentsoyyli)amino)-1-okso-1,2,3,4-tetrahydronaftalen-2-yyli)asetaattihydrokloridin valmistus, jota välituotetta esittää kaava (281):



(281)

1,35 g (3,3 mmol) nitriiliä vaiheesta A lietettiin 50 ml:aan etanolia, ja seoksen lämpötila pidettiin 5°C:n alapuolella, kun sitä sekoitettiin ja kyllästettiin vetykloridilla (noin 6 tuntia). Kun seosta oli seisotettu yön yli, sen läpi vietiin vetyvirta vielä 3 tunnin ajan. Se konsentroitiin kuiviin alipaineessa, ja jäännöstä sekoitettiin heksaanin kanssa, jolloin saatiin kiteinen otsikon yhdiste, joka suodatettiin ja kuivattiin vakuumissa.

Saanto: 1,3 g (80%) beigenväristä kiteistä kiinteää ainetta, s.p. 234-235°C

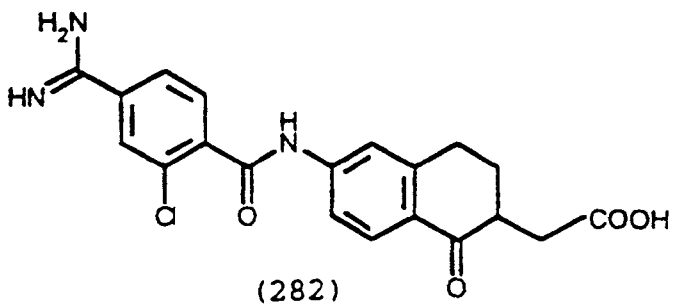
Vaihe C: Etyyli-ras-(6-(N-(4-aminoiminometyyli-2-klooribentsoyyli)amino)-1-okso-1,2,3,4-tetrahydronaftalen-2-yyli)asetaattihydrokloridin valmistus

1,2 g (2,43 mmol) yhdistettä edellisestä vaiheesta lisättiin 50 ml:aan jäähdytettyä kyllästettyä ammoniakin liuosta etanolissa. Kun oli sekoitettu huoneenlämmössä yön yli, lisättiin vielä 20 ml etanoliliuosta ja sekoittamista jatkettiin sama aika. Kiinteät aineet poistettiin suodattamalla ja suodos konsentroitiin alipaineessa. Jäännöstä sekoitettiin heksaanin kanssa, jolloin saatiin epäpuhdas kiteinen otsikon yhdiste, joka puhdistettiin kromatografioimalla silikageelillä käyttäen kloroformi/metanolia 8:1.

Saanto: 0,2 g (18%) beigenväristä kiteistä jauhetta, s.p. 225-226°C

Esimerkki 63

Ras-(6-(N-(4-aminoiminometyyli-2-klooribentsoyyli)amino)-1-okso-1,2,3,4-tetrahydronaftalen-2-yyli)etikkahapon valmistus, jota yhdistettä esittää kaava (282):



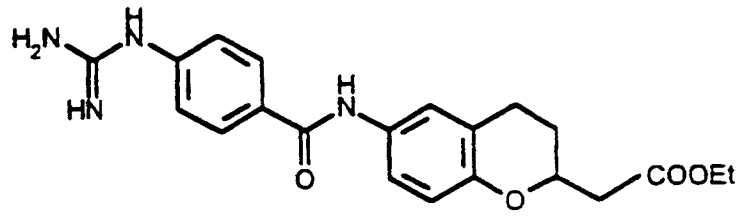
(282)

0,2 g (0,43 mmol) esteriä esimerkistä 62 seoksessa, jossa oli 5 ml etanolia ja 0,7 ml 2N natriumhydroksidin vesiliuosta, sekoitettiin huoneenlämmössä yön yli. Reaktioseos säädettiin pH-arvoon 4 2N etikkahapolla, ja sakka suodatettiin imulla, pestiin vedellä ja asetonilla peräkkäin ja kuivattiin vakuumissa.

Saanto: 0,13 g (75%) valkoista jauhetta, s.p. 240-242°C (haj.)

Esimerkki 64

Etyyli-ras-(6-(N-(4-((aminoiminometyyli)amino)bentsoyyli)-amino)-3,4-dihydro-2H-1-bentsopyran-2-yyli)asetaatinvalmistus, jota esittää kaava (283):



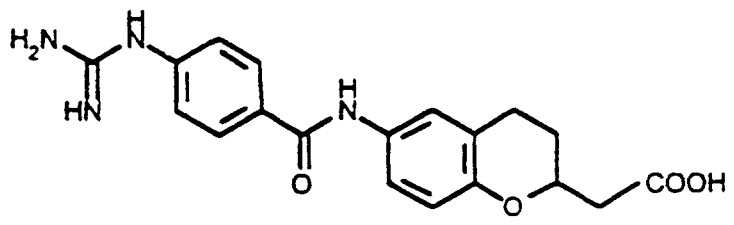
(283)

4-Guanidiinibentsohappohydrokloridi valmistettiin 4-aminobentsoehaposta kirjallisuuden menetelmän mukaan (Recl. Trav. Chim. Pays-Bas 1953, 72, 643, joka on liitetty tähän viitteeksi). Sitä kuumennettiin tionyylikloridissa yksi tunti ja sen jälkeen konsentroitiin kuiviin, jolloin saatiin epäpuhdas bentsoyylikloridihydrokloridi. 0,62 g (1,85 mmol) yhdistettä esimerkistä 47, vaihe D, sekoitettiin 1 tunti huoneenlämmössä 2 ml:ssa trifluorietikkahappoa, ja seos konsentroitiin kuiviin vakuumissa. Seosta käsiteltiin kyllästetyllä natriumbikarbonaatin vesiliuoksella ja uutettiin etyyliasetaatilla. Orgaaninen kerros kuivattiin natriumsulfaatilla ja konsentroitiin alipaineessa, ja öljymäinen jäännös liuotettiin 20 ml:aan kuivaa pyridiiniä, jonka jälkeen lisättiin 0,44 g (1,88 mmol) epäpuhdasta 4-guanidiinibentsoyylikloridihydrokloridia. Kun oli sekoitettu huoneenlämmössä yön yli, seos

kaadettiin 100 ml:aan vettä, jolloin muodostui sakka, joka kerättiin suodattamalla, pestiin vedellä ja kuivattiin vakuumissa. Otsikon yhdiste puhdistettiin kromatografioimalla silikageelillä käyttäen etanolin ja konsentroidun ammoniakin vesiliuoksen seosta 85:15.
Saanto: 0,15 g (20%) ruskeata amorfista kiinteätä ainetta

Esimerkki 65

Ras-(6-(N-(4-((aminoiminometyyli)amino)bentsoyyli)amino)-3,4-dihydro-2H-1-bentsopyran-2-yyli)etikkahapon valmistus, jota yhdistettä esittää kaava (284):



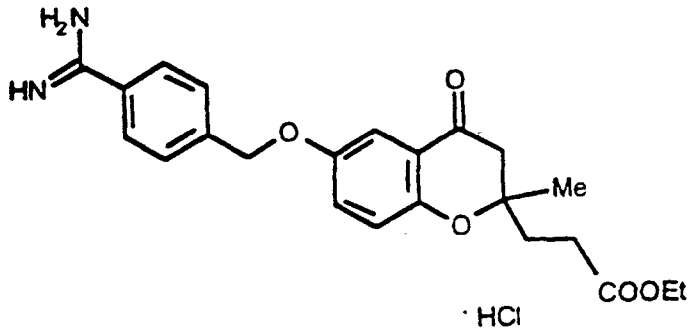
(284)

0,08 g (0,2 mmol) esteriä esimerkistä 64 liuotettiin 30 ml:aan etanolia, jonka jälkeen lisättiin 0,4 ml 2N natriumhydroksidin vesiliuosta. Seosta sekoitettiin huoneenlämmössä kaksi päivää, ja seos konsentroitiin kuiviin alipaineessa. Jäännös liuotettiin veteen, ja liuos neutraloitiin etikkahapolla, jolloin otsikon yhdiste saostui. Se suodatettiin imulla, pestiin vedellä ja kuivattiin vakuumissa.
Saanto: 0,045 g (61%) beigenväristä kiteistä kiinteää ainetta, s.p. 258-260°C

Esimerkki 66

[BL-43]

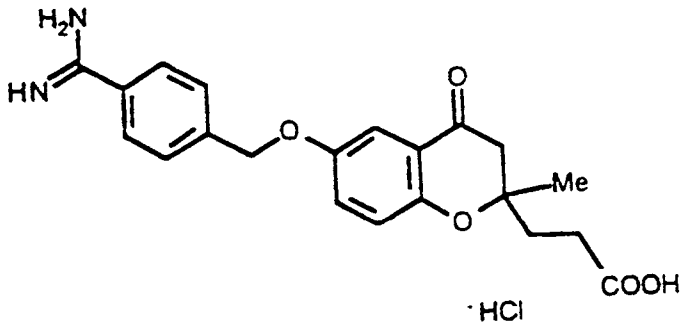
Etyyli-ras-3-(6-(4-(aminoiminometyyli)fenyylimetoksi)-3,4-dihydro-2-metyyli-4-okso-2H-1-bentsopyran-2-yyli)propanoaattihydrokloridi, jota esittää kaava (299):



(299)

Esimerkki 67

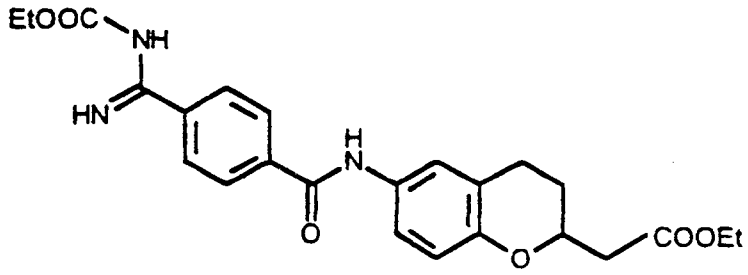
Ras-3-(6-(4-(aminoiminometyyli)fenyylimetoksi)-3,4-dihydro-2-metyyli-4-okso-2H-1-bentsopyran-2-yyli)propaanihappohydrokloridi, jota esittää kaava (300):



(300)

Esimerkki 68

Etyyli-ras-(3,4-dihydro-6-(N-(4-((etoksikarbonyyliamino)-iminometyyli)bentsoyyli)amino)-2H-1-bentsopyran-2-yyli)asetaatin valmistus, jota yhdistettä esittää kaava (303):

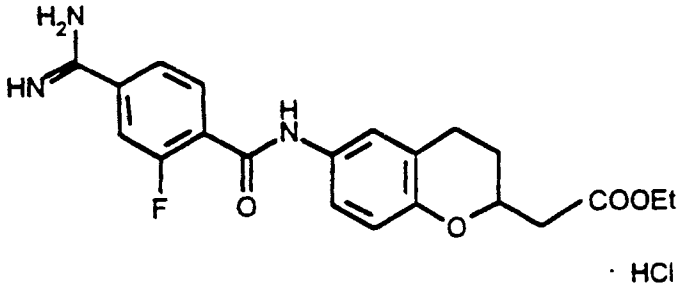


(303)

418 mg (1 mmol) bentsopyraania esimerkistä 47, 0,3 ml trietyyliamiinia ja 20 mg 4-dimetyyliaminopyridiiniä liuotettiin 20 ml:aan kuivaa dikloorimetaania, ja liuos jäähdytettiin lämpötilaan -20°C. 119 mg (1,1 mmol) etyylikloroformaattia 2 ml:ssa kuivaa dikloorimetaania lisättiin pisaroittain tässä lämpötilassa, ja 30 minuutin kuluttua se lämmitettiin huoneenlämpöön ja sekoitettiin vielä 2 tuntia. Seos kaadettiin jääkylmään veteen, ja orgaaninen kerros kuivattiin natriumsulfaatilla ja konsentroitiin alipaineessa. Jäljelle jäänyttä kiteistä otsikon yhdistettä sekoitettiin eetterin kanssa, suodatettiin ja kuivattiin vakuumissa.
Saanto: 360 mg (79%) vaaleankeltaista kiinteätä ainetta, s.p. 163-165°C

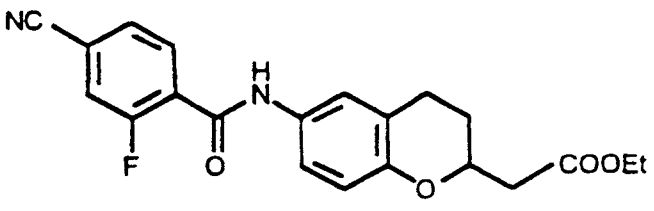
Esimerkki 69

Etyyli-ras-(6-(N-(4-(aminoiminometyyli)-2-fluoribentsoyyli)-amino)3,4-dihydro-2H-1-bentsopyran-2-yyli)asetaattihydrokloridin valmistus, jota yhdistettä esittää kaava (304):



(304)

Vaihe A: Etyyli-ras-(6-(N-(4-syaani-2-fluoribentsoyyli)amino)-3,4-dihydro-2H-1-bentsopyran-2-yyli)asetaatinvalmistus, jota välituotetta esittää kaava (307):



(307)

5,0 g (30,3 mmol) happoa 119 kuumennettiin 1 tunti palautusjäähdytyksessä 50 ml:ssa tionyylikloridia, joka sisälsi 1 tipan DMF. Reaktioseos konsentroitiin alipaineessa, ja epäpuhdas happokloridi liuotettiin 130 ml:aan kuivaa THF. Tämä liuos lisättiin pisaroittain 0°C:ssa epäpuhtaaseen etyyli-(6-amino-3,4-dihydro-2H-1-bentsopyran-2-yyli)asetaattiin 200 ml:ssa kuivaa THF ja 20 ml:ssa kuivaa pyridiiniä, joka oli saatu esimerkin 47, vaihe E, mukaan 10,0 g:sta (29,8 mmol) suojattua johdannaista 20 ml:n kanssa trifluorietikkahappoa. Kun seosta oli sekoitettu huoneenlämmössä yön yli, se kaadettiin jääkylmään veteen, joka sisälsi natriumbikarbonaattia. Otsikon nitriilin sakka suodatettiin imulla, kuumennettiin joitakin minuutteja etanolissa, suodatettiin jälleen jäähdytyksen jälkeen, ja kiteet pestiin heksaanilla ja kuivattiin vakuumissa.

Saanto: 8,6 g (75%) beigenväristä amorfista kiinteätä ainetta, s.p. 154-155°C.

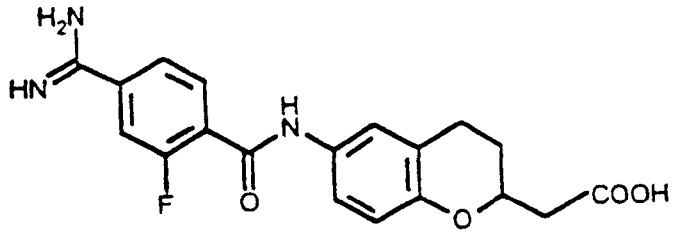
Vaihe B: Etyyli-ras-(6-(N-(4-(aminoiminometyyli)-2-fluoribentsoyyli)amino)-3,4-dihydro-2H-1-bentsopyran-2-yyli)asetaattihydrokloridin valmistus

4,5 g (11,8 mmol) nitriiliä edellisestä vaiheesta 150 ml:ssa kuivaa etanolia jäähdytettiin 0°C:een ja kyllästettiin kaasumaisella vetykloridilla. Kun oli sekoitettu yön yli huoneenlämmössä, se konsentroitiin alipaineessa. Kiteinen jäännös käsiteltiin 150 ml:lla kyllästettyä ammoniakin etanoliliuosta ja sekoitettiin jälleen yön yli. Epäpuhdas otsikon yhdiste saatiin vakuumissa konsentroinnin jälkeen, uudelleenkiteytettiin etanolista ja sen jälkeen kiteytettiin etanoli/vesi/eetteri-seoksesta.

Saanto: 3,0 g (58%) vaaleankeltaista jauhetta, s.p. 198-200°C

Esimerkki 70

Ras-(6-(N-(4-(aminoiminometyyli)-2-fluoribentsoyyli)amino-3,4-dihydro-2H-1-bentsopyran-2-yyli)etikkahapon valmistus, jota yhdistettä esittää kaava (308):



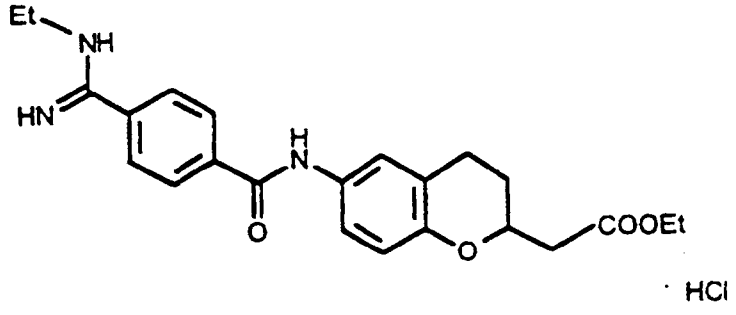
(308)

1,2 g (2,75 mmol) esteriä esimerkistä 69 sekoitettiin yön yli huoneenlämmössä seoksessa, jossa oli 20 ml etanolia ja 5 ml 2N natriumhydroksidin vesiliuosta. Seoksen pH säädettiin arvoon 4 2N etikkahapolla, ja otsikon yhdisteen sakka suodatettiin imulla, pestiin peräkkäin vedellä ja asetonilla, ja kuivattiin vakuumissa 50°C:ssa.

Saanto: 0,84 g (82%) vaaleankeltaista jauhetta, s.p. 250°C.

Esimerkki 71

Etyyli-ras-(3,4-dihydro-6-(N-(4-((etyyliamino)iminometyyli)-bentsoyyli)amino)-2H-1-bentsopyran-2-yyli)asetaattihydrokloridin valmistus, jota yhdistettä esittää kaava (309):

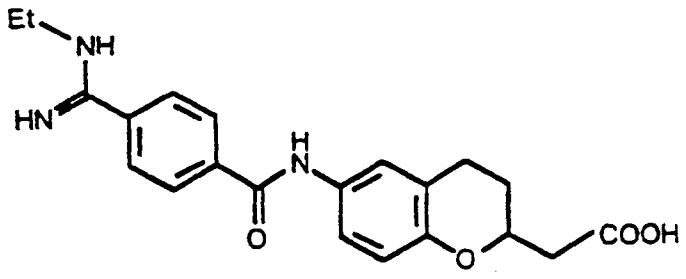


(309)

1,8 g (4,0 mmol) epäpuhdasta välituotetta esimerkistä 57, vaihe A, liuotettiin 50 ml:aan etanolia. Liuos jäähdytettiin jäillä, ja lisättiin 2 ml 50% etyyliamiinin etanoliliuosta. Sitä sekoitettiin yön yli huoneenlämmössä, ja liuotin poistettiin alipaineessa. Jäännöstä sekoitetiin pienen määrän kanssa etanolia, jolloin saatiin puhdas kiteinen otsikon yhdiste, joka suodatettiin ja kuivattiin vakuumissa.
Saanto: 1,6 g (89%) vaaleankeltaista jauhetta, s.p. 290-291°C

Esimerkki 72

Ras-(3,4-dihydro-(6-(N-(4-((etyyliamino)iminometyyli)bentsoyyli)amino)-2H-1-bentsopyran-2-yyli)etikkahapon valmistus, jota yhdistettä esittää kaava (310):

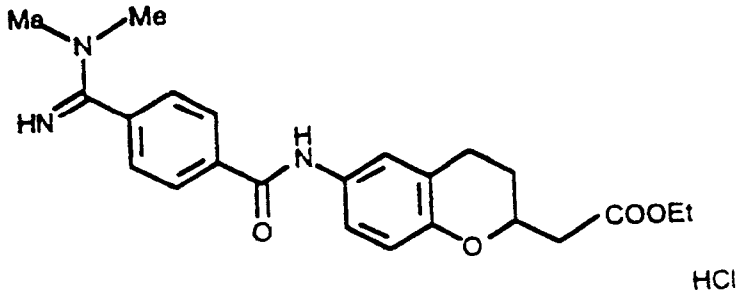


(310)

0,8 g (1,8 mmol) esteriä esimerkistä 71 lietettiin seokseen, jossa oli 16 ml etanolia, 2 ml 2N natriumhydroksidin vesiliuosta ja muutama tippa vettä. Sitä sekoitettiin yön yli huoneenlämmössä, jolloin suspensiosta tuli liuos, jonka pH säädettiin arvoon 5 2N etikkahapolla. Puhtaan otsikon yhdisteen sakka kerättiin suodattamalla, pestiin peräkkäin vedellä ja asetonilla, ja kuivattiin vakuumissa.
Saanto: 0,65 g (95%) keltaista jauhetta, s.p. 260-262°C (haj.)

Esimerkki 73

Etyyli-ras-(3,4-dihydro-6-(N-(4-((dimetyyliamino)iminometyyli)bentsoyyli)amino)-2H-1-bentsopyran-2-yyli)asetaattihydrokloridin valmistus, jota yhdistettä esittää kaava (311):

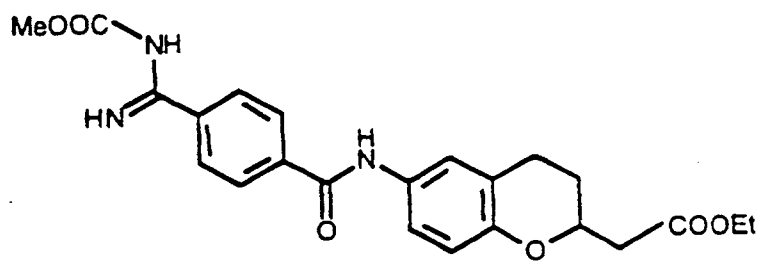


(311)

1,8 g (4,0 mmol) epäpuhdasta välituotetta esimerkistä 57, vaihe A, liuotettiin 50 ml:aan etanolia. Liuos jäähdytettiin jäillä ja lisättiin 2 ml 50% dimetyyliamiinin etanoliliuosta. Seosta sekoitettiin yön yli huoneenlämmössä, ja liuotin poistettiin alipaineessa. Jäännöstä sekoitettiin pienen määrän kanssa etanolia, jolloin saatiin puhdas kiteinen otsikon yhdiste, joka suodatettiin ja kuivattiin vakuumissa.
Saanto: 1,35 g (75%) valkoista jauhetta, s.p. 248°C.

Esimerkki 74

Etyyli-ras-(3,4-dihydro-6-(N-(4-((metoksikarbonyyliamino)-iminometyyli)bentsoyyli)amino)-2H-1-bentsopyran-2-yyliasetaatin valmistus, jota yhdistettä esittää kaava (312):



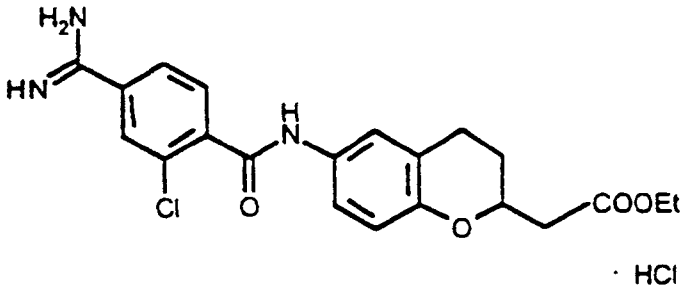
(312)

417 mg:aan (1,0 mmol) amidiinia esimerkistä 47, 0,3 ml:aan trietyyliamiinia, ja 20 mg:aan 4-dimetyyliaminopyridiiniä 40 ml:ssa dikloorimetaania lisättiin 0°C:ssa 104 mg (1,1 mmol) metyylikloroformaattia, ja seosta sekoitettiin yön yli huoneenlämmössä. Muodostui valkoinen sakka, joka kerättiin suodattamalla ja kromatografioitiin silikageelillä käyttäen dikloorimetaani/etanolia 9:1, jolloin saatiin puhdas otsikon karbamaatti.

Saanto: 0,21 g (48%) valkoista jauhetta, s.p. 204-206°C

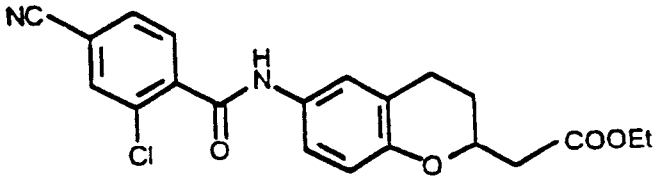
Esimerkki 75

Etyyli-ras-(6-(N-(4-(aminoiminometyyli)-2-klooribentsoyyli)-amino)-3,4-dihydro-2H-1-bentsopyran-2-yyli)asetaattihydrokloridin valmistus, jota yhdistettä esittää kaava (313):



(313)

Vaihe A: Etyyli-ras-(6-(N-(2-kloori-4-syaanibentsoyyli)amino)-3,4-dihydro-2H-1-bentsopyran-2-yyli)asetaatinvalmistus, jota välituotetta esittää kaava (314):



(314)

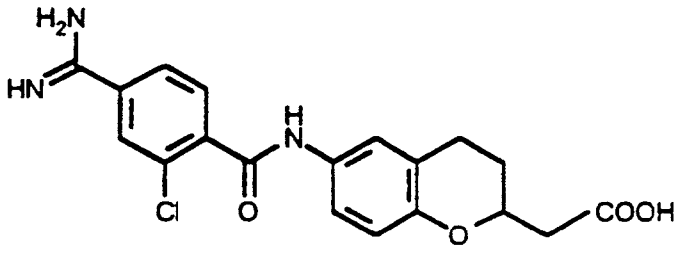
3,0 g (8,94 mmol) bentsopyraania esimerkistä 47, vaihe D, sekoitettiin 6 ml:n kanssa trifluorietikkahappoa 2 tuntia huoneenlämmössä. Seos käsiteltiin kyllästetyllä natriumbikarbonaatin vesiliuoksella ja uutettiin etyyliasetaatilla. Orgaaninen kerros kuivattiin natriumsulfaatilla, ja liuotin poistettiin vakuumissa, jolloin saatiin epäpuhdas suojaamaton aminobentsopyraani, joka liuotettiin seokseen, jossa oli 50 ml kuivaa THF ja 8 ml kuivaa pyridiiniä. 50 ml liuosta, jossa oli epäpuhdasta 2-kloori-4-syaanibentsoyylikloridia kuivassa THF:ssä, joka oli valmistettu 1,1 g:sta (6,1 mmol) 2-kloori-4-syaanibentsoehappoa (Chem. Ber. 1936, 69, 537, joka julkaisu on liitetty tähän viitteeksi) esimerkin 62, vaihe A mukaan, lisättiin pisaroittain 0°C:ssa. Kun oli sekoitettu yön yli huoneenlämmössä, seos kaadettiin jääkylmään veteen, joka sisälsi natriumbikarbonaattia. Se uutettiin etyyliasetaatilla, ja orgaaninen kerros pestiin peräkkäin Cu(II)sulfaatin vesiliuoksella ja suolaliuoksella, kuivattiin natriumsulfaatilla ja konsentroitiin alipaineessa. Nitriili (314) saatiin jäännöksestä kromatografioimalla silikageelillä käyttäen kloroformi/metanolia 96:4. Se kiteytettiin puhtaista fraktioista, kun oli sekoitettu pienen määrän kanssa etanolia.
Saanto: 1,1 g (46%) beigenvärisiä kiteitä, s.p. 152-154°C

Vaihe B: Etyyli-ras-(6-(N-(4-(aminoiminometyyli)-2-kloori-bentsoyyli)amino)-3,4-dihydro-2H-1-bentsopyran-2-yyli)asetaattihydrokloridin valmistus:

1,1 g (2,76 mmol) nitriiliä edellisestä vaiheesta liuotettiin 25 ml:aan etanolia ja liuos jäähdytettiin 0°C:een ja kyllästettiin kaasumaisella vetykloridilla. Sitä sekoitettiin yön yli huoneenlämmössä, jonka jälkeen konsentroitiin alipaineessa. Jäännös käsiteltiin 20 ml:lla kyllästettyä ammoniakin liuosta etanolissa, ja jälleen sekoitettiin yön yli. Kun liuotin oli poistettu vakuumissa, jäljelle jäänyt otsikon yhdiste uudelleenkiteytettiin etanoli/vesi/eetteristä.
Saanto: 0,9 g (72%) vaaleankeltaista jauhetta. s.p. 225-226°C

Esimerkki 76

Ras-(6-(N-(4-(aminoiminometyyli)-2-klooribentsoyyli)amino)-3,4-dihydro-2H-1-bentsopyran-2-yyli)etikkahapon valmistus, jota yhdistettä esittää kaava (314):

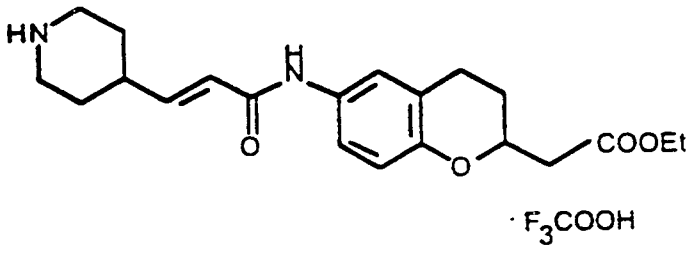


(314)

0,3 g (0,66 mmol) esteriä esimerkistä 75 sekoitettiin yön yli huoneenlämmössä seoksen kanssa, jossa oli 5 ml etanolia ja 0,5 ml 2N natriumhydroksidin vesiliuosta. Seoksen pH säädettiin arvoon 5 2N etikkahapolla. Otsikon yhdisteen sakka suodatettiin imulla, pestiin peräkkäin vedellä ja asetonilla, ja kuivattiin vakuumissa.
Saanto: 0,19 g (74%) valkoista jauhetta, s.p. 269-270°C (haj.)

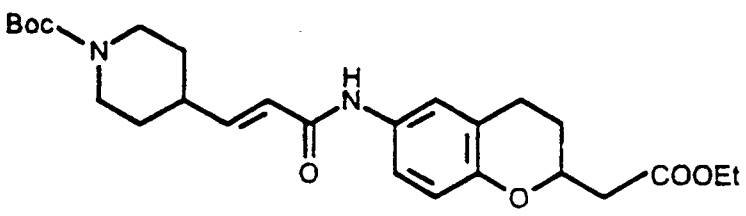
Esimerkki 77

Etyyli-ras-(3,4-dihydro-6-(N-(3-(piperidin-4-yyli)propenoyyli)amino)-2H-1-bentsopyran-2-yyli)asetaattitrifluoriasetaatin valmistus, jota yhdistettä esittää kaava (327):



(327)

Vaihe A: Etyyli-ras-(6-(N-(3-(1-(tert.butoksikarbonyyli)piperidin-4-yyli)propenoyyli)amino)-3,4-dihydro-2H-1-bentsopyran-2-yyli)asetaatin valmistus, jota välituotetta esittää kaava (329):



(329)

0,85 g (3,33 mmol) happoa 386 liuotettiin seokseen, jossa oli 23 ml kuivaa dikloorimetaania ja 0,26 ml kuivaa DMF. Liuosta pidettiin lämpötilassa -10°C:n ja 0°C:n välillä samalla, kun lisättiin 0,46 g (3,6 mmol) oksalyylikloridia. Kun oli sekoitettu 40 minuuttia tässä lämpötilassa, seos lisättiin pisaroittain liuokseen, jossa oli 0,5 ml trietyyliamiinia ja epäpuhdasta etyyli-(6-amino-3,4-dihydro-2H-1-bentsopyran-2-yyli)asetaattia (valmistettu trifluorietikkahapolla 1,5 g:sta (4,5 mmol) Boc-suojattua amiidia, kuten esimerkissä 47 kuvattiin) 35 ml:ssa dikloorimetaania. Kun oli sekoitettu 90 minuuttia tässä lämpötilassa, seos kaadettiin jääkylmään veteen, ja vesikerros uutettiin dikloorimetaanilla. Yhdistetyt orgaaniset kerrokset pestiin vedellä, kuivattiin natriumsulfaatilla ja konsentroitiin alipaineessa. Otsikon yhdiste puhdistettiin kromatografialla silikageelillä dikloorimetaani/etanolilla 80:1.
Saanto: 0,81 g (51%) öljyä.

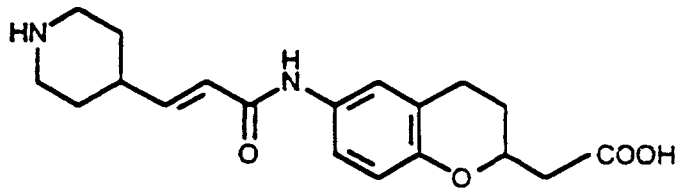
Vaihe B: Etyyli-ras-(3,4-dihydro-6-(N-(3-(piperidin-4-yyli)-propenoyyli)amino)-2H-1-bentsopyran-2-yyli)asetaattitrifluoriasetaatin valmistus

0,81 g:aa (1,71 mmol) suojattua piperidiiniä edellisestä vaiheesta sekoitettiin 2 tuntia huoneenlämmössä 6 ml:ssa trifluorietikkahappoa. Se kaadettiin jääkylmään veteen, pH

säädettiin arvoon 7 natriumbikarbonaatilla, ja uutettiin dikloorimetaanilla. Orgaaninen kerros kuivattiin natriumsulfaatilla ja konsentroitiin alipaineessa, ja jäännöstä sekoitettiin heksaanin ja eetterin seoksen kanssa, jolloin saatiin kiteinen otsikon yhdiste, joka kerättiin suodattamalla, ja kuivattiin 50°C:ssa vakuumissa.
Saanto: 0,18 g (22%) punertavia kiteitä, s.p. 72-73°C

Esimerkki 78

Ras-(3,4-dihydro-6-(N-(3-(piperidin-4-yyli)propenoyyli)amino)-2H-1-bentsopyran-2-yyli)etikkahapon valmistus, jota yhdistettä esittää kaava (330):

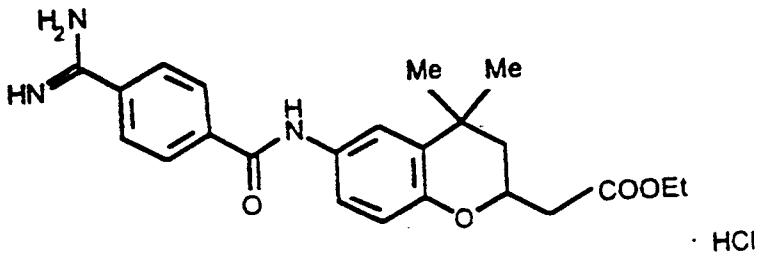


(330)

0,1 g (0,2 mmol) esteriä esimerkistä 77 sekoitettiin yön yli huoneenlämmössä seoksessa, jossa oli 2,5 ml etanolia ja 0,35 ml 2N natriumhydroksidin vesiliuosta. Reaktioseos jäähdytettiin jäillä ja pH säädettiin arvoon 5,5 2N etikkahapolla. Otsikon hapon sakka suodatettiin imulla, pestiin pienellä määrällä kylmää vettä ja kuivattiin 50°C:ssa vakuumissa.
Saanto: 42 mg (59%) beigenvärisiä kiteitä, s.p. 175-178°C

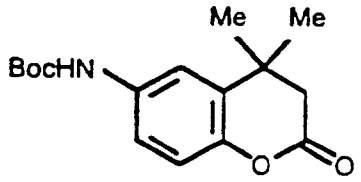
Esimerkki 79

Etyyli-ras-(6-(N-(4-(aminoiminometyyli)bentsoyyli)amino)-3,4-dihydro-4,4-dimetyyli-2H-1-bentsopyran-2-yyli)asetaattihydrokloridin valmistus, jota yhdistettä esittää kaava (331):



(331)

Vaihe A: Tert.butyyli-(3,4-dihydro-4,4-dimetyyli-2-okso-2H-1-bentsopyran-6-yyli)karbamaatin valmistus, jota välituotetta esittää kaava (332):

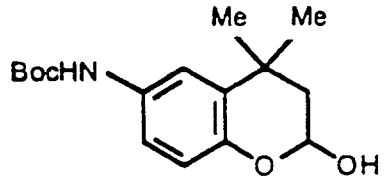


(332)

Suspensioon, jossa oli 1,5 g 10% Pd-C 300 ml:ssa etanolia, lisättiin argonilmakehässä 29,2 g (132,0 mmol) 3,4-dihydro-4,4-dimetyyli-6-nitro-2-okso-2H-1-bentsopyraania (valmistettu nitraamalla 3,4-dihydro-4,4-dimetyyli-2-okso-2H-1-bentsopyraania J. Am. Chem. Soc. 1970, 92, 4377:n mukaan, joka julkaisu on liitetty tähän viitteeksi) ja 21,4 g (339,4 mmol) ammoniumformiaattia. Lämpötila nousi noin 1 tunnissa 50°C:een ja kaasua alkoi kehittyä, ja sitä kuumennettiin vielä 3 tuntia 80°C:ssa. Katalyytti suodatettiin Celiten läpi, joka pestiin 500 ml:lla kuumaa etanolia. Yhdistetyt suodokset konsentroitiin alipaineessa 100 ml:n tilavuuteen, ja muodostunut sakka suodatettiin imulla. Toinen erä epäpuhdasta 6-amino-3,4-dihydro-4,4-dimetyyli-2-okso-2H-1-bentsopyraania saatiin edelleen konsentroimalla. Molemmat erät yhdistettiin ja liuotettiin 80 ml:aan THF, ja sen jälkeen lisättiin 80 ml vettä, 25,3 g (183 mmol) kaliumkarbonaattia ja 29,2 g (133,8 mmol) Boc_2O. 8 tunnin huoneenlämmössä sekoittamisen jälkeen lisättiin vielä 2,9 g Boc_2O ja 2,5 g kaliumkarbonaattia, ja

sekoittamista jatkettiin yön yli. Seos kaadettiin 300 ml:aan vettä ja uutettiin etyyliasetaatilla, ja orgaaninen kerros kuivattiin natriumsulfaatilla ja konsentroitiin alipaineessa. Ensimmäinen erä otsikon yhdistettä kiteytyi öljyisestä jäännöksestä di-isopropyylieetterillä. Lisämäärä saatiin konsentroidusta emoliuoksesta kromatografioimalla silikageelillä tolueenilla ja kiteyttämällä öljyiset fraktiot di-isopropyylieetterillä.
Kokonaissaanto: 31,6 g (82%) värittömiä kiteitä, s.p. 106-108°C.

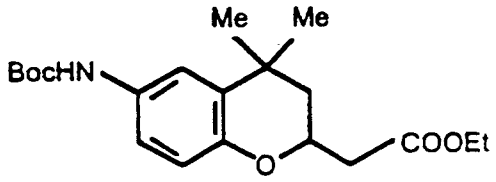
Vaihe B: Tert.butyyli-ras-(3,4-dihydro-4,4-dimetyyli-2-hydroksi-2H-1-bentsopyran-6-yyli)karbamaatin valmistus, jota välituotetta esittää kaava (333):



(333)

31,6 g (108,5 mmol) bentsopyraania edellisestä vaiheesta liuotettiin 450 ml:aan kuivaa THF ja jäähdytettiin -70°C:een argonilmakehässä. Tässä lämpötilassa lisättiin pisaroittain 133 ml 25% DIBAH-liuosta tolueenissa tunnin kuluessa, ja seosta sekoitettiin vielä 2 tuntia. Se pysäytettiin varovasti 35 ml:lla metanolia ja lämmitettiin huoneenlämpöön, ja seos kaadettiin 1000 ml:aan kyllästettyä ammoniumkloridin vesiliuosta. Kun oli voimakkaasti sekoitettu, ylempi orgaaninen kerros kiinteytyi geeliksi, joka erotettiin ja sekoitettiin 1000 ml:n kanssa etyyliasetaattia. Sitten se suodatettiin Celiten läpi ja pestiin 500 ml:lla etyyliasetattia. Yhdistetyt suodokset kuivattiin natriumsulfaatilla ja konsentroitiin vakuumissa, jolloin saatiin ruskea hartsi, josta puhdas otsikon asetaali saatiin kromatografialla silikageelillä käyttäen tolueeni/asetonia 95:5.
Saanto: 25,9 g (81%) keltaista hartsia

Vaihe C: Etyyli-ras-(6-(N-tert.butoksikarbonyyliamino)-3,4-dihydro-4,4-dimetyyli-2H-1-bentsopyran-2-yyli)asetaatti, jota välituotetta esittää kaava (334):

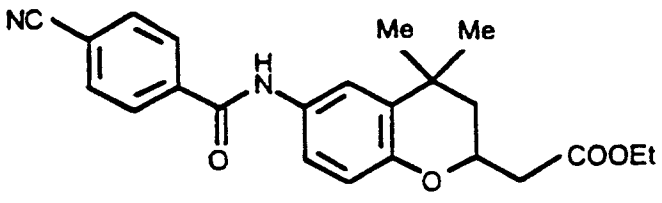


(334)

Liuokseen, jossa oli 25,9 g (88,3 mmol) yhdistettä vaiheesta B 150 ml:ssa tolueenia, lisättiin 32,4 g (93,0 mmol) etoksikarbonyylimetyleenitrifenyylifosforaania ja sen jälkeen 0,6 g (15 mmol) 60% natriumhydridiä pienissä erissä. Seosta kuumennettiin 120°C:ssa 3 tuntia, jäähdytettiin huoneenlämpöön, ja kiinteät aineet poistettiin suodattamalla. Suodos konsentroitiin alipaineessa, ja yhdiste (334) saatiin kromatografialla silikageelillä käyttäen heksaani/etyyliasetaattia 4:1-1:1.

Saanto: 6,9 g (22%) värittömiä kiteitä, s.p. 116-119°C

Vaihe D: Etyyli-ras-(6-(N-(4-syaanibentsoyyli)amino)-3,4-dihydro-4,4-dimetyyli-2H-1-bentsopyran-2-yyli)asetaatin valmistus, jota välituotetta esittää kaava (335):



(335)

2,18 g:sta (6,0 mmol) edellisen vaiheen yhdistettä poistettiin suojaus sekoittamalla 10 ml:ssa trifluorietikkahappoa, kuten esimerkin 47 vaiheessa E kuvattiin, ja ruskea öljy, joka oli epäpuhdasta 6-aminobentsopyraania, liuotettiin 40 ml:aan kuivaa pyridiiniä. Kun oli lisätty 0,99 g (6,0 mmol)

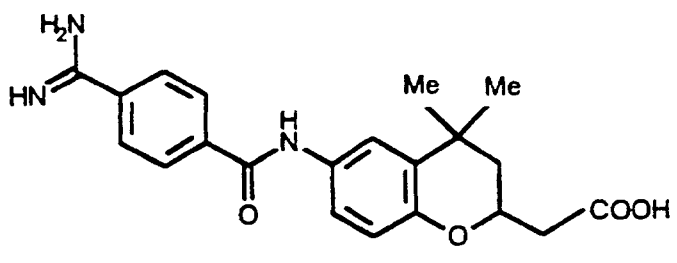
4-syaanibentsoyylikloridia, seosta sekoitettiin huoneenlämmössä yön yli. Se konsentroitiin kuiviin vakuumissa ja liuotettiin kolme kertaa tolueeniin, ja sen jälkeen konsentroitiin alipaineessa, jolloin jäljellä oleva pyridiini saatiin poistettua. Otsikon nitriili kiteytyi ruskeasta jäännöksestä sekoitettaessa pienen määrän kanssa etanolia. Se suodatettiin imulla, pestiin kylmällä etanolilla ja kuivattiin vakuumissa. Saanto: 1,7 g (72%) valkoista jauhetta, s.p. 163-165°C

Vaihe E: Etyyli-ras-(6-(N-(4-(aminoiminometyyli)bentsoyyli)-amino)-3,4-dihydro-4,4-dimetyyli-2H-1-bentsopyran-2-yyli)-asetaattihydrokloridin valmistus

Suspensio, jossa oli 1,7 g (4,33 mmol) vaiheen D nitriiliä 100 ml:ssa kuivaa etanolia, jäähdytettiin jäillä ja kyllästettiin kaasumaisella vetykloridilla. Kun sitä seisotettu huoneenlämmössä yön yli, se konsentroitiin kuiviin alipaineessa, ja jäännös liuotettiin 50 ml:aan 10% ammoniakin etanoliliuosta. Seosta sekoitettiin huoneenlämmössä kolme päivää, kunnes reaktio oli täysin tapahtunut. Liuotin poistettiin vakuumissa, ja hartsimainen jäännös liuotettiin tolueeni/asetoniin 7:3. Ensimmäinen erä otsikon amidiinista kiteytyi liuoksesta, ja toinen erä saatiin kromatografialla silikageelillä käyttäen samaa liuotinseosta.
Kokonaissaanto: 1,6 g (83%) keltaista kiteistä kiinteää ainetta, s.p. 122-124°C.

Esimerkki 80

Ras-(6-(N-(4-(aminoiminometyyli)bentsoyyli)amino)-3,4-dihydro-4,4-dimetyyli-2H-1-bentsopyran-2-yyli)etikkahapon valmistus, jota yhdistettä esittää kaava (336):



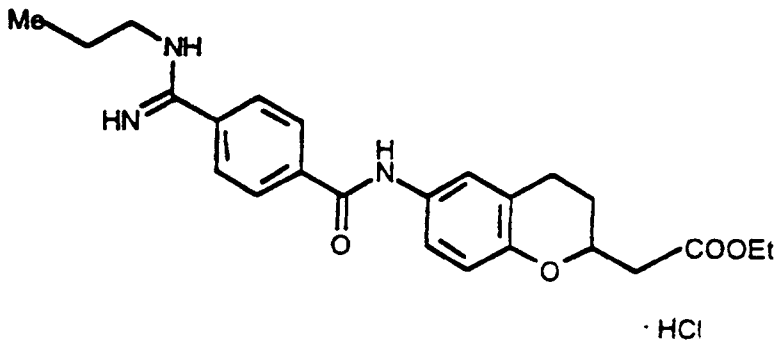
(336)

0,3 g (0,67 mmol) esimerkin 79 esteriä lietettiin 10 ml:aan etanolia, jonka jälkeen lisättiin 1 ml 2N natriumhydroksidin vesiliuosta. Sekoitettiin huoneenlämmössä 4 tuntia. Seos suodatettiin, suodos konsentroitiin kuiviin alipaineessa, ja jäännös liuotettiin veteen. Sitten se neutraloitiin laimealla etikkahapolla, ja yhdisteen (336) sakka suodatettiin imulla, pestiin huolellisesti vedellä ja kuivattiin vakuumissa lämpötilassa 50°C.

Saanto: 0,2 g (78%) keltaista kiteistä kiinteää ainetta, s.p. 248-250°C

Esimerkki 81

Etyyli-ras-(3,4-dihydro-6-(N-(4-((propyyliamino)iminometyyli)bentsoyyli)amino)-2H-1-bentsopyran-2-yyli)asetaattihydrokloridin valmistus, jota yhdistettä esittää kaava (337):



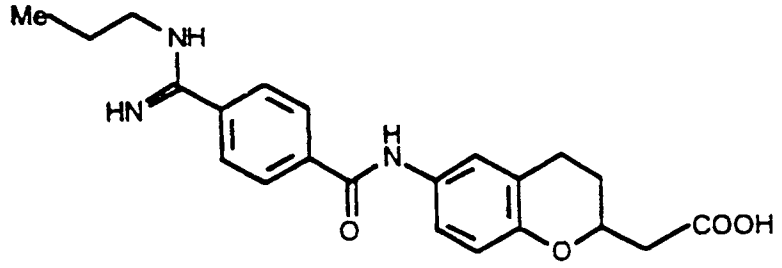
(337)

Liuokseen, jossa oli 0,8 g (1,8 mmol) epäpuhdasta välituotetta esimerkistä 57, vaihe A, 20 ml:ssa etanolia, lisättiin 0°C:ssa 0,3 ml n-propyyliamiinia. Seosta sekoitettiin yön yli huoneenlämmössä ja konsentroitiin alipaineessa. Jäännös käsiteltiin etanolilla ja eetterillä, jolloin saatiin puhdas kiteinen otsikon yhdiste, joka kerättiin suodattamalla ja kuivattiin vakuumissa.

Saanto: 0,63 g (76%) valkoista jauhetta, s.p. 271-273°C

Esimerkki 82

Ras-(3,4-dihydro-6-(N-(4-((propyyliamino)iminometyyli)bentsoyyli)amino)-2H-1-bentsopyran-2-yyli)etikkahaponvalmistus, jota yhdistettä esittää kaava (338):



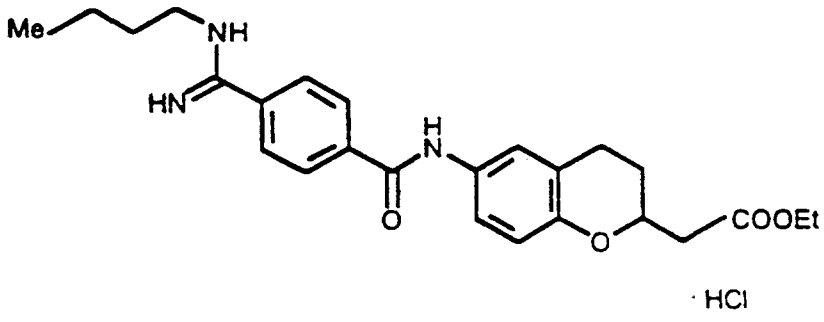
(338)

0,25 g (0,54 mmol) esimerkin 81 esteriä sekoitettiin huoneenlämmössä yön yli 5 ml:n kanssa etanolia ja 0,7 ml:n kanssa 2N natriumhydroksidin vesiliuosta. Seoksen pH säädettiin arvoon 4 2N etikkahapolla, ja hapon (338) sakka suodatettiin imulla, pestiin peräkkäin vedellä ja asetonilla, ja kuivattiin vakuumissa.

Saanto: 0,16 g (74%) vaaleankeltaista jauhetta, s.p. 241-242°C (haj.)

Esimerkki 83

Etyyli-ras-(6-(N-(4-((butyyliamino)iminometyyli)bentsoyyli)-amino)-3,4-dihydro-2H-1-bentsopyran-2-yyli)asetaattihydrokloridin valmistus, jota yhdistettä esittää kaava (339):

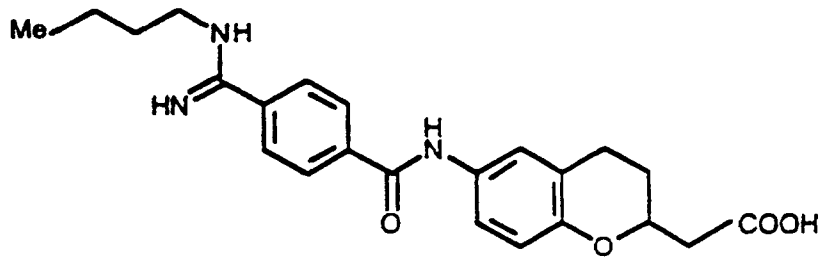


(339)

Yhdiste valmistettiin 0,8 g:sta (1,8 mmol) epäpuhdasta esimerkin 57, vaiheen A välituotetta ja 0,3 ml:sta n-butyyliamiinia esimerkissä 81 kuvatulla tavalla.
Saanto: 0,6 g (71%) vaaleankeltaista jauhetta, s.p. 265-267°C

Esimerkki 84

Ras-(6-(N-(4-((butyyliamino)iminometyyli)bentsoyyli)amino)-3,4-dihydro-2H-1-bentsopyran-2-yyli)etikkahapon valmistus, jota yhdistettä esittää kaava (340):

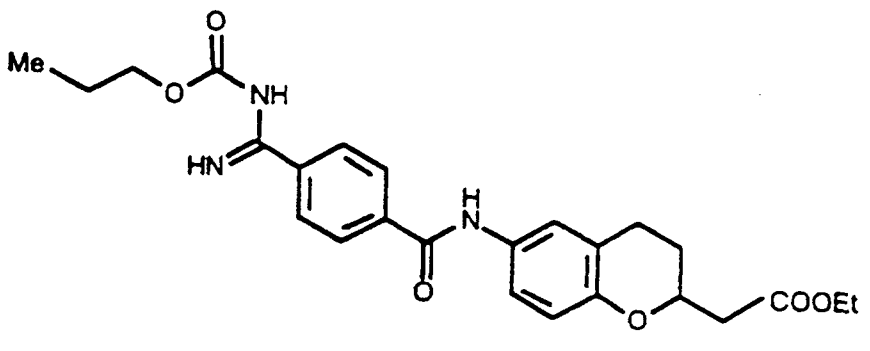


(340)

0,25 g (0,53 mmol) esteriä esimerkistä 83 hydrolysoitiin otsikon hapoksi esimerkissä 82 kuvatulla tavalla.
Saanto: 0,13 g (60%) valkoista jauhetta, s.p. 240-241°C (haj.)

Esimerkki 85

Etyyli-ras-(3,4-dihydro-6-(N-(4-((propoksikarbonyyliamino)-iminometyyli)bentsoyyli)amino)-2H-1-bentsopyran-2-yyli)asetaatin valmistus, jota yhdistettä esittää kaava (341):



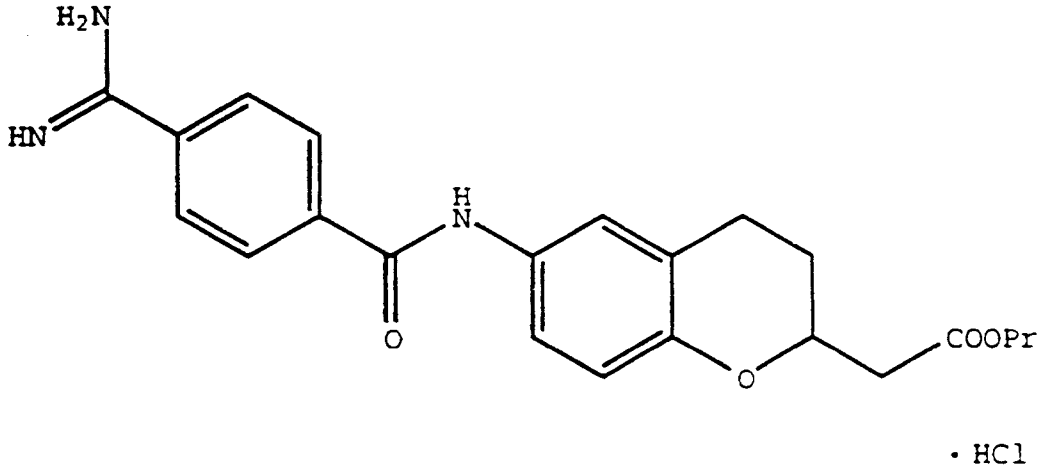
(341)

417 mg (1,0 mmol) yhdistettä esimerkistä 47, 0,3 ml trietyyliamiinia, 20 mg 4-dimetyyliaminopyridiiniä ja 135 mg (1,1 mmol) propyylikloroformaattia liuotettiin 20 ml:aan dikloorimetaania 0°C:ssa, ja sen jälkeen sekoitettiin yön yli huoneenlämmössä. Kun oli lisätty sama tilavuus vettä, se uutettiin etyyliasetaatilla. Orgaaninen kerros kuivattiin natriumsulfaatilla ja konsentroitiin alipaineessa, jolloin saatiin epäpuhdas otsikon yhdiste, joka uudelleenkiteytettiin dikloorimetaani/heksaanista.

Saanto: 0,27 g (58%) vaaleankeltaista amorfista kiinteää ainetta, s.p. 183-184°C.

Esimerkki 86

Propyyli-ras-(6-(N-(4-(aminoiminometyyli)bentsoyyli)amino)-3,4-dihydro-2H-1-bentsopyran-2-yyli)asetaattihydrokloridin valmistus, jota yhdistettä esittää kaava (342):



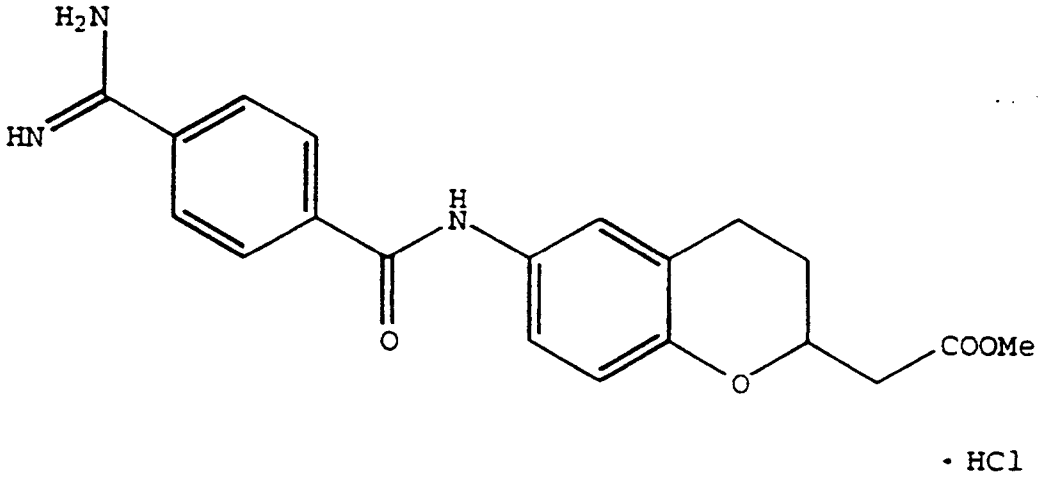
(342)

Liuos, jossa oli 0,5 g (1,37 mmol) nitriiliä esimerkistä 47, vaihe E, 50 ml:ssa n-propanolia, jäähdytettiin jäillä ja kyllästettiin kaasumaisella vetykloridilla. Kun oli sekoitettu yön yli huoneenlämmössä, seos konsentroitiin alipaineessa, ja jäännös käsiteltiin 50 ml:lla kyllästettyä ammoniakin liuosta n-propanolissa. Jälleen seosta sekoitettiin yön yli huoneenlämmössä, liuotin poistettiin vakuumissa, ja jäljelle jäänyt otsikon amidiini uudelleenkiteytettiin n-propanolista.

Saanto: 0,36 g (61%) keltaista jauhetta, s.p. 238-240°C (haj.)

Esimerkki 87

Metyyli-ras-(6-(N-(4-(aminoiminometyyli)bentsoyyli)amino)-3,4-dihydro-2H-1-bentsopyran-2-yyli)asetaattihydrokloridin valmistus, jota yhdistettä esittää kaava (343):

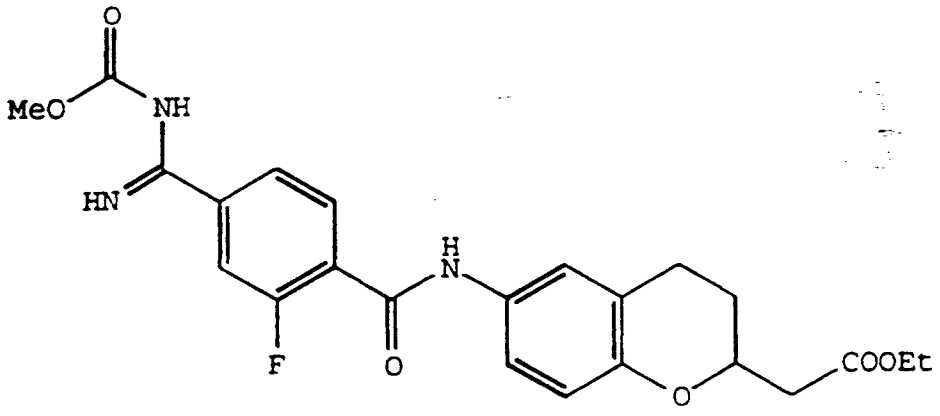


(343)

Suspensiota, jossa oli 0,35 g (1,0 mmol) happoa esimerkistä 48 20 ml:ssa metanolia, jäähdytettiin 0°C:een ja kyllästettiin kaasumaisella vetykloridilla. 2 tunnin sekoittamisen jälkeen se konsentroitiin alipaineessa ja jäljelläoleva yhdiste (343) uudelleenkiteytettiin metanoli/eetteristä.
Saanto: 0,29 g (72%) keltaisia kiteitä, s.p. 235-237°C

Esimerkki 88

Etyyli-ras-(3,4-dihydro-6-(N-(2-fluori-4-((metoksikarbonyyliamino)iminometyyli)bentsoyyli)amino-2H-1-bentsopyran-2-yyli)-asetaatin valmistus, jota yhdistettä esittää kaava (349):



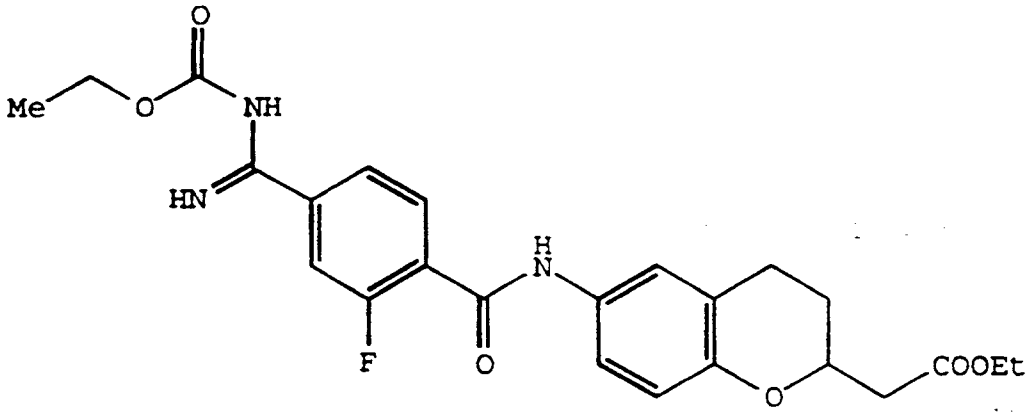
(349)

436 mg (1,0 mmol) esimerkin 69 amidiinia, 0,3 ml trietyyliamiinia ja 20 mg 4-dimetyyliaminopyridiiniä liuotettiin 29 ml:aan dikloorimetaania, jonka jälkeen lisättiin 104 mg (1,1 mmol) metyylikloroformaattia 0°C:ssa. Kun oli sekoitettu yön yli huoneenlämmössä, oli muodostunut valkoinen sakka otsikon yhdisteestä. Se suodatettiin imulla ja pestiin peräkkäin vedellä ja eetterillä.

Saanto: 0,35 g (77%) vaaleankeltaista jauhetta, s.p. 202-204°C

Esimerkki 89

Etyyli-ras-(3,4-dihydro-6-(N-(4-((etoksikarbonyyliamino)-iminometyyli)-2-fluoribentsoyyli)amino)-2H-1-bentsopyran-2-yyli)asetaatin valmistus, jota yhdistettä esittää kaava (350):

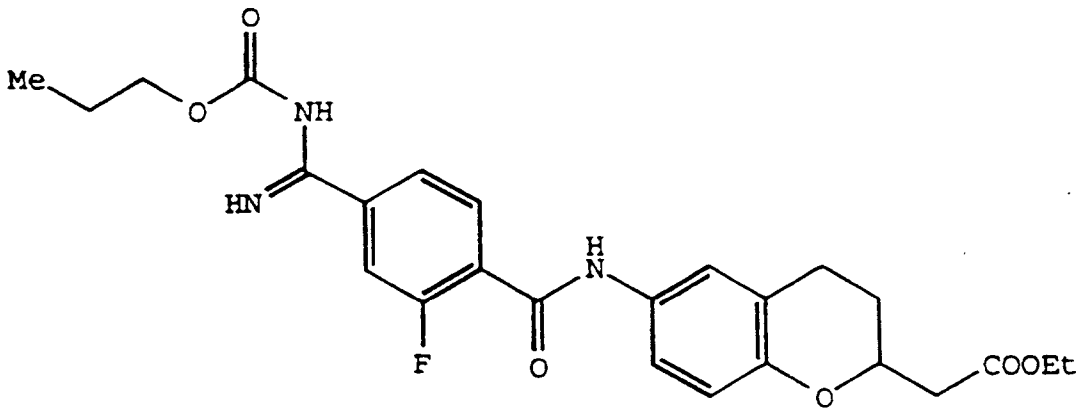


(350)

Otsikon karbamaatti valmistettiin esimerkissä 88 kuvatulla tavalla 436 mg:sta (1,0 mmol) esimerkin 69 amidiinia ja 119 mg:sta (1,1 mmol) etyylikloroformaattia. Se uudelleenkiteytettiin dikloorimetaani/heksaanista.
Saanto: 0,35 g (74%) valkoista jauhetta, s.p. 168-169°C

Esimerkki 90

Etyyli-ras-(3,4-dihydro-6-(N-(2-fluori-4-((propoksikarbonyyliamino)iminometyyli)bentsoyyli)amino)-2H-1-bentsopyran-2-yyli)asetaatin valmistus, jota yhdistettä esittää kaava (351):

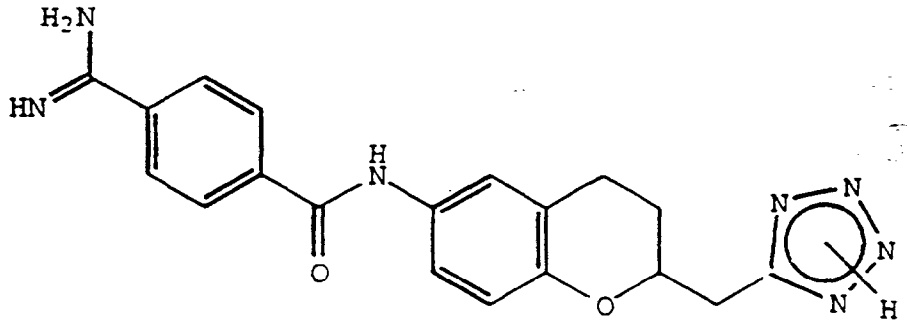


(351)

Otsikon yhdiste valmistettiin esimerkissä 85 kuvatulla tavalla 436 mg:sta (1,0 mol) esimerkin 69 amidiinia ja 135 mg:sta (1,1 mmol) propyylikloroformaattia.
Saanto: 0,29 g (60%) valkoista kiteistä kiinteää ainetta, s.p. 157-159°C

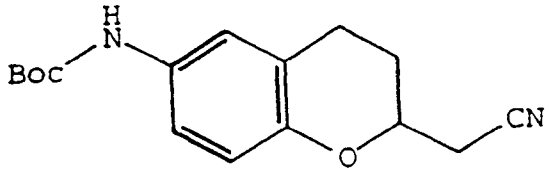
Esimerkki 91

Ehdotettu menetelmä ras-4-aminoiminometyyli-N-(3,4-dihydro-2-(1H-tetratsol-5-yyli)metyyli-2H-1-bentsopyran-6-yyli)bentsamidin valmistamiseksi, jota yhdistettä esittää kaava (352):



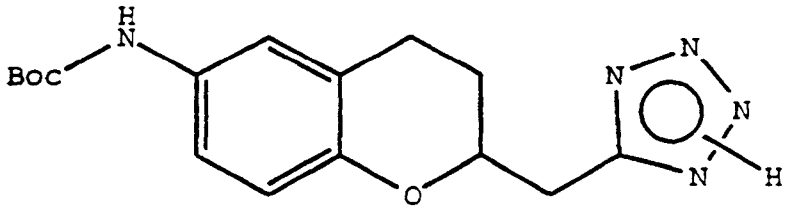
(352)

Vaihe A: Tert.butyyli-ras-(2-syaanimetyyli-3,4-dihydro-2H-1-bentsopyran-6-yyli)karbamaatin valmistus, jota yhdistettä esittää kaava (353):



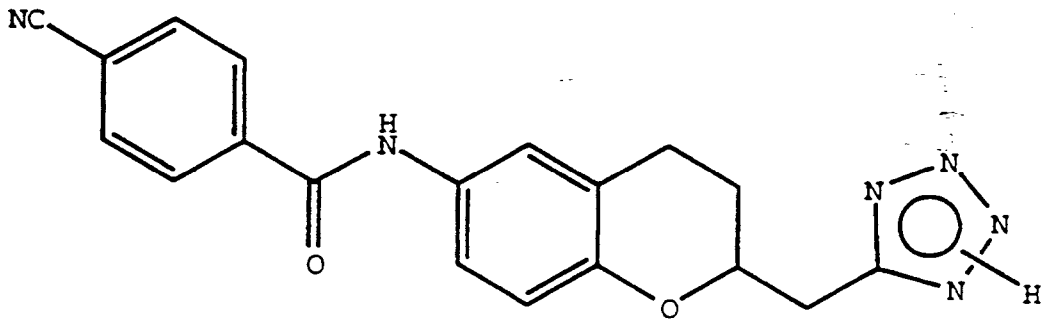
(353)

Vaihe B: Tert.butyyli-ras-(3,4-dihydro-2-(1H-tetratsol-5-yyli)metyyli-2H-1-bentsopyran-6-yyli)karbamaatin valmistus, jota yhdistettä esittää kaava (354):



(354)

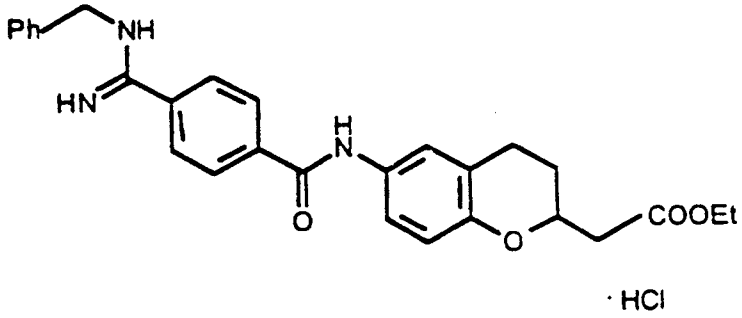
Vaihe C: Ras-4-syaani-N-(3,4-dihydro-2-(1H-tetratsol-5-yyli)metyyli-2H-1-bentsopyran-6-yyli)bentsamidin valmistus, jota yhdistettä esittää kaava (355):



(355)

Esimerkki 92

Etyyli-ras-(3,4-dihydro-6-(N-(4-(N'-(fenyylimetyyliamino)-iminometyyli)bentsoyyli)amino-2H-1-bentsopyran-2-yyli)asetaattihydrokloridin valmistus, jota yhdistettä esittää kaava (356):

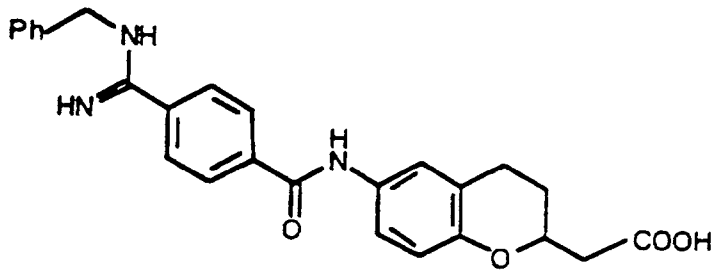


(356)

Seosta, jossa oli 0,49 g (1,1 mmol) välituotetta esimerkin 57 vaiheesta A ja 0,5 ml bentsyyliamiinia 15 ml:ssa kuivaa etanolia, sekoitettiin 5 tuntia huoneenlämmössä. Liuotin poistettiin alipaineessa, ja jäljelle jäänyt otsikon yhdiste kiteytettiin etanoli/eetteristä. Kiteet kerättiin suodattamalla, pestiin eetterillä ja kuivattiin vakuumissa.
Saanto: 0,49 g (88%) vaaleankeltaisia kiteitä, s.p.254-256°C

Esimerkki 93

Ras-(3,4-dihydro-6-(N-(4-(N'-(fenyylimetyyliamino)iminometyyli)bentsoyyli)amino)-2H-1-bentsopyran-2-yyli)etikkahapon valmistus, jota yhdistettä esittää kaava (357):



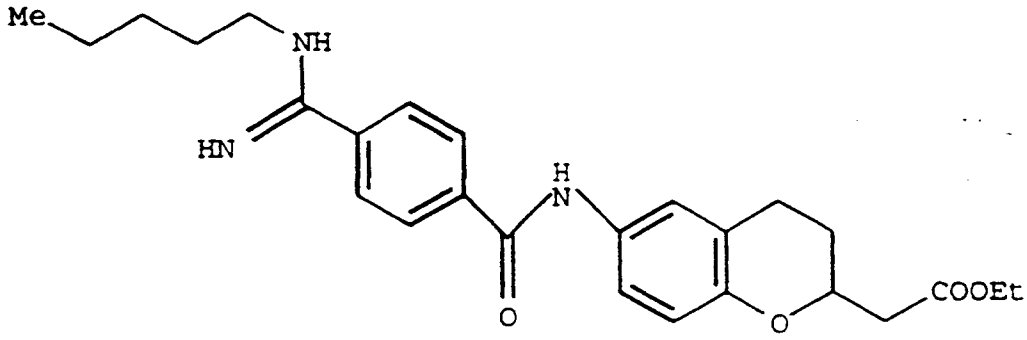
(357)

0,2 g (0,39 mmol) esimerkin 92 esteriä lisättiin seokseen, jossa oli 10 ml etanolia ja 0,5 ml 2N natriumhydroksidin vesiliuosta. Kun seosta oli hiukan lämmitetty, sitä sekoitettiin yön yli huoneenlämmössä. Seoksen pH säädettiin arvoon 4 2N etikkahapolla, ja otsikon hapon sakka suodatettiin imulla, pestiin peräkkäin vedellä ja asetonilla ja kuivattiin vakuumissa.

Saanto: 0,12 g (69%) vaaleankeltaista jauhetta, s.p. 220°C (haj.)

Esimerkki 94

Etyyli-ras-(3,4-dihydro-6-(N-(4-((pentyyliamino)iminometyyli)bentsoyyli)amino-2H-1-bentsopyran-2-yyli)asetaattihydrokloridin valmistus, jota yhdistettä esittää kaava (363):



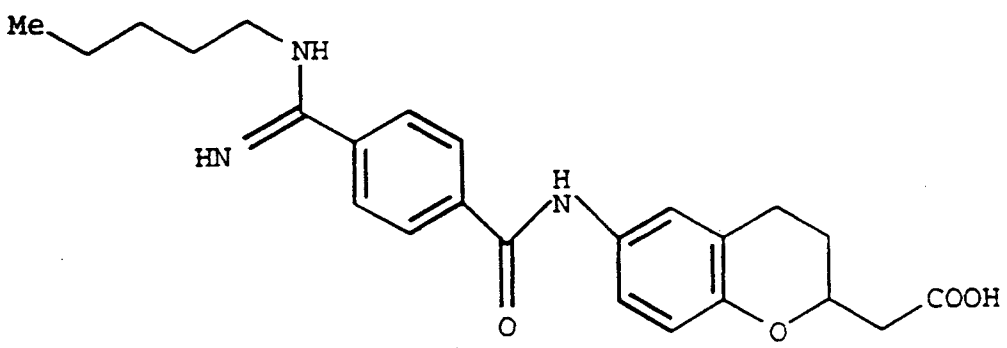
(363)

HCl

Suspensioon, jossa oli 447 mg (1,0 mmol) välituotetta esimerkin 57 vaiheesta A 15 ml:ssa kuivaa etanolia, lisättiin 0°C:ssa 0,5 ml n-pentyyliamiinia. Seoksesta tuli kirkas liuos sekoitettaessa yön yli huoneenlämmössä. Se konsentroitiin alipaineessa, ja otsikon yhdisteen kiteinen jäännös uudelleenkiteytettiin etanoli/eetteristä.
Saanto: 0,33 g (68%) vaaleankeltaisia kiteitä, s.p. 267-269°C

Esimerkki 95

Ras-(3,4-dihydro-6-(N-(4-((pentyyliamino)iminometyyli)bentsoyyli)amino)-2H-1-bentsopyran-2-yyli)etikkahaponvalmistus, jota yhdistettä esittää kaava (364):



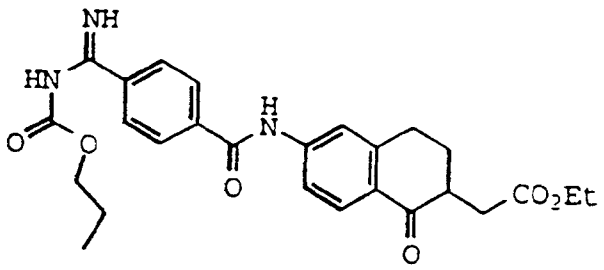
(364)

0,15 g (0,31 mmol) esteriä esimerkistä 94 sekoitettiin yön yli huoneenlämmössä seoksessa, jossa oli 10 ml etanolia ja 0,7 ml 2N natriumhydroksidin vesiliuosta. Seoksen pH säädettiin arvoon 4 2N etikkahapolla, ja otsikon hapon sakka suodatettiin, pestiin peräkkäin vedellä ja asetonilla ja kuivattiin vakuumissa.
Saanto: 98 mg (75%) värittömiä kiteitä, s.p. 223-225°C (haj.)

Viitenumerot seuraavissa esimerkeissä löytyvät edelläolevista reaktiokaavioista 27-33.

Esimerkki 96

Yhdisteen 368 valmistus



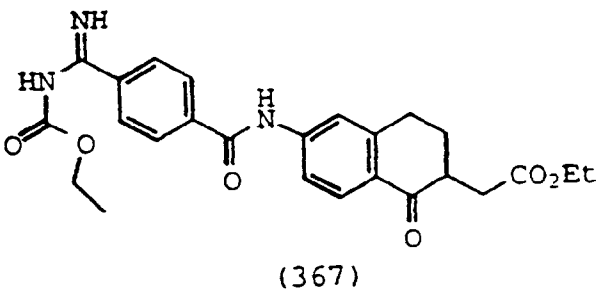
(368)

Seosta, jossa oli yhdistettä 365 (1,25 g, 2,0 mmol), H_2O (5 ml) ja THF (5 ml), käsiteltiin propyylikloroformaatilla (0,34 g, 2,7 mmol) ja K_2CO_3:lla (0,19 g, 13,5 mmol) huoneenlämmössä. Tunnin kuluttua seos laimennettiin EtOAc:llä ja pestiin H_2O:lla. Orgaaninen aine konsentroitiin ja epäpuhdas jäännös uudelleenkiteytettiin EtOAc/heksaanista, jolloin saatiin 0,8 g 368 valkoisena kiinteänä aineena.

^1H NMR (300 MHz, DMSO) 10.63 (s, 1H), 9.17 (br s, 2H), 8.05 (dd, J = 8.3, 19.6 Hz, 4H), 7.85 (m, 2H), 7.73 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 4.06 (q, J = 7.0 Hz, 2H), 3.99 (t, J = 6.5 Hz, 2H), 3.1 (m, 1H), 2.93 (m, 2H), 2.73 (dd, J = 6.2, 16.3 Hz, 1H), 2.42 (m, 1H), 2.11 (m, 1H), 1.98 (m,1H), 1.60 (m, 2H), 1.16 (t, J = 7.0 Hz, 3H), 0.91 (t, J = 7.3 Hz, 3H); IR (KBr) 1737, 1661, 1603, 1525, 1256 cm^{-1}; MS (FAB) m/e 480.

Esimerkki 97

Yhdisteen 367 valmistus



(367)

Seuraten yhdisteen 368 valmistuksessa käytettyä menetelmää valmistettiin 367 91%:n saannolla lähtien 0,50 g:sta 365 ja 0,10 g:sta etyylikloroformaattia.

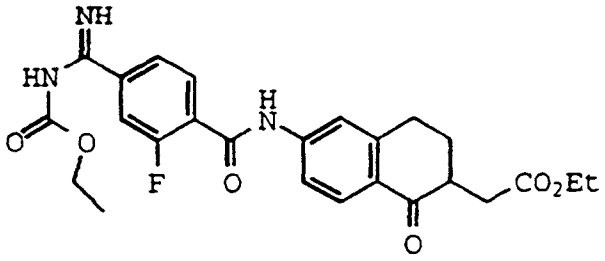
^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) 8.55 (s, 1H), 7.80 (m, 5H), 7.48 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 4.26 (m, 4H), 3.05 (m, 4H), 2.52 (m, 1H), 2.28 (m, 1H), 2.0 (m, 1H), 1.39 (t, J = 7.1 Hz, 3H), 1.32 (t, J = 7.2 Hz, 3H); IR (KBr) 1727, 1686, 1661, 1602, 1256 cm^{-1}; MS (FAB) m/e 466.

Analyysi yhdisteelle $C_{22}H_{27}N_3O_6$

Lask. C, 64.51 H, 5.85; N, 9.03.
Löyd. C, 64.77; H, 5.87; N, 8.82.

Esimerkki 98

Yhdisteen 369 valmistus



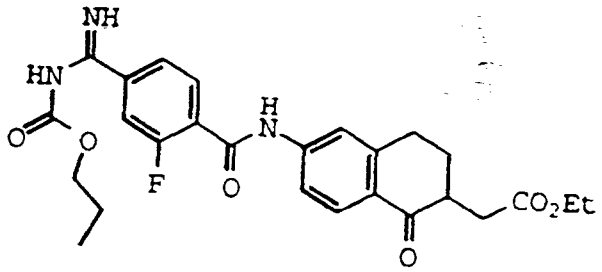
(369)

Seuraten yhdisteen 368 valmistuksessa käytettyä menetelmää valmistettiin 370 87%:n saannolla lähtien 0,26 g:sta 366 ja 0,07 g:sta etyylikloroformaattia.

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) 8.64 (app d, J = 15.0 Hz, 1H), 8.20 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 8.01 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.84 (d, J = 12.7 Hz, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.72 (s, J = 8.3 Hz, 1H), 7.42 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 4.24 (m, 4H), 3.13 (m, 4H), 2.44 (m, 1H), 2.26 (m, 1H), 1.99 (m, 1H), 1.37 (t, J = 7.0 Hz, 3H), 1.28 (t, J = 7.3 Hz, 3H); IR (KBr) 1731, 1673, 1520, 1256 cm^{-1}.

Esimerkki 99

Yhdisteen 370 valmistus:



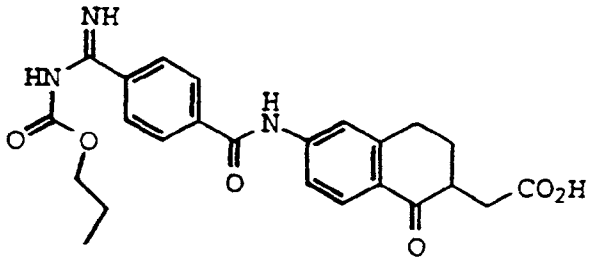
(370)

Seuraten yhdisteen 368 valmistuksessa käytettyä menetelmää valmistettiin 370 86%:n saannolla lähtien 0,26 g:sta 366 ja 0,08 g:sta propyylikloroformaattia.

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) 8.65 (app d, J = 15.1 Hz, 1H), 8.20 (t, J = 8.1 Hz, 1H), 8.0 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.84 (d, J = 12.8 Hz, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.72 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.41 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 4.17 (m, 4H), 3.0 (m, 4H), 2.42 (m, 1H), 2.25 (m, 1H), 2.0 (m, 1H), 1.78 (m, 2H), 1.28 (t, J = 7.3 Hz, 3H), 1.00 (t, J = 7.5 Hz, 3H); IR (KBr) 1733, 1662, 1520, 1251 cm^{-1}; MS (FAB) m/e 498.

Esimerkki 100

Yhdisteen 371 valmistus:



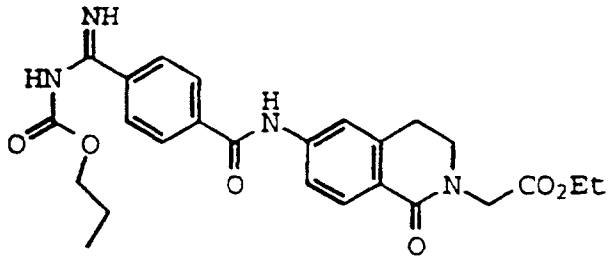
(371)

Seosta, jossa oli yhdistettä 368 (0,11 g, 0,23 mmol) ja EtOH (5 ml), käsiteltiin NaOH:lla (1,1 ml 2N liuosta, 2,3 mmol), ja saadun liuoksen annettiin sekoittua 5 tuntia huoneenlämmössä. Reaktioseos konsentroitiin sitten ja jäännös siirrettiin H_2O:hon. Tämä aine uutettiin EtOAc:llä ja uutteet heitettiin pois. Jäljellä oleva vesipitoinen aine tehtiin happamaksi pH-arvoon 5 1N HCl:llä ja saadu aine uutettiin EtOAc:llä. Uutteet kuivattiin ($MgSO_4$) ja konsentroitiin, jolloin saatiin 0,06 g (57%) haluttua happoa 371 valkoisena kiinteänä aineena.

^{1}H NMR (300 MHz, CD_3OD) 8.0-7.9 (m, 5H), 7.79 (br s, 1H), 7.64 (dd, J = 2.1, 8.6 Hz, 1H), 4.11 (t, J = 6.7 Hz, 2H), 3.15 - 2.95 (m, 3H), 2.89 (dd, J = 5.6, 16.4 Hz, 1H), 2.48 (dd, J = 6.6, 16.5 Hz, 1H), 2.27 (m, 1H), 2.06 (m, 1H), 1.71 (m, 2H), 1.00 (t, J = 7.4 Hz, 3H); MS (FD) m/e 452.

Esimerkki 101

Yhdisteen 381 valmistus:



(381)

Seuraten yhdisteen 368 valmistuksessa käytettyä menetelmää valmistettiin 381 47%:n saannolla lähtien 0,082 g:sta 374 ja 0,13 g:sta propyylikloroformaattia.

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) 8.60 (br s, 1H), 7.89 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.85 (s, 5H), 7.40 (d, J = 10 Hz, 1H), 4.31 (s, 2H), 4.21 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 4.15 (t, J = 6.9 Hz, 2H), 3.64 (t, J = 6.6 Hz, 2H), 3.0 (t, J = 6.5 Hz, 2H), 1.8 (m, 2H), 1.28 (t, J = 7.1 Hz, 3H), 0.99 (t, J = 7.4 Hz, 3H); IR (KBr) 3390, 3286, 1732, 1655, 1617, 1274 cm^{-1}. MS (FAB) m/e 481.

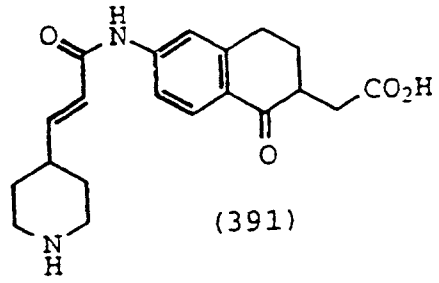
Analyysi yhdisteelle $C_{25}H_{28}N_4O_6$

Lask. C, 62.49; H, 5.82; N, 11.66.

Löyd. C, 62.65; H, 5.87; N, 11.43.

Esimerkki 102

Yhdisteen 391 valmistus:



(391)

Vaihe A: Liuos, jossa oli alkoholia 384 (5,0 g, 23,5 mmol, valmistettuna 4-pyridyylikarbinolista hydraamalla ja suojaamalla) ja CH_2Cl_2 (25 ml), lisättiin liuokseen, jossa oli oksalyylikloridia (2,8 ml, 32,5 mmol), DMSO (2,5 ml, 34,9 mmol) ja CH_2Cl_2 (25 ml) -78°C:ssa. Tunnin kuluttua reaktio käsiteltiin Et_3N:llä (6,5 ml, 46,5 mmol) ja annettiin lämmetä huoneenlämpöön. Tämä seos laimennettiin EtOAc:llä ja pestiin H_2O:lla. Orgaaninen aine kuivattiin ($MgSO_4$) ja konsentroitiin. Epäpuhdas jäännös siirrettiin THF:ään (25 ml) ja lisättiin lämpötilassa -78°C olevaan trietyylifosfonoasetaatin (6,23 g, 28,2 mmol), NaH:n (1,12 g 60% dispersiota öljyssä, 28,2 mmol) ja THF:n (25 ml) muodostamaan seokseen. Tämän seoksen annettiin jäähtyä huoneenlämpöön. Tunnin kuluttua seos laimennettiin EtOAc:llä ja pestiin H_2O:lla. Orgaaninen faasi konsentroitiin ja epäpuhdas aine puhdistettiin kromatografialla (3:1 heksaanit/EtOAc), jolloin saatiin 4,7 g (71%) 1016 kirkkaana öljynä.

Vaihe B:

Seosta, jossa oli yhdistettä 385 (1,0 g, 3,53 mmol), LiOH (71 ml 0,1N liuosta H_2O:ssa, 7,1 mmol) ja THF (70 ml), sekoitettiin huoneenlämmössä yön yli. Seos konsentroitiin sitten puoleen tilavuuteen ja tehtiin happamaksi pH-arvoon 5 1N HCl:llä. Saatu seos uutettiin EtOAc:llä ja uutteet konsentroitiin, jolloin saatiin 0,72 g (80%) haluttua happoa 386 olennaisesti puhtaana valkoisena kiinteänä aineena.

Vaihe C:

Oksalyylikloridia (0,08 ml, 1,0 mmol) lisättiin 386:n ja bentseenin (5 ml) seokseen. Lisättiin yksi tippa DMF ja seosta sekoitettiin huoneenlämmössä 1 h. Saatu liuos konsentroitiin, jolloin saatiin epäpuhdas happokloridi 387 öljynä. Tämä aine liuotettiin CH_2Cl_2:een (5 ml) ja lisättiin aniliinin 98 (0,17 g, 0,69 mmol), pyridiinin (5 ml) ja CH_2Cl_2:n (5 ml) muodostamaan liuokseen. Saatua seosta sekoitettiin huoneenlämmössä 1 tunti ja laimennettiin sitten EtOAc:llä ja pestiin H_2O:lla. Orgaaninen aine konsentroitiin ja epäpuhdas aine puhdistettiin silikageelikromatografialla (1,5:1 heksaani/EtOAc), jolloin saatiin 0,25 g (90%) yhdistettä 388 valkoisena kiinteänä aineena.

Vaihe D:

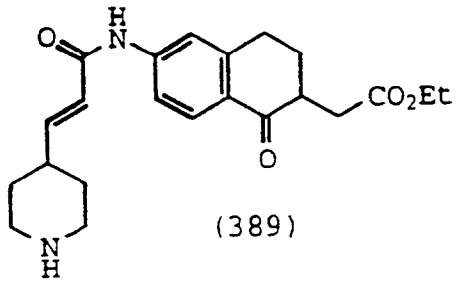
Liuosta, jossa oli 388 (0,24 g, 0,49 mmol) ja THF (10 ml) käsiteltiin LiOH:lla (10 ml 0,1N liuos H_2O:ssa, 1,0 mmol) ja annettiin sekoittua huoneenlämmössä yön yli. Tämä seos konsentroitiin sitten puoleen tilavuuteen ja tehtiin varovasti happamaksi 1N HCl:llä (pH 5). Vesipitoinen seos uutettiin sitten EtOAc:llä ja uutteet konsentroitiin. Epäpuhdas happo 390 liuotettiin TFA:han (10 ml), annettiin seistä huoneenlämmössä 1 tunti ja sitten konsentroitiin. Näin muodostunut epäpuhdas aine liuotettiin 1N HCl:ään ja saatu liuos lyofilisoitiin, jolloin saatiin 0,15 g (80%) yhdistettä 391 valkoisena jauheena.

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) 7.89 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.51 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 6.87 (dd, J = 6.5, 15.4 Hz, 1H), 6.20 (d, J = 15.4 Hz, 1H), 3.44 (br d, J = 12.8 Hz, 2H), 3.0 (m, 6H), 2.6 (m, 1H), 2.4 (m, 1H), 2.25 (m, 1H), 2.05 (m, 3H), 1.70 (m, 2H); IR (KBr) 3384, 2953, 1726, 1672, 1533 cm^{-1}. MS (FAB) m/e 357.

Analyysi yhdisteelle $C_{20}H_{25}N_2O_4Cl$
Lask. C, 61.14; H, 6.41; N, 7.13.
Löyd. C, 61.40; H, 6.60; N, 7.18.

Esimerkki 103

Yhdisteen 389 valmistus:



(389)

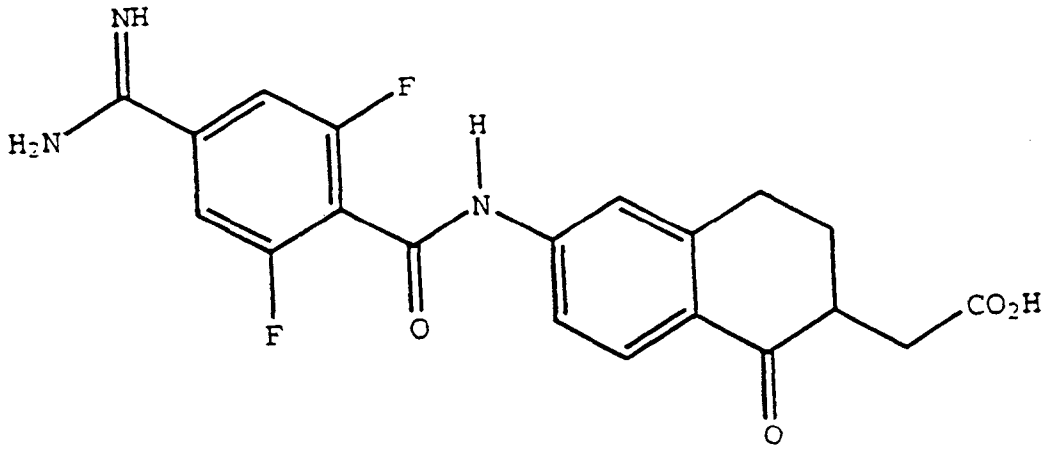
Liuosta, jossa oli yhdistettä 388 (0,60 g, 1,2 mmol) ja TFA (10 ml), pidettiin huoneenlämmössä 1 tunti ja konsentroitiin sen jälkeen. Jäännös liuotettiin H_2O:hon (10 ml), käsiteltiin HCl:llä (2,5 ml 1N liuosta, 2,5 mmol), ja saatu liuos lyofilisoitiin, jolloin saatiin 0,49 g (95%) yhdistettä 389 valkoisena jauheena.

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) 7.92 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.54 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 6.93 (dd, J = 6.5, 15.6 Hz, 1H), 6.24 (d, J = 15.5 Hz, 1H), 4.18 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 3.49 (m, 2H), 3.10 (m, 5H), 2.82 (dd, J = 6.3, 16.4 Hz, 1H), 2.65 (m, 1H), 2.51 (dd, J = 6.2, 16.4 Hz, 1H), 2.3 (m, 1H), 2.1 (m, 3H), 1.68 (m, 2H), 1.22 (t, J = 7.0 Hz, 3H); IR (KBr) 3346, 3286, 2935, 1734, 1676, 1584 cm^{-1}. MS (FAB) m/e 385.

Analyysi yhdisteelle $C_{22}H_{29}N_2O_4$:
Lask. C, 62.78; H, 6.94; N, 6.66.
Löyd. C, 63.01; H, 6.90; N, 6.75.

Esimerkki 104

Yhdisteen 400 valmistus:



(400)

Vaihe A:
Seosta, jossa oli 3,5-difluoribentsonitriiliä 394 (0,5 g, 3,59 mmol), TMEDA (0,77 g, 7,3 mmol) ja THF (15 ml), käsiteltiin n-BuLi:llä (2,6 ml 1,4M liuosta heksaanissa, 3,6 mmol) lämpötilassa -78°C. Reaktioseosta sekoitettiin -78°C:ssa 15 minuuttiaja pysäytettiin sitten CO_2:lla. Seoksen annettiin lämmetä huoneenlämpöön, jossa se konsentroitiin. Jäännös siirrettiin H_2O:hon ja pestiin Et_2O:lla. Jäljelle jäänyt vesipitoinen aine tehtiin happamaksi pH-arvoon 2 1N HCl:llä ja uutettiin sitten EtOAc:llä. Uutteet konsentroitiin, jolloin saatiin 0,53 g yhdistettä 395 valkoisena kiinteänä aineena.

Vaihe B:
Seosta, jossa oli yhdistettä 395 (0,28 g, 1,51 mmol), DMF (1 tippa) ja bentseeniä (10 ml), käsiteltiin oksalyylikloridilla huoneenlämmössä. Tämän seoksen annettiin sekoittua 30 min ja konsentroitiin sitten. Epäpuhdas jäännös siirrettiin

CH_2Cl_2:een (5 ml) ja lisättiin 98:n liuokseen (0,38 g, 1,51 mmol), pyridiiniin (3 ml) ja CH_2Cl_2:een. Tätä seosta sekoitettiin huoneenlämmössä 0,5 tuntia ja laimennettiin sitten EtOAc:llä ja pestiin H_2O:lla. Orgaaninen aine konsentroitiin ja jäännös kromatografioitiin silikageelillä (1:1 heksaani/EtOAc), jolloin saatiin 0,56 g yhdistettä 397.

Vaihe C:

Nitriili muutettiin Boc-suojatuksi amidiiniksi 398 käyttäen yleistä menetelmää, joka esitettiin yhdisteen 6 valmistukselle (esimerkki 1 osa E).

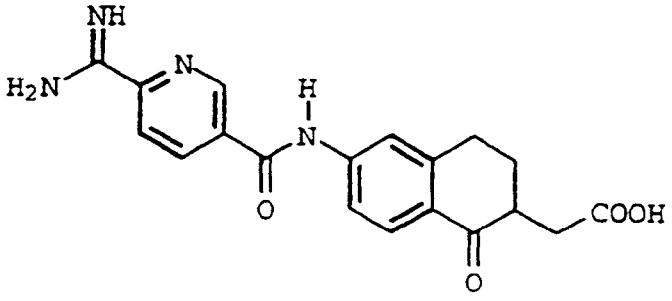
Vaihe D:

Amidiini 398 muutettiin täysin suojaamattomaksi yhdisteeksi 400 käyttäen yleistä menetelmää, joka esitettiin yhdisteen 130 valmistukselle (esimerkki 33 osa E).

^{1}H NMR (300 MHz, CD_3OD) 7.98 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.74 (s, 1H), 7.68 (m, 2H) 7.64 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 3.0 (m, 3H), 2.88 (dd, J = 6.4, 16.6 Hz, 1H), 2.46 (dd, J = 6.4, 16.6 Hz, 1H), 2.25 (m, 1H), 2.0 (m, 1H); IR (KBr) 3306, 1660, 1603, 1426, 1039 cm^{-1}. MS (FAB) m/e 402.

Esimerkki 105

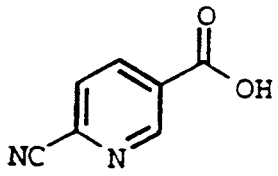
Yhdisteen 405 valmistus:



(405)

Vaihe A:

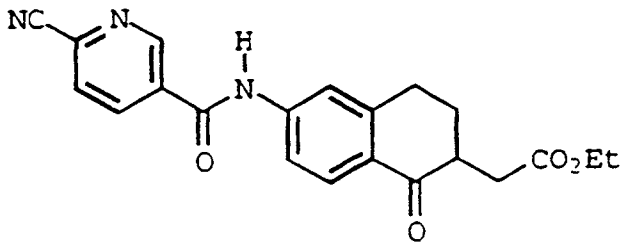
Välituotteen (402) valmistus:



(402)

Seokseen, jossa oli nikotiinihappo-N-oksidia (8,8 g, 63 mmol) 100 ml:ssa vedetöntä DMF, lisättiin Et_3N (32 g, 316 mmol), jolloin syntyi homogeeninen liuos. Seosta käsiteltiin TMSCl:llä (34 g, 316 mmol) ja sekoitettiin 30 minuuttia ympäristön lämpötilassa ennen kuin lisättiin NaCN (12,4 g, 253 mmol). Reaktiota lämmitettiin 100°C:een 16 tunniksi, jäähdytettiin sitten huoneenlämpöön ja suodatettiin. Suodos konsentroitiin kuiviin vakuumissa, käsiteltiin 2N HCl:n vesiliuoksella (150 ml) ja uutettiin useita kertoja CH_2Cl_2:lla. Uutteet kuivattiin $MgSO_4$:llä, konsentroitiin kuiviin ja puhdistettiin kromatografialla (SiO_2, 1% t/t MeOH-$CHCl_3$), jolloin saatiin 4,01 g kiinteätä ainetta.

Vaihe B: Välituotteen (403) valmistus:

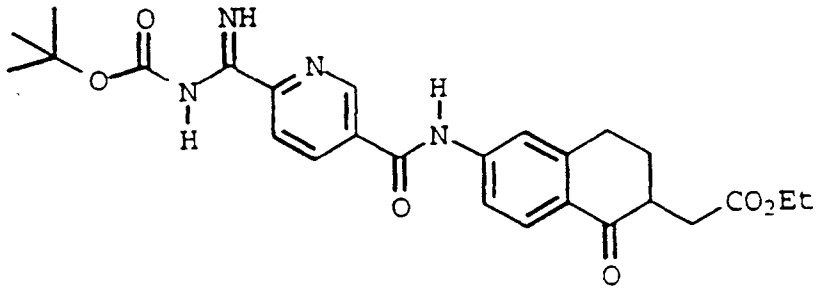


(408)

Seosta, jossa oli 6-syaani-3-pyridiinikarboksyylihappoa (1,2 g, 8,1 mmol), 4-dimetyyliaminopyridiiniä (1,0 g, 8,1 mmol), di-isopropyylietyyliamiinia (1,1 g, 8,1 mmol), yhdistettä 98 (2,0 g, 8,1 mmol) 25 ml:ssa CH_2Cl_2, käsiteltiin 1-(3-dimetyyliaminopropyyli)-3-etyylikarbodi-imidihydrokloridilla (2,4 g,

12,2 mmol). Reaktiota sekoitettiin ympäristön lämpötilassa 60 tuntia. Seos levitettiin silikageelipedille ja eluoitiin 0,5% t/t MeOH-$CHCl_3$:lla, jolloin saatiin 2,76 g (90%) yhdistettä 408 valkoisena kiinteänä aineena.

Vaihe C: Välituotteen (409) valmistus:



(409)

Liuosta, jossa oli nitriiliä 403 (0,214 g, 0,57 mmol) 50 ml:ssa CH_3SH:n 1M liuosta EtOH:ssa, käsiteltiin 75 mg:lla (1,1 mmol) CH_3SNa ja seosta sekoitettiin ympäristön lämpötilassa 2 tuntia. Kiinteää NH_4I (0,7 g) lisättiin ja seosta kuumennettiin palautusjäähdytyksessä kunnes reaktio oli ohitse TLC:llä varmistettuna. Liuos konsentroitiin kuiviin, ja jäännös siirrettiin 5 ml:aan THF. Liuos käsiteltiin K_2CO_3:lla (0,75 g, 5,4 mmol), BOC_2O:lla (1,2 g, 5,4 mmol), THF:llä (5 ml) ja H_2O:lla (5 ml), ja seosta sekoitettiin yön yli. Reaktioseos laimennettiin EtOAc:llä ja pestiin H_2O:lla. Orgaaninen kerros kuivattiin $MgSO_4$:lla, konsentroitiin kuiviin ja puhdistettiin kromatografialla (SiO_2, 40% t/t EtOAc/heksaanit), jolloin saatiin 183 mg yhdistettä 409 kiinteänä aineena.

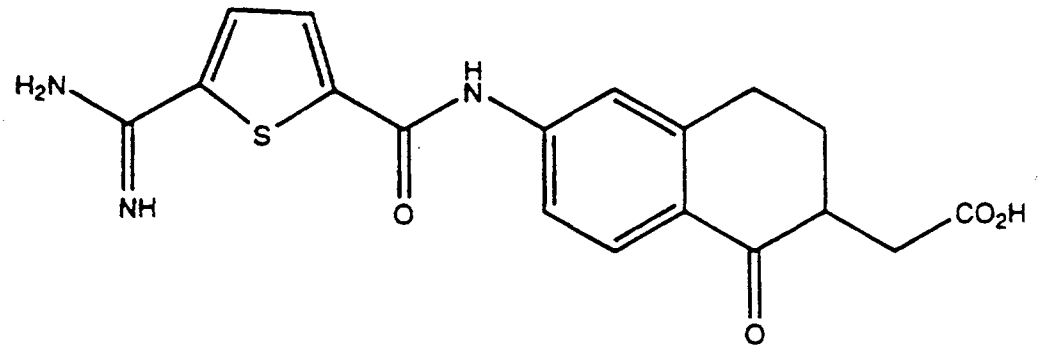
Vaihe D:

Suojattu amidiini (70 mg, 0,14 mmol) 404 sekoitettiin EtOH:n (2 ml) ja 1N NaOH:n vesiliuoksen (0,57 ml) kanssa. Reaktiota sekoitettiin ympäristön lämpötilassa yön yli (16 tuntia), tehtiin sitten happamaksi HOAc:llä (1 ml). Tämä tuote konsentroitiin kuiviin ja puhdistettiin sitten kromatografialla (SiO_2, 5:1:94 t/t MeOH/HOAc/$CHCl_3$). Saatua vaahtoa käsiteltiin

trifluorietikkahapolla (5 ml) ja anisolilla (5 ml) 60 tuntia. Reaktio konsentroitiin kuiviin, jolloin saatiin 25 mg yhdistettä 405 kiinteänä aineena.

Esimerkki 106

Yhdisteen 410 valmistus:



(410)

Vaihe A:

Liekkikuivattuun pulloon lisättiin di-isopropyyliamiinia (3,85 ml, 27,45 mmol) ja kuivaa THF (20ml, tislattu CaH:sta). Seosta sekoitettiin typpiatmosfäärissä ja jäähdytettiin lämpötilaan -78°C. Tähän liuokseen lisättiin n-BuLi siten, että liuoksen lämpötila ei noussut -70°C:n yläpuolelle. Erillisessä liekkikuivatussa pullossa lisättiin 2-tiofeenikarbonitriiliä (2,0 g, 18,3 mmol) kuivaan THF:ään (20 ml). Liuos jäähdytettiin -78°C:een ja sekoitettiin typpiatmosfäärissä 15 minuuttia. 2-tiofeenikarbonitriililiuos siirrettiin sitten kanyylineulan kautta LDA-liuokseen ja reaktioseosta sekoitettiin vielä 1 tunti -78°C:ssa. Hiilidioksidikaasua lisättiin sitten 20 minuutin ajan, kunnes liuos saavutti huoneenlämmön. Vakuumikonsentroinnin jälkeen saatu jäännös siirrettiin KOH:iin (100 ml, 0,01 M) ja pestiin EtOAc:llä (2 x 75 ml). Vesikerros tehtiin sitten happamaksi pH-arvoon 2 konsentroidulla HCl:llä ja kyllästettiin NaCl:llä. Tuote uutettiin EtOAc:llä (4 x 100 ml), ja yhdistetyt orgaaniset uutteet konsentroitiin vakuumissa. Saatu jäännös puhdistettiin pylväskromatografialla silikageelillä 60 (230-400 mesh) eluoimalla tuote 20% MeOH:lla $CHCl_3$:ssa (2% t/t etikkahappo).

Sopivat fraktiot yhdistettiin ja konsentroitiin vakuumissa, jolloin saatiin 760 mg (27%) yhdistettä 407 kullanruskeana kiinteänä aineena.

Vaihe B:

Yhdisteeseen 407 (260 mg, 1,7 mmol) lisättiin 98 (420 mg, 1,7 mmol), EDCI (520 mg, 2,72 mmol), 4-DMAP (katalyyttinen määrä) ja CH_2Cl_2 (6 ml). Seosta sekoitettiin huoneenlämmössä 12 tuntia ja laimennettiin sitten EtOAc:llä (40 ml), ja orgaaniset aineet pestiin HCl:llä (40 ml, 0,1 M), NaOH:lla (40 ml, 0,1 M) ja H_2O:lla (40 ml). Orgaaninen kerros konsentroitiin sitten vakuumissa, ja saatu jäännös puhdistettiin pylväskromatografialla silikageelillä 60 (230-400 mesh) eluoimalla tuote 10% THF:llä $CHCl_3$:ssa. Sopivat fraktiot yhdistettiin ja konsentroitiin vakuumissa, jolloin saatiin 200 mg (31%) yhdistettä 408 kullanruskeana kiinteänä aineena.

Vaihe C:

Nitriili 408 muutettiin 409:ksi käyttäen yleistä menetelmää, joka esitettiin yhdisteen 6 valmistukselle (esimerkki 1, osa E).

Vaihe D:

Amidiini 409 muutettiin täysin suojaamattomaksi yhdisteeksi 410 käyttäen yleistä menetelmää, joka esitettiin yhdisteen 130 valmistukselle (esimerkki 33, osa E).

^{1}H NMR (300 MHz, CD3OD) 2.02 (m, 1H), 2.26 (m, 1H), 2.48 (dd, J = 6.4, 10.1 Hz, 1H), 2.86 (dd, J = 5.7, 10.7 Hz, 1H), 3.11 (m, 3H), 7.63 (dd, J = 2, 6.6 Hz, 1H), 7.76 (bs, 1H), 7.95 (m, 2H), 8.03 (d, J = 4.1 Hz, 1H); IR (KBr) 3322, 3096, 1667, 1585, 1537, 1502, 1425, 1384, 1342, 1284, 1267 cm^{-1}; MS (FAB) m/e 372.2;

sulamispiste 205-208°C (haj.)

Analyysi yhdisteelle $C_{20}H_{18}N_3O_6F_3S$:

Lask. C, 49.48; H, 3.74; N, 8.66.

Löyd. C, 49.45; H, 3.76; N, 8.44.

Koemenetelmät:

Niiden yhdisteiden identifiointi, jotka ovat aktiivisia verihiutaleiden aggregoitumisen inhibiittoreita (PAI), on saatu mahdolliseksi havaitsemalla, että yhdisteet, jotka salpaavat fibrinogeenin sitoutumista GPIIb-IIIa-kompleksiin in vitro, ovat myös kykeneviä inhiboimaan trombiinin tai ADP:n indusoimaa ihmisen verihiutaleiden aggregoitumista ja verihiutaletrombin muodostumista in vivo. Tämä havainto muodostaa pohjan vahvojen PAI:den saamiselle arvioimalla koeaineiden kykyä häiritä fibrinogeeni-GPIIb-IIIa-vuorovaikutusta.

Seuraavia koemenetelmiä käytettiin arvioitaessa keksinnön yhdisteitä mukaanluettuna yhdisteitä (I), (II), (Ix), (Xd) ja (Xe), kuten edellä kuvattiin.

Nro 1 - ELISA IIb-IIIa-koe

Seuraavassa kokeessa GPIIb-IIIa valmistetaan puhdistetussa muodossa menetelmällä, joka on kuvattu julkaisussa Fitzgerald, L.A. et al., Anal. Biochem (1985) 151:169-177 (joka julkaisu on liitetty tähän viitteeksi). GPIIb-IIIa päällystetään mikrotiitterilevyille. Päällystetty alusta saatetaan sitten kosketuksiin fibrinogeenin kanssa ja koeaineen kanssa (esim. kaavan I yhdiste) ja inkuboidaan riittävä aika maksimaalisen fibrinogeenisitoutumisen aikaansaamiseksi immobilisoituun GPIIb-IIIa:han. Fibrinogeenia käytetään tyypillisesti konsentraationa noin 5-50 nM, ja koeainetta voidaan haluttaessa lisätä sarjalaimennuksina. Tyypilliset inkubointiajat ovat 2-4 tuntia 25°C:ssa, jolloin aika ja lämpötila eivät riipu toisistaan.

Inkuboinnin jälkeen fibrinogeeniä ja koeainetta sisältävä liuos poistetaan ja fibrinogeenin sitoutumisen määrä mitataan määrittämällä GPIIb-IIIa:han sitoutuneen fibrinogeenin määrä. Voidaan käyttää mitä tahansa detektiomenetelmiä, mutta on kätevää käyttää leimattua fibrinogeenia, esimerkiksi käyttä-

mällä biotinyloituja leimoja. Nämä menetelmät ovat alalla hyvin tunnettuja.

A. Kokeiden kuvaus --- levykokeet

Puhdistettu verihiutaleiden GPIIb-IIIa-reseptori valmistettiin, kuten Fitzgerald L.A. et al. ovat kuvanneet, Anal. Biochem (1985) 151:169-177 (1985). Vitronektiinireseptori valmistettiin Smith, J.W.:n mukaan, J. Biol. Chem (1988) 263: 18726-18731. Puhdistuksen jälkeen reseptorit säilytettiin 0,1% Triton X-100:ssa pitoisuudessa 0,1-1,0 mg/ml.

Reseptorit päällystettiin 96-koloisen tasapohjaisten ELISA-levyjen koloihin (Linbro EIA-Plus mikrotiitterilevy, Flow Laboratories), kun ensin oli laimennettu 1:200 liuoksella, jossa oli 20 nM Tris-HCl, 150 mM NaCl, 1 mM $CaCl_2$, pH 7,4, Triton X-100:n konsentraation vähentämiseksi sen kriittisen misellaarikonsentraation alapuolelle, ja lisätty 100 µl nestettä jokaiseen koloon. Kolojen annettiin kaikkien inkuboitua yön yli 4°C:ssa, ja sitten ne puhallettiin kuiviksi. Lisäkohdat salvattiin lisäämällä naudan seerumin albumiinia (BSA) 35 mg/ml ylläolevaan puskuriin 2 tunniksi 30°C:ssa epäspesifisen sitoutumisen estämiseksi. Sitten kolot pestiin kerran sitoutumispuskurilla (50 nM Tris-HCl, 100 mM NaCl, 2 mM $CaCl_2$, 1 mg/ml BSA).

Vastaavat ligandit (fibrinogeeni, von Willebrandin faktori tai vitronektiini) konjugoitiin biotiiniin käyttäen kaupallisesti saatavia reagensseja ja standardiohjeita. Leimatut ligandit lisättiin reseptoreilla päällystettyihin koloihin lopullisena konsentraationa 10 nM (100 µl/kolo) ja inkuboitiin 3 tuntia 25°C:ssa koenäytteiden läsnä- tai poissaollessa. Inkuboinnin jälkeen kolot puhalletaan kuivaksi ja sitoutuneen ligandin määrä määritetään.

Sitoutunut proteiini todetaan lisäämällä antibiotiini-vasta-ainetta konjugoituna alkaaliseen fosfataasiin, jonka jälkeen

lisätään substraatti (p-nitrofenyylifosfaatti), ja määritetään kunkin kolon optinen tiheys 405 nM:lla. Vähentynyt värinkehitys havaitaan koloissa, joita inkuboitiin koenäytteiden kanssa, jotka inhiboivat ligandin sitoutumista reseptoriin.

Nro 2 - Verihiutaleiden aggregoitumiskoe

Edellä kuvatun ELISA IIb-IIIa-kokeen lisäksi on Aggregaatio-ihmisen PRP/ADP-koe käyttökelpoinen terapeuttisten yhdisteiden arvioinnissa.

Verihiutalerikasta plasmaa, joka oli preparoitu terveiltä vapaaehtoisilta ihmisiltä käytettäväksi määritettäessä yhdisteiden kykyä inhiboida verihiutaleiden aggregoitumista. Veri kerättiin 21 gaugen perhoskanyylillä käyttäen kahden ruiskun tekniikkaa 1/10 tilavuuteen 3,8% trinatriumsitraattia.

Verihiutalerikas plasma preparoitiin huoneenlämmössä sentrifugoimalla sitratoitua kokoverta kierrosnopeudella 100 x g 12 minuutin ajan. Verihiutalerikas plasma sisälsi noin 200-400.000 verihiutaletta/μl.

Verihiutaleköyhä plasma valmistettiin sentrifugoimalla sitratoitua kokoverta kierrosnopeudella 12.000 x g 2 minuuttia.

Verihiutaleiden aggregoitumista tutkittiin 4-kanavaisessa verihiutaleiden aggregoitumisen profiloijassa (PAP-4, Biodata, Hatboro, PA) valmistajan ohjeiden mukaan. Verihiutaleiden aggregaation inhiboitumista tutkittiin lisäämällä erilaisia määriä adenosiinidifosfaattia (ADP) sekoitettuun ihmisen verihiutalerikkaaseen plasmaan. Spesifisesti ihmisen verihiutalerikasta plasmaa inkuboitiin tutkittavan yhdisteen kanssa 1 minuutti 37°C:ssa ennen erilaisten aggregoivien aineiden lisäämistä, useimmiten ADP 5 μM, mutta myös 1 μg/ml

kollageenia, 1 μM U46619 ja 0,3 μM verihiutaleita aktivoivaa faktoria.

TAULUKKO KOKEIDEN TULOKSISTA

Esimerkki nro	ELISA IIb/IIIa IC_{50} μM	Agg:ihmisen PRP/ADP IC_{50} μM
01	0.6	20
02	0.030	0.52
03	0.110	1.0
04	0.0033	0.1
05	0.033	7
06	0.05	0.7
07	0.015	2
08	0.08	0.55
09	0.085	0.85
10	0.061	0.47
11	0.040	0.60
12	0.024	0.57
13	0.1	0.68
14	0.045	0.4
15	0.5	0.23
16	0.007	0.2
17	45.0	>100.0
18	11.0	>100.0
19	13	>100.0
20	0.3	20
21	10	>100.0
22	0.2	2

Taulukko koetuloksista jatkuu

Esimerkki nro	ELISA IIb/IIIa IC_{50} μM	Agg:ihmisen PRP/ADP IC_{50} μM
23	0.19	25
24	0.76	6.5
25	0.22	NT
26	0.52	NT
27	0.11	NT
28	0.005	0.19
29	0.015	0.28
30	0.002	0.06
31	0.016	15
32	0.004	0.10
33	0.005	NT
34	0.22	2.3
35	0.03	0.33
36	0.005	0.17
37	0.1	4.4
38	0.24	2.8
39	0.031	0.36
40	0.053	1.6
41	0.046	0.3
42	0.027	0.45
43	1.0	NT
44	0.16	NT
45	NT	11
46	0.0033	2.5
47	0.77	0.24
48	0.004	0.066
49	NT	100
50	3.93	100
51	1.16	40
52	NT	100
53	0.72	21
54	NT	12
55	3.46	>100

Taulukko koetuloksista jatkuu

Esimerkki nro	ELISA IIb/IIIa IC_{50} μM	Agg:ihmisen PRP/ADP IC_{50} μM
56	0.14	0.9
57	>10	0.66
58	0.0334	0.28
59	>10	21
60	1.8	>10
61	>1	100
62	NT	6.8
63	0.0094	0.092
64	0.80	11
65	0.18	4.8
66	NT	>100
67	NT	29
68	>1	NT
69	0.009	0.16
70	0.0013	0.082
71	>10	1.5
72	0.0185	0.28
73	>10	1.2
74	NT	NT
75	NT	1.8
76	0.014	0.56
77	NT	1.3
78	0.02	0.18
79	NT	>100
80	1	>100
81	NT	0.39
82	0.019	0.12
83	NT	0.14
84	0.0055	0.084
85	NT	>100
86	NT	0.078
87	NT	0.084
88	0.099	0.084

Taulukko koetuloksista jatkuu

Esimerkki nro	ELISA IIb/IIIa IC_{50} μM	Agg:ihmisen PRP/ADP IC_{50} μM
89	NT	NT
90	NT	NT
91	NT	NT
92	NT	0.24
93	0.0094	0.086
94	NT	NT
95	NT	NT

Huom.: NT = ei tutkittu

Farmaseuttiset koostumukset

Keksinnön yhdisteitä sisältäviä farmaseuttisia formulaatioita voidaan antaa oraalisesti tablettien, kapseleiden, liuosten, emulsioiden tai suspensioiden muodossa, inhaloitavana nesteenä tai kiinteinä partikkeleina, kuten suihkeena, ihon kautta laitteen, kuten transdermaalisen laastarin avulla (joka on kuvattu US-patenteissa nro 5,296,222 ja 5,271,940, jotka julkaisut on liitetty tähän viitteeksi) tai rektaalisesti, esimerkiksi peräpuikkojen muodossa. Keksinnön lipofiiliset lääke-esiastejohdannaiset (esim. kaava Xd, Xe) ovat erityisen hyvin sopivia ihon läpi imeytymällä annettaviksi ja toimitettaviksi. Antaminen voi tapahtua myös parenteraalisesti, esimerkiksi injektoitavien liuosten muodossa.

Tabletit valmistetaan sekoittamalla vaikuttava aineosa ("vaikuttava aine" on yksi tai useampi keksinnön yhdiste mukaanluettuna ne, jotka vastaavat kaavoja I, II, Xd tai Xe) farmaseuttisesti inerttien, epäorgaanisten tai orgaanisten kantajien, laimennusaineiden ja/tai täyteaineiden kanssa. Esimerk-

kejä täyteaineista, joita voidaan käyttää tabletteihin, ovat laktoosi, maissitärkkelys tai sen johdannaiset, talkki, steariinihappo tai sen suolat. Esimerkkejä pehmeisiihn gelatiinikapseleihin sopivista täyteaineista ovat kasviöljyt, vahat, rasvat, puolikiinteät ja nestemäiset polyolit.

Sopivia täyteaineita liuosten ja siirappien valmistukseen ovat vesi, polyolit, sakkaroosi, inverttisokeri ja glukoosi.

Sopivia täyteaineita injektoitaviin liuoksiin ovat vesi, alkoholit, polyolit, glyseroli ja kasviöljyt.

Nämä farmaseuttiset tuotteet voivat lisäksi sisältää säilöntäaineita, liuottavia aineita, stabilisaattoreita, kostutusaineita, emulgaattoreita, makeutusaineita, väriaineita, makuaineita, puskureita, päällystysaineita ja antioksidantteja.

Tämän keksinnön farmaseuttiset koostumukset parenteraalisesti injektoitavaksi sisältävät farmaseuttisesti sopivia steriileitä vesipitoisia tai vettä sisältämättömiä liuoksia, dispersioita, suspensioita tai emulsioita sekä steriilejä jauheita, joilla tuote voidaan uudelleen muodostaa steriileiksi, injektoitaviksi liuoksiksi tai dispersioiksi juuri ennen käyttöä.

Vaikuttava aine voi myös olla valmistettu mikrokapseloituun muotoon.

Alla on kuvattu esimerkkiformulaatioita, joissa käytetään vaikuttavaa ainetta:

<u>Formulaatio 1</u>

Kovat gelatiinikapselit valmistetaan käyttäen seuraavia aineosia:

	(mg/kapseli)
vaikuttava aine	250,0
tärkkelys	305,0
magnesiumstearaatti	5,0

Ylläolevat aineet sekoitetaan ja täytetään koviin gelatiinikapseleihin 560 mg:n määrinä.

Formulaatio 2

Tablettimuoto valmistetaan käyttäen alla olevia aineosia:

	(mg/tabletti)
vaikuttava aine	250,0
selluloosa, mikrokiteinen	400,0
kolloidinen piidioksidi	10,0
steariinihappo	5,0

Komponentit sekoitetaan yhteen ja puristetaan tablettien muotoon, joista kukin painaa 665 mg.

Formulaatio 3

Kuiva, jauhemainen inhalaatioformulaatio valmistetaan seuraavista komponenteista:

	paino-%
vaikuttava aine	5
laktoosi	95

Vaikuttava aine sekoitetaan laktoosin kanssa ja seos lisätään kuivan jauheen inhalointilaitteeseen.

Formulaatio 4

Tabletit, joista jokainen sisältää 60 mg vaikuttavaa ainetta, valmistetaan seuraavasti:

	(milligrammaa)
vaikuttava aine	60,0
tärkkelys	45,0
mikrokiteinen selluloosa	35,0
polyvinyylipyrrolidoni (10% liuoksena vedessä)	4,0
natriumkarboksimetyylitärkkelys	4,5
magnesiumstearaatti	0,5
talkki	1,0
kaikkiaan	150,0

Vaikuttava aine, tärkkelys ja selluloosa viedään läpi nro 20 meshin US-seulan ja sekoitetaan kunnolla. Polyvinyylipyrrolidonin liuos sekoitetaan saatujen jauheiden kanssa, jotka sitten viedään 16 meshin US-seulan läpi. Valmistetut rakeet kuivataan 50-60°C:ssa ja viedään läpi 16 meshin US-seulan. Natriumkarboksimetyylitärkkelys, magnesiumstearaatti ja talkki, jotka ensin on viety läpi nro 30 meshin US-seulan, lisätään sitten rakeisiin, jotka sekoituksen jälkeen puristetaan tablettikoneella tablettien saamiseksi, joista kukin painaa 150 mg.

Formulaatio 5

Kapselit, joista jokainen sisältää 80 mg lääkettä, valmistetaan seuraavasti:

	(milligrammaa)
vaikuttava aine	80,0
tärkkelys	109,0
magnesiumstearaatti	1,0
kaikkiaan	190,0

Vaikuttava aine, selluloosa, tärkkelys ja magnesiumstearaatti sekoitetaan läpi nro 20 meshin US-seulan ja täytetään koviin gelatiinikapseleihin 190 mg:n määrinä.

Formulaatio 6

Peräpuikot, joista kukin siältää 225 mg vaikuttavaa ainetta, valmistetaan seuraavasti:

vaikuttava aine	225 mg
tyydyttyneet rasvahappoglyseridit määrään	2000 mg

Vaikuttava aine viedään läpi nro 60 meshin US-seulan läpi ja lietetään tyydyttyneisiin rasvahappoglyserideihin, jotka ensin on sulatettu käyttäen minimaalista tarvittavaa lämpöä. Seos kaadetaan sitten peräpuikkomuottiin, jonka nimelliskapasiteetti on 2,0 g, ja annetaan jäähtyä.

Formulaatio 7

Suspensiot, joista jokainen sisältää 50 mg lääkettä 5,0 ml:n annosta kohti, valmistetaan seuraavasti:

vaikuttava aine		50,0 mg
ksantaanikumi		4,0 mg
natriumkarboksimetyyliselluloosa		(11%)
mikrokiteinen selluloosa	(89%)	50,0 mg
sakkaroosi		1,75 g
natriumbentsoaatti		10,0 mg
makuaine		q.v.
väriaine		q.v.
puhdistettua vettä määrään		5,0 ml

Lääke, sakkaroosi ja ksantaanikumi sekoitetaan, viedään läpi nro 10 meshin US-seulan ja sekoitetaan sitten aikaisemmin valmistetun liuoksen kanssa, jossa oli sekoitettu mikrokiteistä selluloosaa ja natriumkarboksimetyyliselluloosaa veteen. Natriumbentsoaatti, makuaine ja väriaine laimennetaan pienellä vesimäärällä ja lisätään sekoittaen. Riittävästi vettä lisätään sitten halutun tilavuuden saamiseksi.

Formulaatio 8

Kapselit, joista kukin sisälsi 150 mg lääkettä, valmistetaan seuraavasti:

	(milligrammaa)
vaikuttava aine	150,0
tärkkelys	407,0
magnesiumstearaatti	3,0
kaikkiaan	560,0

Vaikuttava aine, selluloosa, tärkkelys ja magnesiumstearaatti sekoitetaan, viedään läpi nro 20 meshin US-seulan läpi ja täytetään koviin gelatiinikapseleihin 560 mg:n määrinä.

Hoitomenetelmä

Tämä keksintö tarjoaa käyttöön menetelmän tromboosin ehkäisemiseksi tai hoitamiseksi nisäkkäissä, erityisesti ihmisissä, joka menetelmä käsittää sen, että ihmiselle tai nisäkkäälle annetaan terapeuttisesti vaikuttava määrä tämän keksinnön yhdisteitä. Keksinnön verihiutaleiden aggregoitumista inhiboivat yhdisteet ovat käyttökelpoisia terapeuttisesti ehkäisemään trombinmuodostusta. Näihin hoitoihin sopivia indikaatioita ovat rajoittamatta ateroskleroosi ja arteriosklerooosi, akuutti sydänlihasinfarkti, krooninen epästabiili angina, lyhytaikaiset iskeemiset kohtaukset ja halvaukset, ääreisverisuonisairaudet, valtimotromboosi, raskausmyrkytys, embolia, restenoosi ja/tai tromboosi verisuonileikkauksen, yhteisen päänvaltimon sisäkalvon pehmentymien poiston, verisuonihaarautumien yhdyshaarautuman ja kroonisten sydänverisuonilaitteiden jälkeen (esim. sisällä turpoavat katetrit tai ohityskytkennät "kehonulkoisiin kiertäviin laitteisiin"). Nämä oireet edustavat erilaisia ahtauma- ja okkluusioverisuonisairauksia, joiden ajatellaan alkavan verihiutaleiden aktivoitumisesta verisuonten seinämillä.

PAI:ta voidaan käyttää valtimotrombien muodostuksen ehkäisyyn tai poistamiseen, epästabiilissa anginassa ja valtimoemboliassa tai tromboosissa, sekä hoidettaessa tai ehkäistäessä sydänlihasinfarktia (MI) ja seinämänsisäistä trombinmuodostusta MI:n jälkeen. Niitä käytetään myös aivoperäisiin sairauksiin, lyhytaikaisen iskeemisen kohtauksen hoitoon ja ehkäisyyn ja tromboottisen kohtauksen tai kehityksessä tapahtuvan kohtauksen hoitoon.

PAI:ta voidaan myös käyttää verihiutaleiden aggregoitumisen, embolisoitumisen tai kehonulkoisten kiertojen kulumisen ehkäisyyn, mukaanlukien munuaisdialyysin, sydänkeuhko-ohitusten, hemoperfuusioiden ja plasmafereesien helpottamiseen.

PAI:t ehkäisevät verihiutaleiden aggregoitumista, embolisaatiota tai verisuonten sisäisiin laitteisiin liittyvää kulumista, ja antaminen johtaa aortansisäisten pallopumppujen, ventrikulaaristen apulaitteiden ja valtimokatetrien paremmassa hyväksikäytössä.

PAI:t ovat myös käyttökelpoisia hoidettaessa tai ehkäistäessä laskimotrombooseja, kuten syvien laskimoiden tromboosit, IVC, munuaislaskimon tai porttilaskimon tromboosi ja keuhkolaskimon tromboosi.

Voidaan myös hoitaa erilaisia sairauksia, jotka liittyvät verihiutaleiden kulutukseen, kuten trombobottinen trombosytopeniapurppura.

Lisäksi tämän keksinnön PAI:ta voidaan käyttää monissa eiterapeuttisissa käyttökohteissa, joissa halutaan inhiboida verihiutaleiden aggregoitumista. Voidaan esimerkiksi saada aikaan parempi verihiutaleiden ja kokoveren säilyminen lisäämällä riittäviä määriä yhdisteitä, joiden määrä vaihtelee riippuen ehdotetun säilytysajan pituudesta, säilytysolosuhteista, säilytetyn aineen ensisijaisesta käytöstä, jne.

Edullisesti tämän keksinnön yhdisteitä annetaan farmaseuttisen formulaation muodossa. Näin ollen tämän keksinnön yhdisteitä voidaan antaa oraalisesti, parenteraalisesti, paikallisesti, rektaalisesti ja niin edelleen, haluttaessa sopivina annostusyksikköinä.

Termi parenteraalinen tässä käytettynä käsittää ihonalaisen, suonensisäisen, valtimonsisäisen injektio- tai infuusiotekniikan ilman rajoituksia. Termi "paikallisesti" käsittää antamisen rektaalisesti ja inhalaatiosuihkeena, sekä tavallisimmat reitit ihon ja limakalvojen kautta suussa ja nenässä.

Vaikuttavien aineiden varsinaiset annostusmäärät tämän keksinnön koostumuksissa voivat vaihdella, niin että annetaan vaikuttavan aineen (aineiden) määrä, joka riittää saavuttamaan halutun terapeuttisen vasteen tietyllä potilaalla.

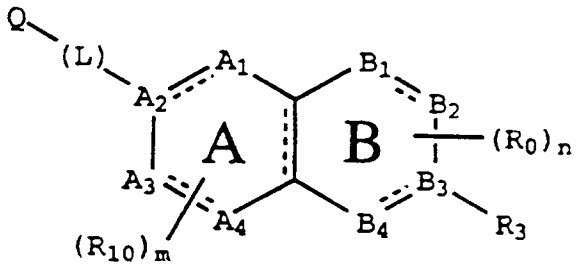
Valittu annostustaso riippuu tietyn yhdisteen aktiivisuudesta, antoreitistä, hoidettavan tilan vakavuudesta, ja hoidettavan potilaan tilasta ja aikaisemmasta lääketieteellisestä historiasta. Alan ammattimies voi kuitenkin aloittaa yhdisteen annoksilla, jotka ovat alempia kuin halutun terapeuttisen vaikutuksen saamiseksi tarvittavat, ja sitten vähän kerrallaan nostaa annostusta, kunnes haluttu vaikutus saavutetaan. Haluttaessa vaikuttava päivittäinen annos voidaan jakaa useisiin annoksiin antotarkoituksiin, esim. kahdesta neljään erillistä annosta päivässä. On kuitenkin ymmärrettävää, että spesifinen annostaso tietylle potilaalle riippuu useista tekijöistä, kuten ruumiinpainosta, yleisestä terveydestä, ruokavaliosta, antoajasta ja -reitistä, yhdistelmästä muiden lääkkeiden kanssa ja kunkin hoidettavan sairauden vaikeudesta.

Terapeuttisten annostusten alue on noin 0,01 - noin 10.000 milligrammaa päivässä, jolloin edullinen alue on 1-300 milligrammaa.

Tähän keksintöön voidaan tehdä monia muunnoksia ja variaatioita poikkeamatta sen alueesta, kuten alan ammattimiehelle on ilmeistä. Tässä kuvatut spesifiset toteutusmuodot annetaan vain esimerkeiksi, ja keksintöä rajoittavat vain mukaanliitetyt vaatimukset.

PATENTTIVAATIMUKSET

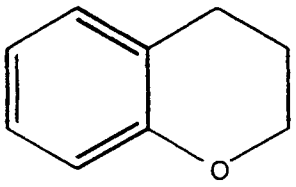
1. Bisyklinen yhdiste, jolla on kahdesta kondensoituneesta kuusijäsenisestä renkaasta, A:sta ja B:stä muodostunut ydin ja jota esittää kaava (I), tai sen farmaseuttisesti sopiva suola, solvaatti tai lääke-esiaste:



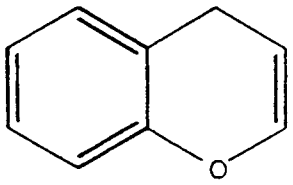
(I)

jossa;

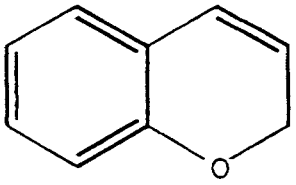
bisykliset renkaista A ja B muodostuneet ytimet on valittu ryhmästä, johon kuuluvat alla olevien kaavojen (17)-(21) mukaiset ryhmät:



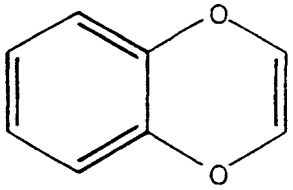
(17),



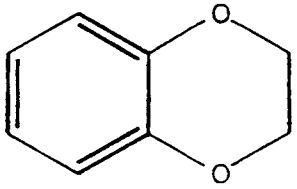
(18),



(19),



(20),



(21);

R_3 on hapan ryhmä, joka sisältää yhden tai useamman happaman radikaalin;

n on luku 0-6;

R_0:t ovat samoja tai erilaisia ja ne on toisistaan riippumatta valittu vedystä, alkyylistä, halogeenisubstituoidusta alkyylistä, alkenyylistä, alkynyylistä, sykloalkyylistä, aryylistä, aryylialkyylistä, hydroksista, alkoksista, aralkoksista, aminosta, substituoidusta aminosta, karbamoyylistä, karboksista, asyylista, syaanista, halogeenista, nitrosta, sulfosta, =O:sta, =S:stä; sillä edellytyksellä, että jos R_0 on =O tai =S, vain yksi ryhmästä B_1, B_2, B_3 ja B_4 voi olla typpi;

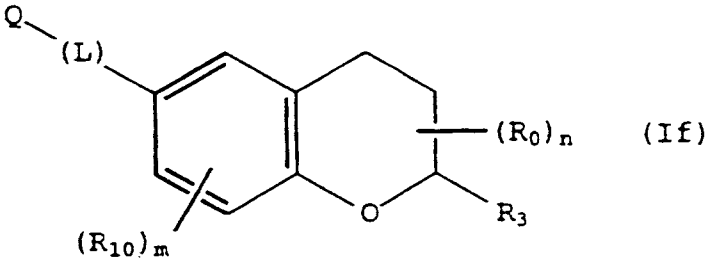
m on luku 0-6;

R_{10}:t voivat olla samoja tai erilaisia ja on toisistaan riippumatta valittu vedystä, alkyylistä, halogeenisubstituoidusta alkyylistä, alkenyylistä, alkynyylistä, sykloalkyylistä, aryylistä, aryylialkyylistä, hydroksista, alkoksista, aralkoksista, karboksista, asyylistä, syaanista, halogeenista, nitrosta, sulfosta, =O:sta, =S:stä; sillä edellytyksellä, että vain yksi R_{10} voi olla =O tai =S;

sitova ryhmä -(L)- on sidos tai kahdenarvoinen substituoitu tai substituoimaton ketju, jossa on 1-10 atomia, jotka on valittu hiilestä, typestä, rikistä ja hapesta; ja

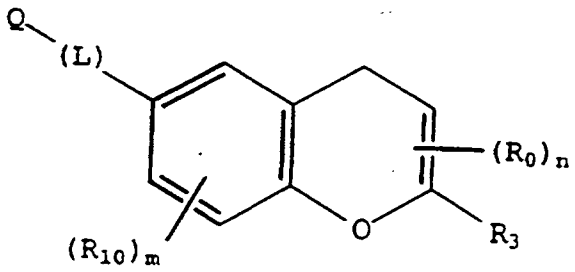
Q on emäksinen ryhmä, joka sisältää yhden tai useamman emäksisen radikaalin.

2. Patenttivaatimuksen 1 mukainen yhdiste, jota esittää kaava (If):



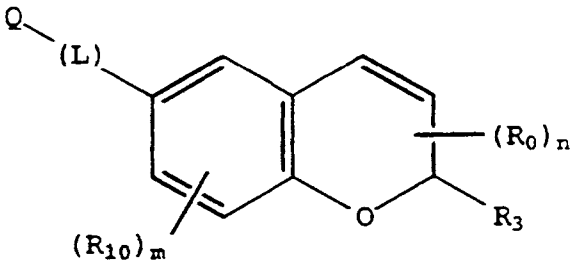
(If)

3. Patenttivaatimuksen 1 mukainen yhdiste, jota esittää kaava (Ig):



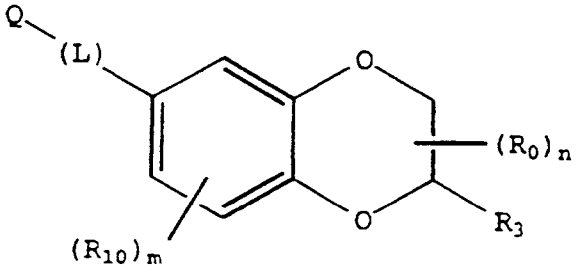
(Ig)

4. Patenttivaatimuksen 1 mukainen yhdiste, jota esittää kaava (Ih):



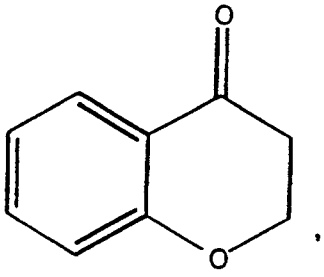
(Ih)

5. Patenttivaatimuksen 1 mukainen yhdiste, jota esittää kaava (Ii):

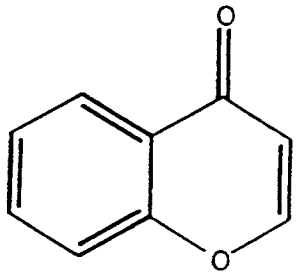


(Ii)

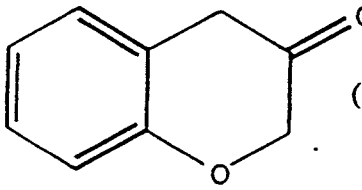
6. Patenttivaatimuksen 1 mukainen yhdiste, jossa oksosubstituoitu renkaiden A ja B muodostama ydin on valittu ryhmästä, johon kuuluvat kaavat (28)-(30) jäljessä:



(28)

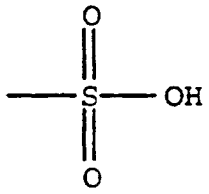


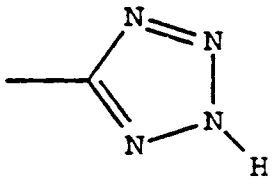
(29)

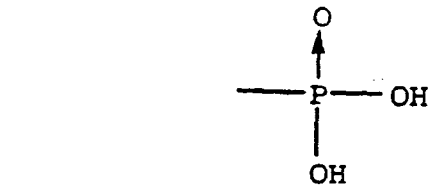


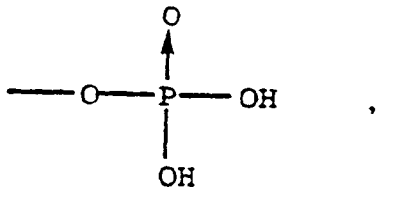
(30)

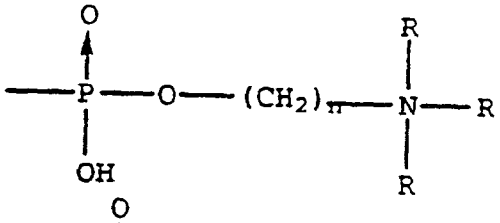
7. Patenttivaatimuksen 1 mukainen yhdiste, jossa happaman ryhmän R_3 happamat radikaalit on valittu ryhmästä, johon kuuluvat seuraavat kaavat:

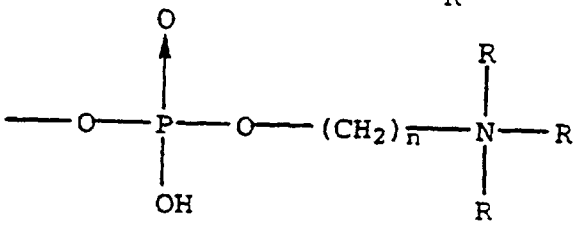


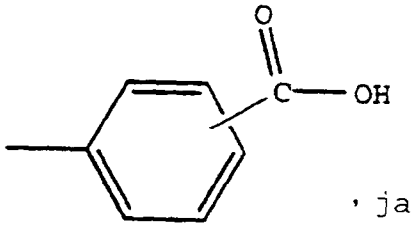




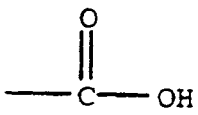






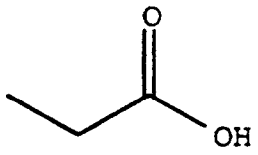


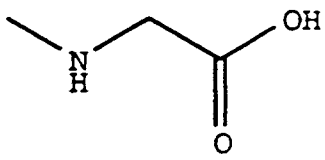
, ja

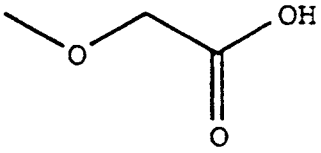


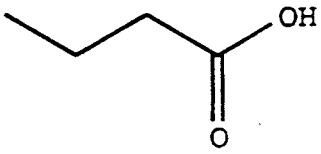
.

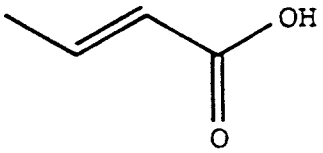
8. Patenttivaatimuksen 1 mukainen yhdiste, jossa happamat radikaalit ryhmässä R_3 on valittu ryhmästä:

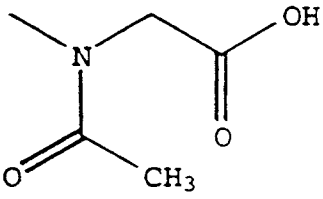


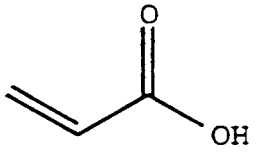


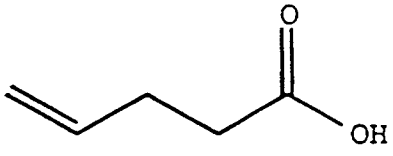






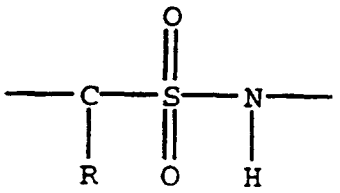




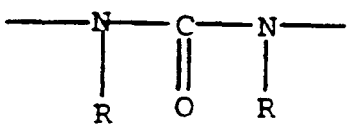


9. Patenttivaatimuksen 1 mukainen yhdiste, jossa Q sisältää emäksisen radikaalin, joka on valittu ryhmästä, johon kuuluvat amino, imino, amidino, N-alkyyliamidiinit, N,N'-dialkyyliamidiinit, N-aryyliamidiinit, aminometyleeniamino, iminometyleeniamino, guanidiini, aminoguanidiini, alkyyliamino, dialkyyliamino, trialkyyliamino, alkylideeniamino, pyrrolyyli, imidatsolyyli, pyratsolyyli, pyridyyli, pyratsinyyli, pyrimidinyyli, indolitsinyyli, isoindolyyli, 3H-indolyyli, indolyyli, 1H-indatsolyyli, purinyyli, 4H-kinolitsinyyli, isokinolyyli, kinolyyli, ftaaliatsinyyli, naftyridinyyli, kinoksalinyyli, amidi, tioamidi, bentsamidiini, kinatsolinyyli, kinnolinyyli, pteridinyyli, 4aH-karbotsolyyli, karbotsolyyli, beeta-karbolinyyli, fenantridinyyli, akridinyyli, pyrimidinyyli, fenantrolinyyli, fenatsinyyli, fenarsatsinyyli, fenotiatsinyyli, pyrrolinyyli, imidatsolidinyyli, imidatsolinyyli, pyratsolidinyyli, pyratsolinyyli, piperidyyli, piperatsinyyli, indolinyyli, isoindolinyyli, kinuklidinyyli, morfolinyyli ja mikä tahansa edelläolevista ryhmistä substituoituna amino-, imino-, amidino-, aminometyleeniamino-, iminometyleeniamino-, guanidiini-, alkyyliamino-dialkyyliamino-, trialkyyliamino- tai alkylideeniaminoryhmillä.

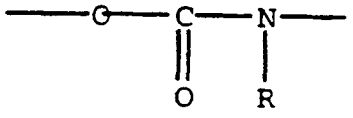
10. Patenttivaatimuksen 1 mukainen yhdiste, jossa sitova ryhmä -(L)- on valittu ryhmistä, joita esittävät kaavat:



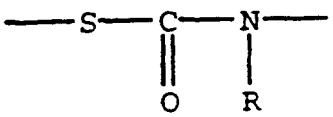
,

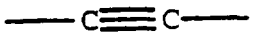


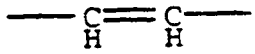
,

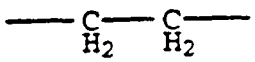


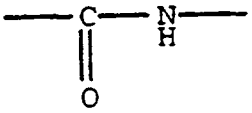
,

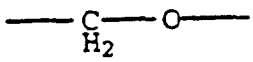




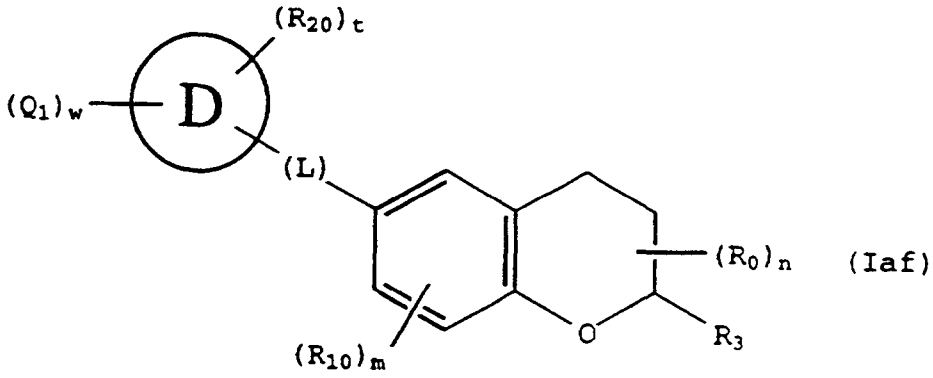




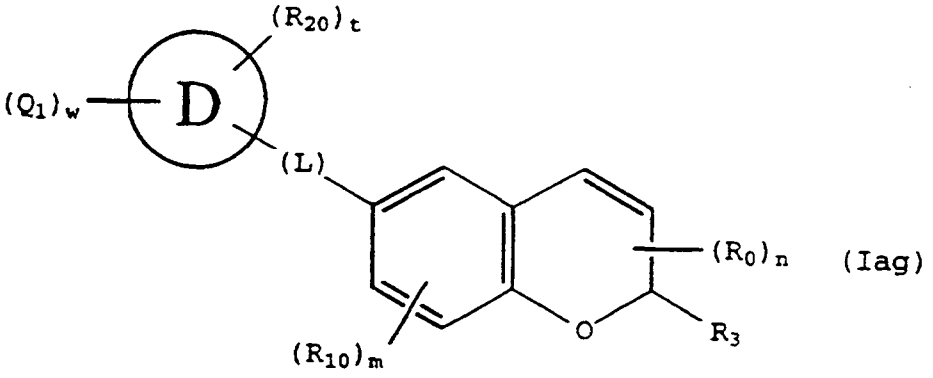




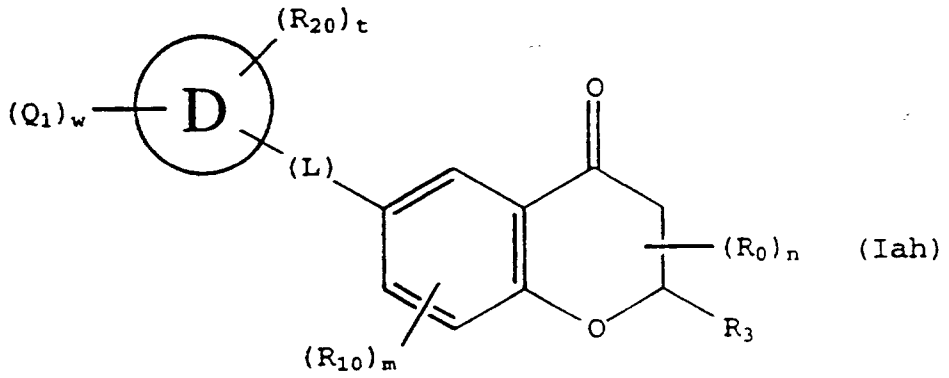
11. Bisyklinen yhdiste tai sen farmaseuttisesti sopiva suola, solvaatti tai lääke-esiaste, jolla on kahdesta kondensoituneesta kuusijäsenisestä renkaasta muodostunut ydin, joka on valittu kaavoista (Iaf), (Iag) ja (Iah) alla:



(Iaf)



(Iag)



(Iah)

joissa

R_3 on hapan ryhmä, joka sisältää yhden tai useamman happaman radikaalin;

n on luku 0-6;

R_0:t ovat samoja tai erilaisia ja ne on toisistaan riippumatta valittu vedystä, alkyylistä, halogeenisubstituoidusta alkyylistä, alkenyylistä, alkynyylistä, sykloalkyylistä, aryylistä, aryylialkyylistä, hydroksista, alkoksista, aralkoksista, aminosta, substituoidusta aminosta, karbamoyylistä, karboksista, asyylista, syaanista, halogeenista, nitrosta, sulfosta, =O:sta, =S:stä; sillä edellytyksellä, että jos R_0 on =O tai =S, vain yksi ryhmästä B_1, B_2, B_3 ja B_4 voi olla typpi;

m on luku 0-6;

R_{10}:t voivat olla samoja tai erilaisia ja on toisistaan riippumatta valittu vedystä, alkyylistä, halogeenisubstituoidusta alkyylistä, alkenyylistä, alkynyylistä, sykloalkyylistä, aryylistä, aryylialkyylistä, hydroksista, alkoksista, aralkoksista, karboksista, asyylistä, syaanista, halogeenista, nitrosta, sulfosta, =O:sta, =S:stä; sillä edellytyksellä, että vain yksi R_{10} voi olla =O tai =S;

t on luku 0-3;

R_{20}:t voivat olla samoja tai erilaisia ja ne on toisistaan riippumatta valittu vedystä, halogeenista, alkyylistä, halogeenisubstituoidusta alkyylistä, alkenyylistä, alkynyylistä, sykloalkyylistä, aryylistä, aryylialkyylistä, hydroksista, alkoksista, aralkoksista, karboksista, asyylistä, syaanista, halogeenista, nitrosta, sulfosta;

sitova ryhmä -(L)- on sidos tai kahdenarvoinen substituoitu tai substituoimaton ketju, jossa on 1-10 atomia, jotka on valittu hiilestä, typestä, rikistä ja hapesta; ja

D on 5-8 rengasatomista muodostunut rengas ja mainitut rengasatomit on toisistaan riippumatta valittu hiilestä, typestä, hapesta tai rikistä, sillä edellytyksellä, että ainakin kaksi renkaan D atomeista on hiiliä;

w on luku 1-3; ja

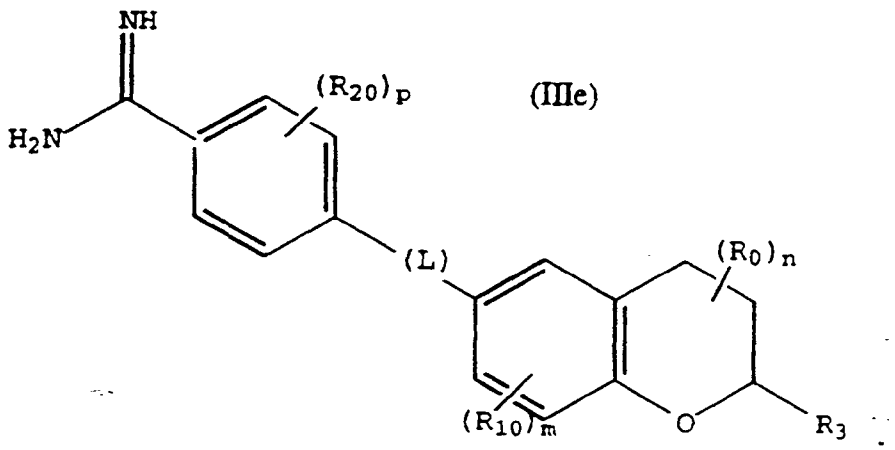
Q_1 on emäksinen radikaali.

12. Patenttivaatimuksen 11 mukainen yhdiste, jossa rengas D on muodostunut ytimestä, joka on valittu ryhmästä, johon kuuluvat bentseeni, sykloheptadieeni, sykloheptatrieeni, sykloheptaani, sykloheksaani, syklohekseeni, sykloheksadieeni, syklohepteeni, syklo-oktadieeni, syklo-oktaani, syklo-oktatetraeeni, syklo-okteeni, syklopentaani, syklopenteeni, imidatsoli, iso-oksatsoli, morfoliini, oksatsoli, piperatsiini, piperidiini, pyratsiini, pyratsoli, pyridiini, pyrimidiini, pyrroli, pyrrolidiini, pyrroliini, tetrahydropyridiini, tetrahydropyrimidiini, 1H-tetratsoli, tiatsolidiini, tiatsoli, tiopyraani, 1,3,5-triatsiini, 1,2,3-triatsoli, 1,2,4-triatsoli, dihydrofuraani, dihydropyraani, dioksaani, dioksepiini, dioksolaani, furaani, oksokaani, tetrahydrofuraani, tetrahydropyraani, tiofeeni ja tetrahydrotiofeeni.

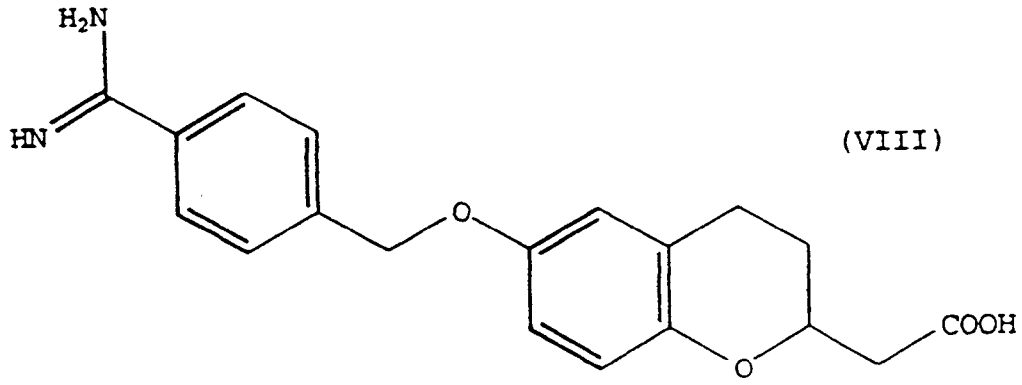
13. Patenttivaatimuksen 11 mukainen yhdiste, jossa Q_1 on valittu ryhmästä, johon kuuluvat amino, imino, amidino, aminometyleeniamino, iminometyleeniamino, guanidiini, aminoguanidiini, alkyyliamino, dialkyyliamino, trialkyyliamino, alkylideeniamino, pyrrolyyli, imidatsolyyli, pyratsolyyli, pyridyyli, pyratsinyyli, pyrimidinyyli, indolitsinyyli, isoindolyyli, 3H-indolyyli, indolyyli, 1H-indatsolyyli, purinyyli, 4H-kinolitsinyyli, isokinolyyli, kinolyyli, ftaaliatsinyyli, naftyridinyyli, kinoksalinyyli, amidi, tioamidi, bentsamidiini, kinatsolinyyli, kinnolinyyli, pteridinyyli, 4aH-karbotsolyyli, karbotsolyyli, beeta-karbolinyyli, fenantridinyyli, akridinyyli, pyrimidinyyli, fenentrolinyyli, fenatsinyyli, fenarsatsinyyli, fenotiatsinyyli, pyrrolinyyli, imidatsolidinyyli, imidatsolinyyli, pyratsolidinyyli, pyratsolinyyli, piperidyyli, piperatsinyyli, indolinyyli, isoindolinyyli, kinuklidinyyli, morfolinyyli ja mikä tahansa edelläolevista ryhmistä substituoituna amino-imino-, amidino-, aminometyleeniamino-, iminometyleeniamino-, guanidiini-, alkyyliamino-, dialkyyliamino-, trialkyyliamino- tai alkylideeniaminoryhmillä.

14. Patenttivaatimuksen 11 mukainen yhdiste, jossa R_{20} on kloori tai fluori ja t on 1 tai 2.

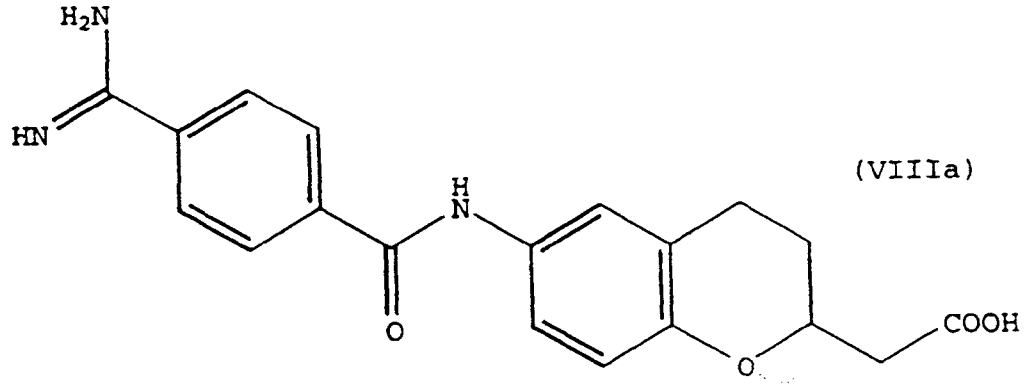
15. Patenttivaatimuksen 1 mukainen yhdiste, jossa on bentsopyraanipohjainen ydin, jota esittää rakennekaava (IIIe):



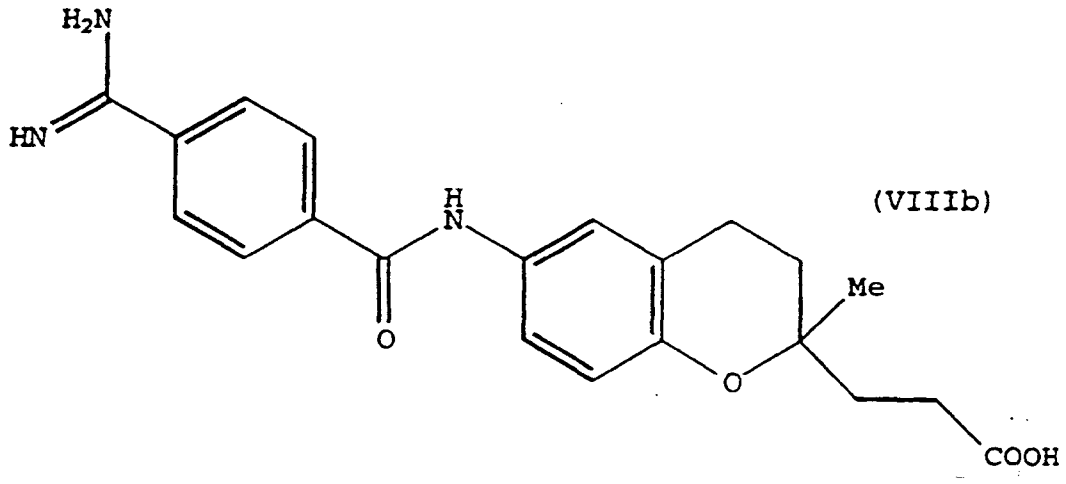
16. Yhdiste valittuna ryhmästä, johon kuuluvat yhdisteet, joita esittävät seuraavat kaavat (VIII)-(VIIIi) tai niiden farmaseuttisesti sopiva suola, solvaatti tai lääke-esiaste:



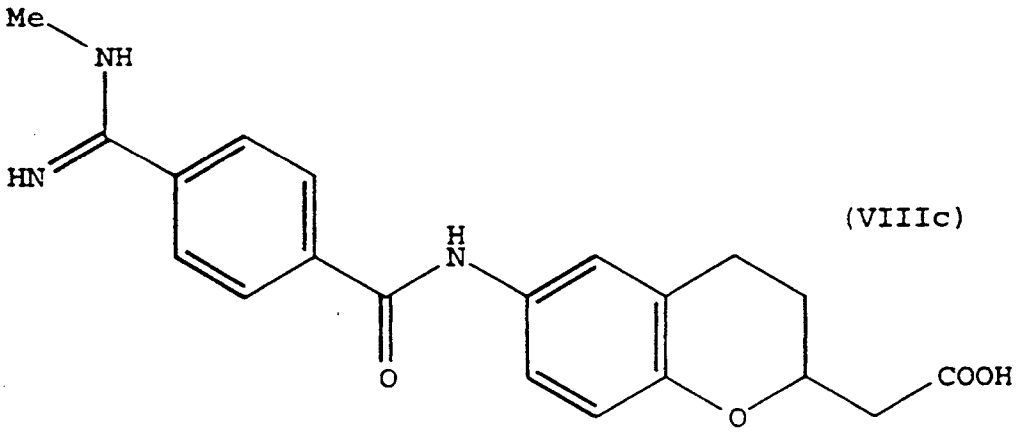
(VIII)



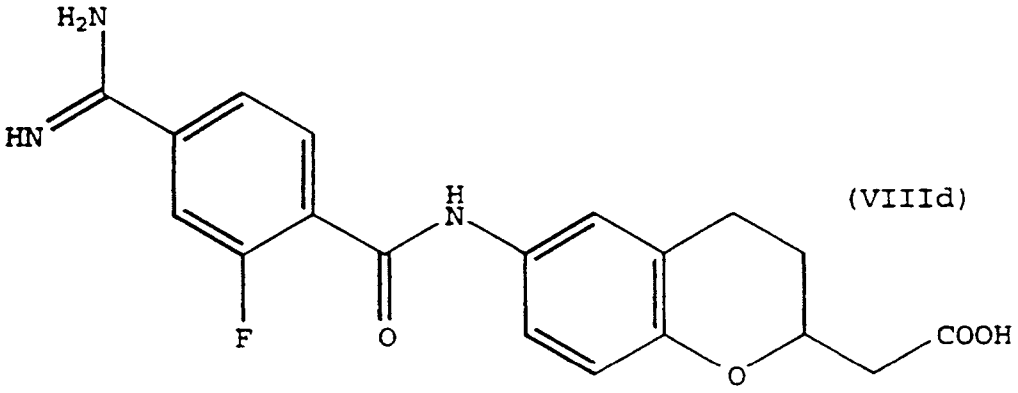
(VIIIa)



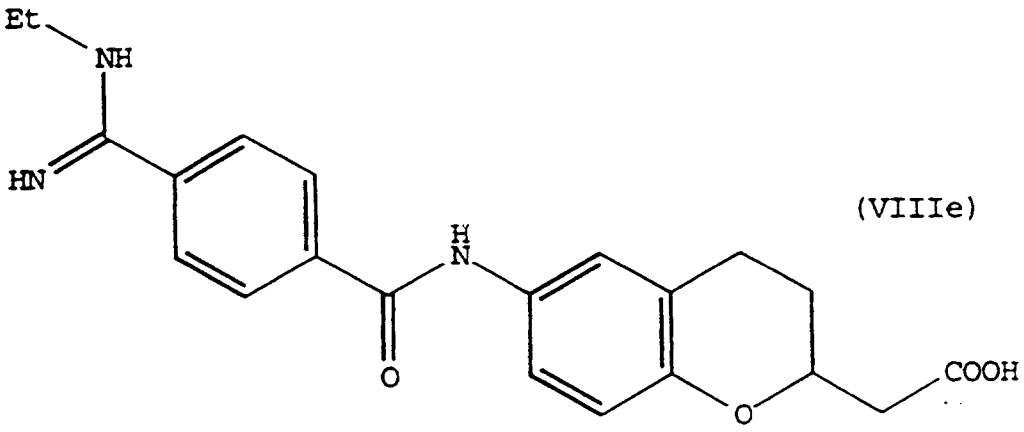
(VIIIb)



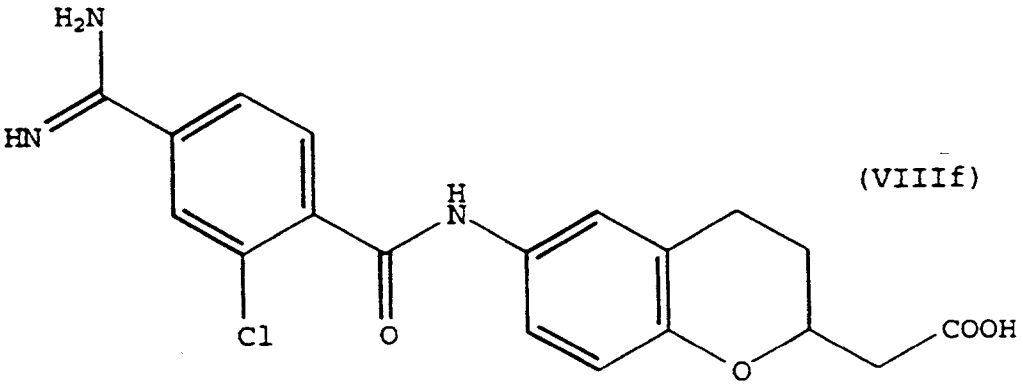
(VIIIc)



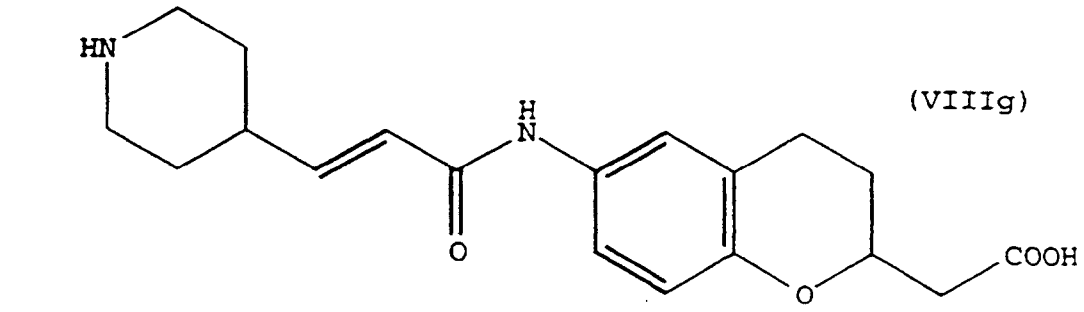
(VIIId)



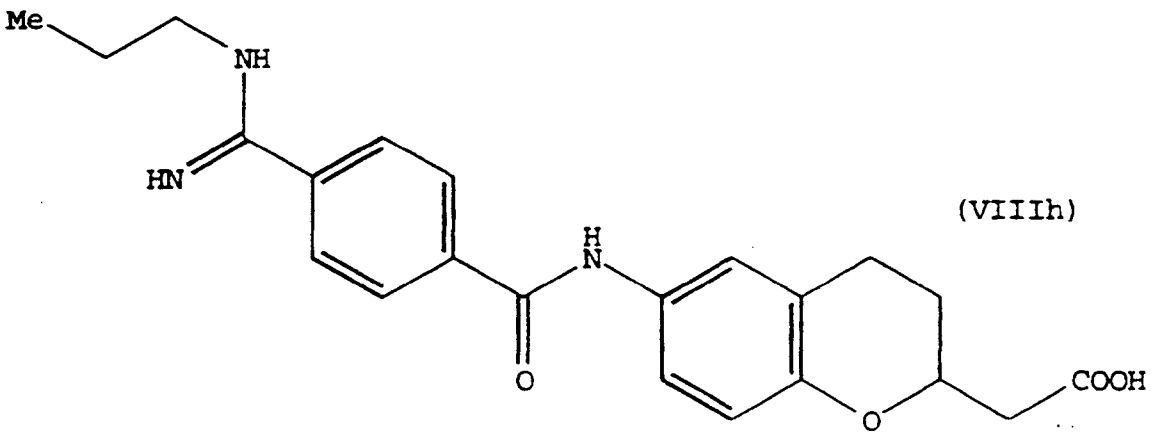
(VIIIe)



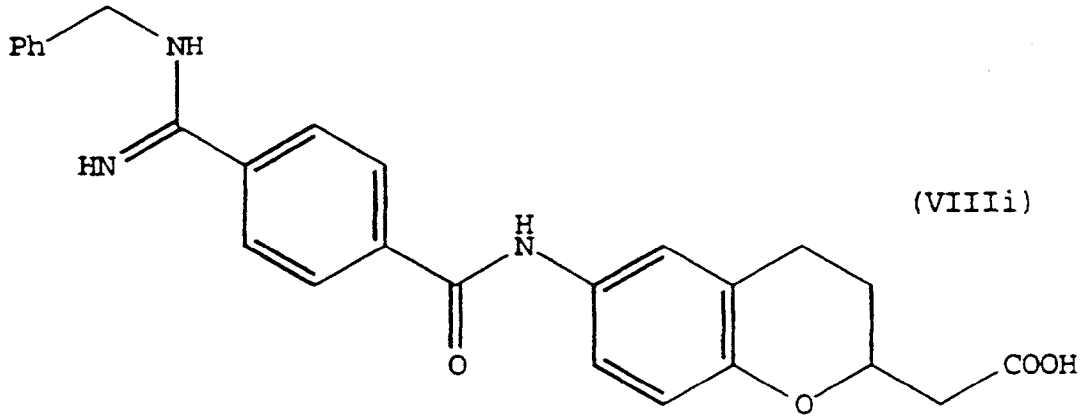
(VIIIf)



(VIIIg)



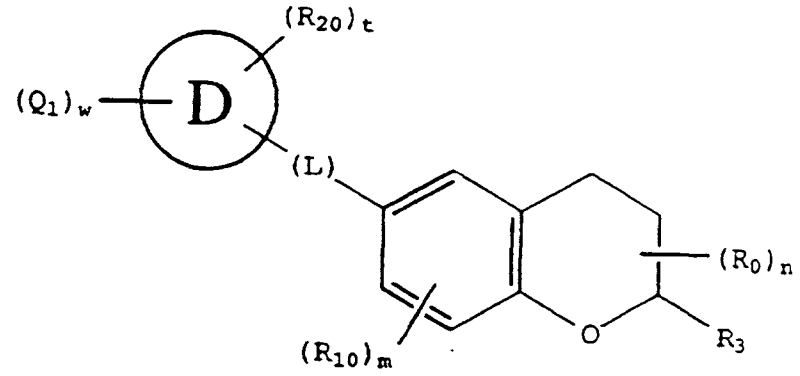
(VIIIh)



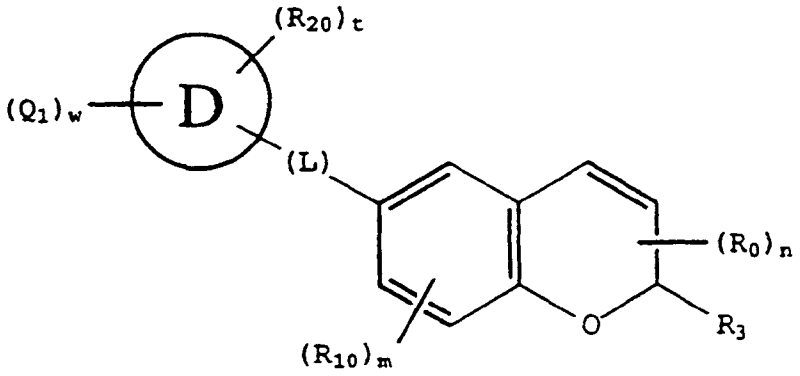
(VIIIi)

tai minkä tahansa yhdisteiden (VIII)-(VIIIi) muodostamat seokset.

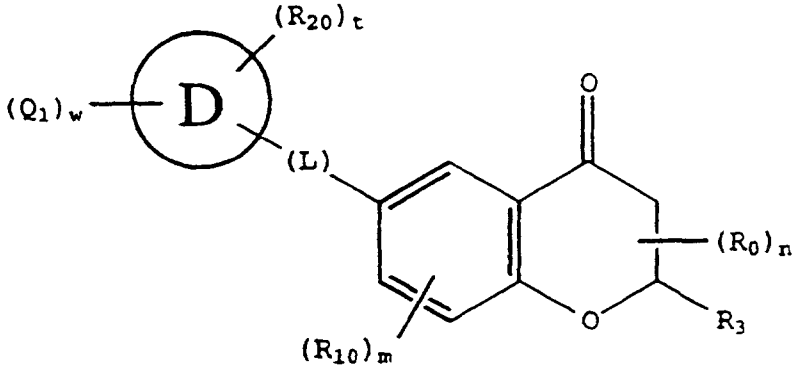
17. Menetelmä yhdisteen valmistamiseksi, joka on valittu kaavoista (Iaf), (Iag) ja (IaH) alla:



(Iaf)



(Iag)



(Iah)

joissa
R_3 on hapan ryhmä, joka sisältää yhden tai useamman happaman radikaalin;

n on luku 0-6;

R_0:t ovat samoja tai erilaisia ja ne on toisistaan riippumatta valittu vedystä, alkyylistä, halogeenisubstituoidusta alkyylistä, alkenyylistä, alkynyylistä, sykloalkyylistä, aryylistä, aryylialkyylistä, hydroksista, alkoksista, aralkoksista, aminosta, substituoidusta aminosta, karbamoyylistä, karboksista, asyylista, syaanista, halogeenista, nitrosta, sulfosta, =O:sta, =S:stä; sillä edellytyksellä, että jos R_0 on =O tai =S, vain yksi ryhmästä B_1, B_2, B_3 ja B_4 voi olla typpi;

m on luku 0-6;

R_{10}:t voivat olla samoja tai erilaisia ja on toisistaan riippumatta valittu vedystä, alkyylistä, halogeenisubstituoidusta alkyylistä, alkenyylistä, alkynyylistä, sykloalkyylistä, aryylistä, aryylialkyylistä, hydroksista, alkoksista, aralkoksista, karboksista, asyylistä, syaanista, halogeenista, nitrosta, sulfosta, =O:sta, =S:stä; sillä edellytyksellä, että vain yksi R_{10} voi olla =O tai =S;

t on luku 0-3;

R_{20}:t voivat olla samoja tai erilaisia ja ne on toisistaan riippumatta valittu vedystä, halogeenista, alkyylistä, halogeenisubstituoidusta alkyylistä, alkenyylistä, alkynyylistä, sykloalkyylistä, aryylistä, aryylialkyylistä, hydroksista, alkoksista, aralkoksista, karboksista, asyylistä, syaanista, halogeenista, nitrosta, sulfosta;

sitova ryhmä -(L)- on sidos tai kahdenarvoinen substituoitu tai substituoimaton ketju, jossa on 1-10 atomia, jotka on valittu hiilestä, typestä, rikistä ja hapesta; ja

D on 5-8 rengasatomista muodostunut rengas ja mainitut rengasatomit on toisistaan riippumatta valittu hiilestä, typestä, hapesta tai rikistä, sillä edellytyksellä, että ainakin kaksi renkaan D atomeista on hiiliä;

w on luku 1-3; ja

Q_1 on emäksinen radikaali;
olennaisesti sellaisina kuin tässä edellä on kuvattu viitaten mihin tahansa esimerkkiin.

18. Verihiutaleiden aggregoitumista inhiboiva farmaseuttinen koostumus, joka sisältää:

(i) terapeuttisesti vaikuttavan verihiutaleiden aggregoitumista inhiboivan määrän patenttivaatimusten 1-17 mukaista bisyklistä yhdistettä; ja

(ii) farmaseuttisesti sopivan kantajan tai laimennusaineen sille.

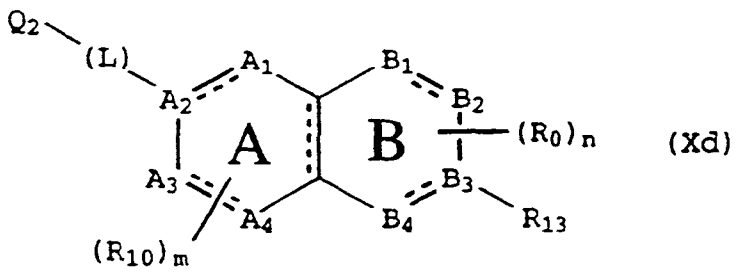
19. Minkä tahansa patenttivaatimuksen 1-17 mukainen bisyklinen yhdiste tai sen farmaseuttisesti sopiva suola käytettäväksi lievittämään seuraavia patologisia vaikutuksia: ateroskleroosi ja arteriioskleroosi, akuutti sydänlihasinfarkti, krooninen stabiili angina, epästabiili angina, lyhytaikaiset iskeemiset kohtaukset ja halvaukset, ääreisverenkiertosairaudet, valtimotromboosi, raskausmyrkytys, embolia, restenoosi verisuonileikkauksen, yhteisen päänvaltimon sisäkalvon pehmentymien poiston, verisuonihaarautumien yhdyshaarautuman jälkeen.

20. Menetelmä verihiutaleiden aggregoitumisen inhiboimiseksi, jossa menetelmässä annetaan sen tarpeessa olevalle nisäkkäälle terapeuttisesti vaikuttava määrä verihiutaleiden aggregoitumista inhiboiva määrä patenttivaatimuksen 1 mukaista bisyklistä yhdistettä.

21. Menetelmä fibrinogeenin sitoutumisen inhiboimiseksi saattamalla glykoproteiini IIb-IIIa-kohdat kosketuksiin patenttivaatimuksen 1 mukaisen yhdisteen kanssa.

22. Menetelmä nisäkkään, mukaanluettuna ihmisen hoitamiseksi lievittämään seuraavia patologisia vaikutuksia: ateroskleroosi ja arteriоskleroosi, akuutti sydänlihasinfarkti, krooninen stabiili angina, epästabiili angina, lyhytaikaiset iskeemiset kohtaukset ja halvaukset, ääreisverenkiertosairaudet, valtimotromboosi, raskausmyrkytys, embolia, restenoosi verisuonileikkauksen, yhteisen päänvaltimon sisäkalvon pehmentymien poiston, verisuonihaarautumien yhdyshaarautuman jälkeen, jolloin menetelmä käsittää sen, että annetaan nisäkkäälle ainakin yhtä patenttivaatimuksen 1 mukaista bisyklistä yhdistettä riittävä määrä inhiboimaan fibrinogeenin sitoutuminen glykoproteiini IIb-IIIa-kohtiin nisäkkäässä, jolloin mainitut vaikutukset estyvät.

23. Lääke-esiaste bisyklisestä yhdisteestä, jolla on kahdesta kondensoituneesta kuusijäsenisestä renkaasta, A:sta ja B:stä muodostunut ydin, jota esittää kaava (Xd):



(Xd)

jossa

A_1, A_3 ja A_4 on toisistaan riippumatta valittu hiilestä, hapesta, rikistä ja typestä;

A_2 on toisista riippumatta valittu hiilestä ja typestä, sillä edellytyksellä, että A_2:lla on tyydyttymätön sidos, jos A_2 on N ja sillä edellytyksellä, että ainakin kaksi ryhmistä A_1, A_2, A_3 ja A_4 ovat hiiliä;

B_1, B_2 ja B_4 on toisistaan riippumatta valittu hiilestä, hapesta, rikistä ja typestä;

B_3 on toisista riippumatta valittu hiilestä ja typestä, sillä edellytyksellä, että B_3:lla on tyydyttymätön sidos, jos B_3 on N ja sillä edellytyksellä, että ainakin kaksi ryhmistä B_1, B_2, B_3 ja B_4 ovat hiiliä;

n on luku 0-6;

R_0:t ovat samoja tai erilaisia ja ne on toisistaan riippumatta valittu vedystä, alkyylistä, halogeenisubstituoidusta alkyylistä, alkenyylistä, alkynyylistä, sykloalkyylistä, aryylistä, aryylialkyylistä, hydroksista, alkoksista, aralkoksista, aminosta, substituoidusta aminosta, karbamoyylistä, karboksista, asyylista, syaanista, halogeenista, nitrosta, sulfosta, =O:sta, =S:stä; sillä edellytyksellä, että jos R_0 on =O tai =S, vain yksi ryhmästä B_1, B_2, B_3 ja B_4 voi olla typpi;

m on luku 0-6;

R_{10}:t voivat olla samoja tai erilaisia ja on toisistaan riippumatta valittu vedystä, alkyylistä, halogeenisubstituoidusta alkyylistä, alkenyylistä, alkynyylistä, sykloalkyylistä, aryylistä, aryylialkyylistä, hydroksista, alkoksista, aralkoksista, karboksista, asyylistä, syaanista, halogeenista, nitrosta, sulfosta, =O:sta, =S:stä; sillä edellytyksellä, että vain yksi R_{10} voi olla =O tai =S;

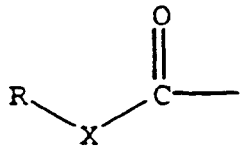
sitova ryhmä -(L)- on sidos tai kahdenarvoinen substituoitu tai substituoimaton ketju, jossa on 1-10 atomia, jotka on valittu hiilestä, typestä, rikistä ja hapesta; ja

Q_2 on valittu (i) emäksisestä ryhmästä, tai (ii) emäksisestä ryhmästä, joka sisältää asyloidun emäksisen radikaalin;

R_{13} on valittu (i) happamasta ryhmästä, joka sisältää happaman radikaalin, tai (ii) happamasta ryhmästä, joka sisältää happaman radikaalin esterijohdannaisen;

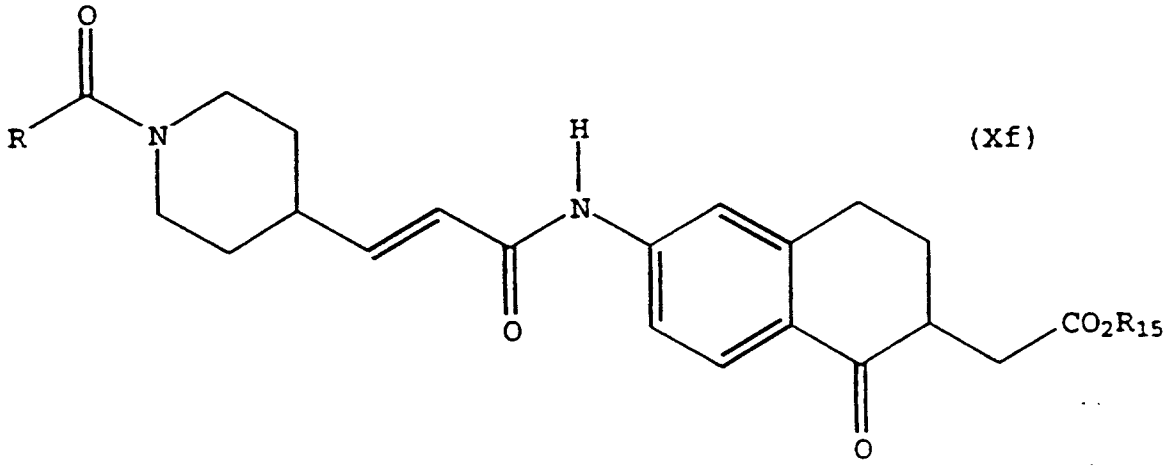
sillä edellytyksellä, että Q_2:ssa on emäksinen ryhmä, joka sisältää asyloidun emäksisen radikaalin ja R_{13} on hapan ryhmä, joka sisältää happaman radikaalin esterijohdannaisen.

24. Patenttivaatimuksen 23 mukainen yhdiste, jossa asyloidulla osalla asyloidussa emäksisessä radikaalissa on kaava:

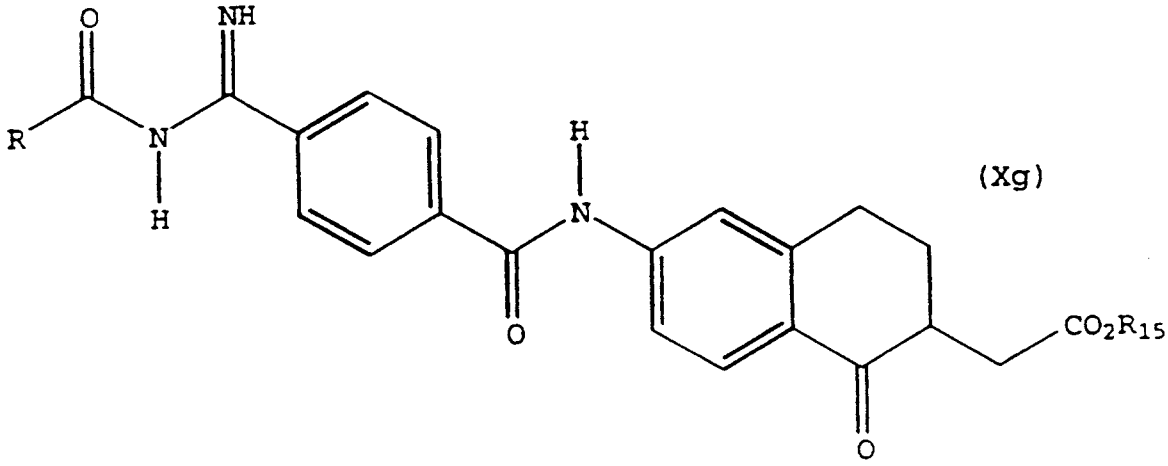


jossa R on C_1-C_8-alkyyli, C_2-C_8-alkenyyli, aryyli, C_7-C_{12}-substituoitu aryyli, ja C_7-C_{12}-aryylialkyyli; ja X on sidos, C, O, S tai N.

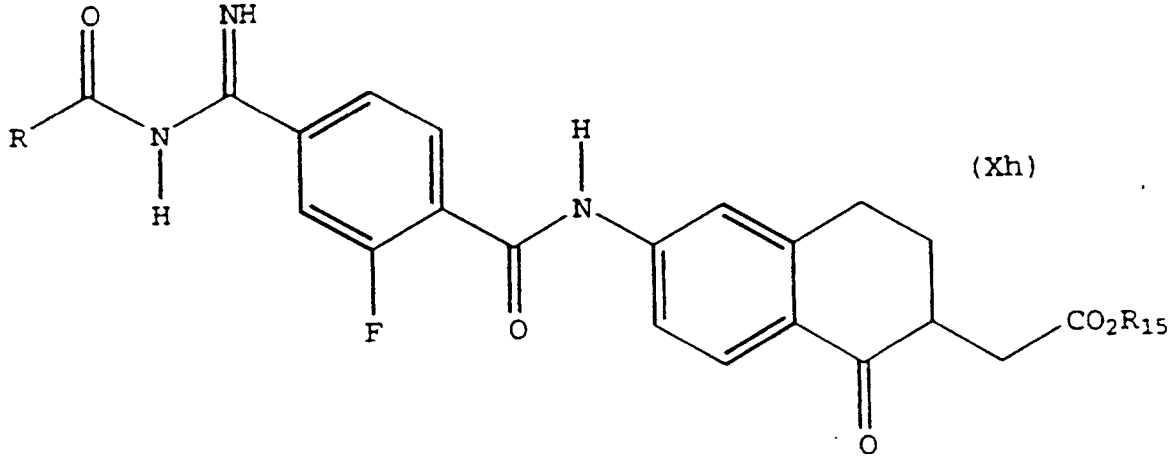
25. Lääke-esiastejohdannaisyhdiste, joka on valittu ryhmästä, johon kuuluvat yhdisteet, joita esittävät kaavat (Xf), (Xg), (Xh), (Xi), (Xk), (Xl), (Xm) ja (Xn) alla:



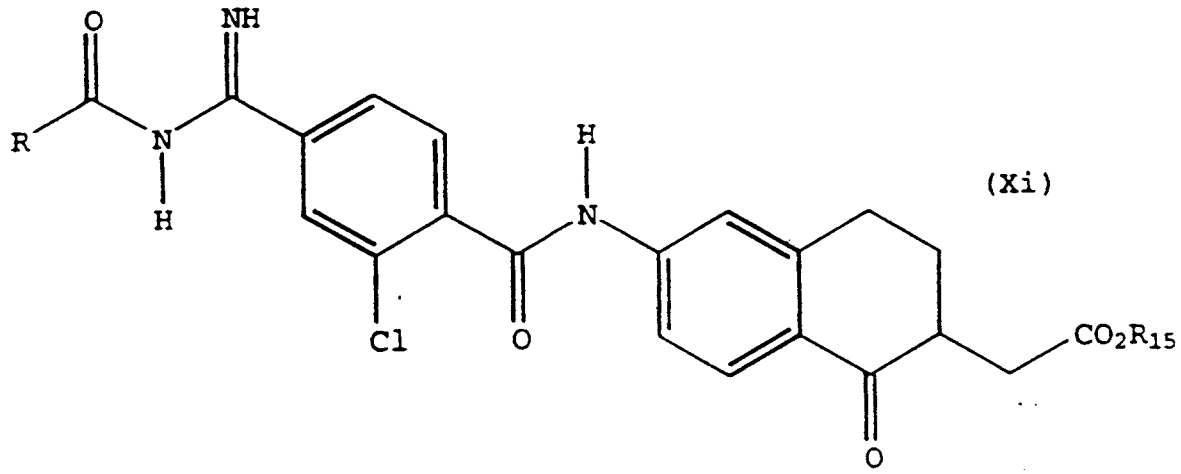
(Xf)



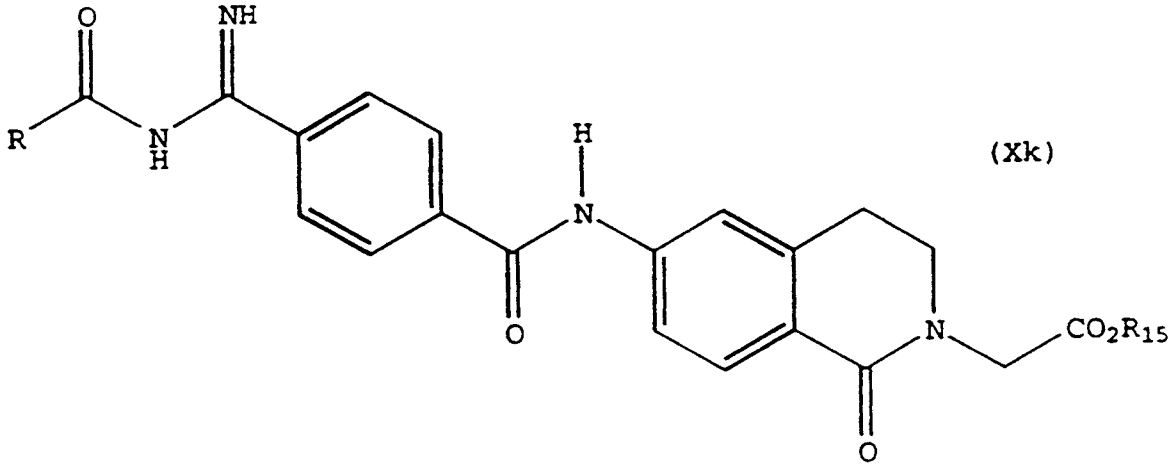
(Xg)



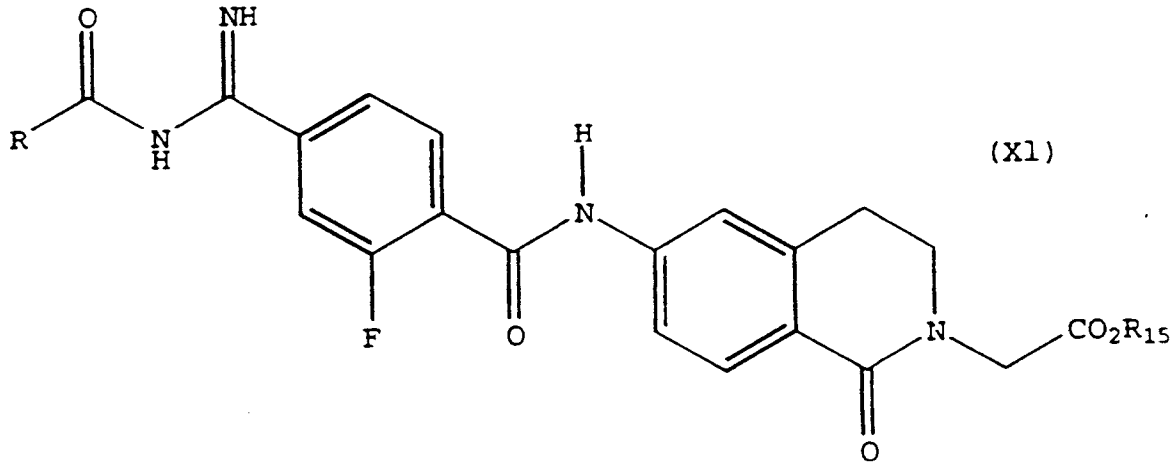
(Xh)



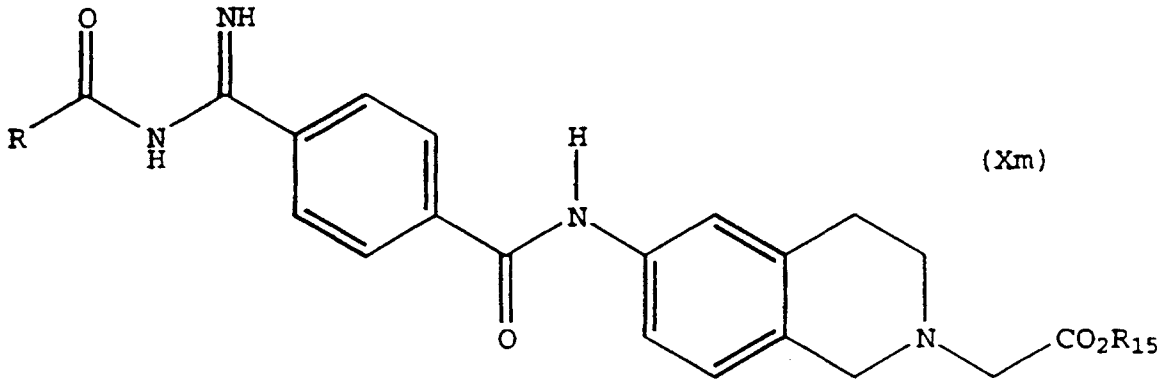
(Xi)



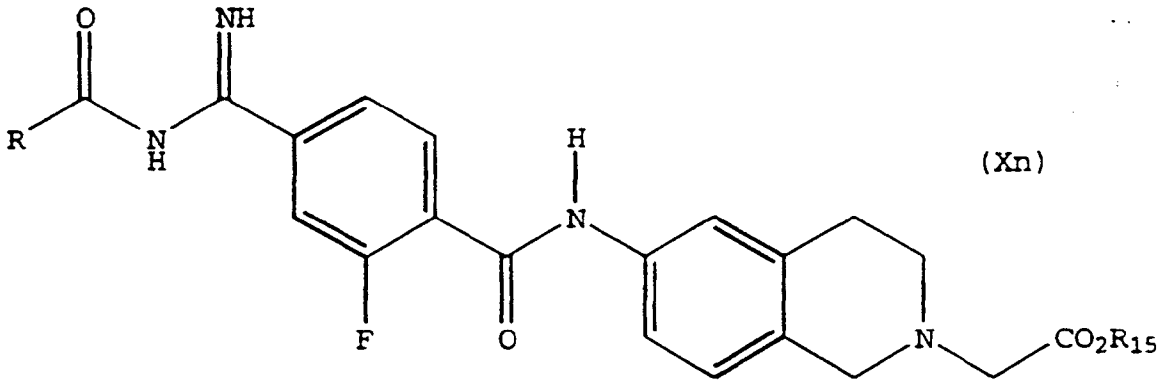
(Xk)



(Xl)



(Xm)

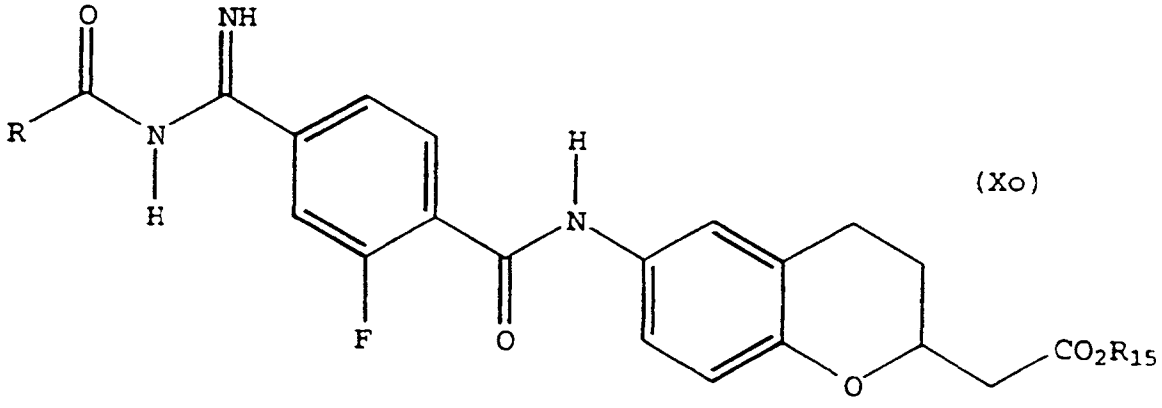


(Xn)

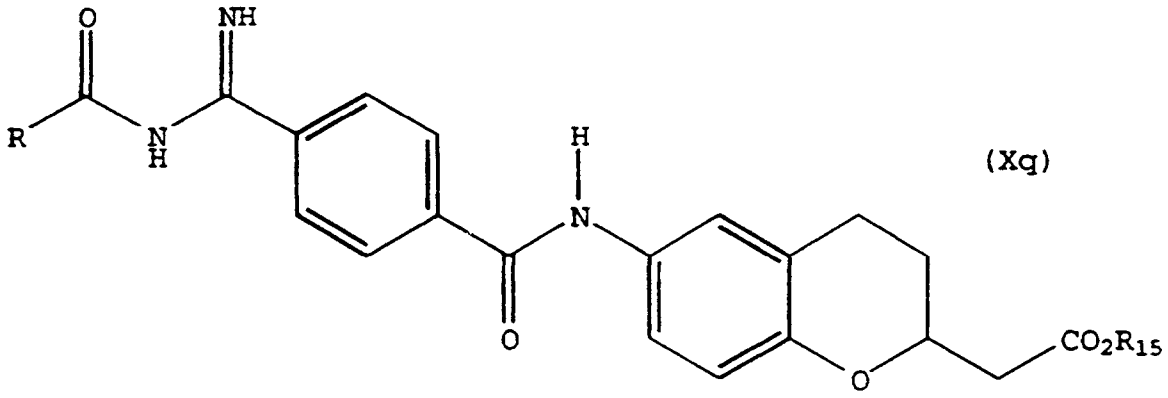
joissa R = -H, -OMe, -OEt, -OPr, C_1-C_4-alkyyli,

R_{15} = Me, Et, Pr.

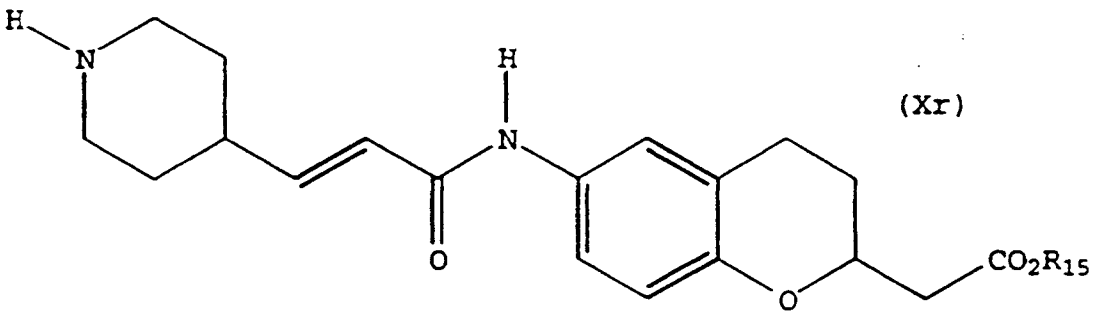
26. Lääke-esiastejohdannaisyhdiste, joka on valittu ryhmästä, johon kuuluvat yhdisteet, joita esittävät kaavat (Xo), (Xq) ja (Xr) alla:



(Xo)



(Xq)



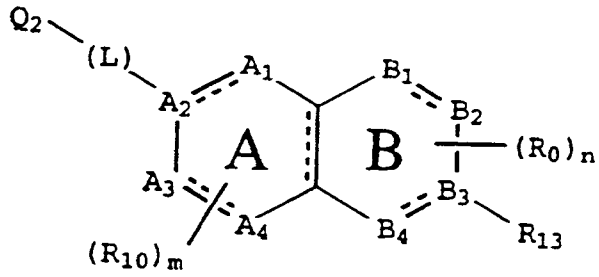
(Xr)

joissa R = -H, -OMe, -OEt, -OPr,
X = -Cl, -F, -H
R_{15} = Me, Et, Pr.

27. Verihiutaleiden aggregoitumista inhiboiva farmaseuttinen koostumus, joka sisältää:
(i) terapeuttisesti tehokkaan verihiutaleiden aggregoitumista inhiboivan määrän patenttivaatimuksen 23 mukaista bisyklistä yhdistettä; ja

(ii) farmaseuttisesti sopivan kantajan tai laimennusaineen sille.

28. Menetelmä lääke-esiasteen valmistamiseksi bisyklisestä yhdisteestä, jolla on kahdesta kondensoituneesta kuusijäsenisestä renkaasta, A:sta ja B:stä, muodostunut ydin, ja jota esittää kaava (Xd):



(Xd)

jossa

A_1, A_3 ja A_4 on toisistaan riippumatta valittu hiilestä, hapesta, rikistä ja typestä;

A_2 on toisista riippumatta valittu hiilestä ja typestä, sillä edellytyksellä, että A_2:lla on tyydyttymätön sidos, jos A_2 on N ja sillä edellytyksellä, että ainakin kaksi ryhmistä A_1, A_2, A_3 ja A_4 ovat hiiliä;

B_1, B_2 ja B_4 on toisistaan riippumatta valittu hiilestä, hapesta, rikistä ja typestä;

B_3 on toisista riippumatta valittu hiilestä ja typestä, sillä edellytyksellä, että B_3:lla on tyydyttymätön sidos, jos B_3 on N ja sillä edellytyksellä, että ainakin kaksi ryhmistä B_1, B_2, B_3 ja B_4 ovat hiiliä;

n on luku 0-6;

R_0:t ovat samoja tai erilaisia ja ne on toisistaan riippumatta valittu vedystä, alkyylistä, halogeenisubstituoidusta alkyylistä, alkenyylistä, alkynyylistä, sykloalkyylistä, aryylistä, aryylialkyylistä, hydroksista, alkoksista, aralkoksista, aminosta, substituoidusta aminosta, karbamoyylistä, karboksista, asyylista, syaanista, halogeenista, nitrosta, sulfosta, =O:sta, =S:stä; sillä edellytyksellä,

että jos R_0 on =O tai =S, vain yksi ryhmästä B_1, B_2, B_3 ja B_4 voi olla typpi;

m on luku 0-6;

R_{10}:t voivat olla samoja tai erilaisia ja on toisistaan riippumatta valittu vedystä, alkyylistä, halogeenisubstituoidusta alkyylistä, alkenyylistä, alkynyylistä, sykloalkyylistä, aryylistä, aryylialkyylistä, hydroksista, alkoksista, aralkoksista, karboksista, asyylistä, syaanista, halogeenista, nitrosta, sulfosta, =O:sta, =S:stä; sillä edellytyksellä, että vain yksi R_{10} voi olla =O tai =S;

sitova ryhmä -(L)- on sidos tai kahdenarvoinen substituoitu tai substituoimaton ketju, jossa on 1-10 atomia, jotka on valittu hiilestä, typestä, rikistä ja hapesta;

Q_2 on valittu (i) emäksisestä ryhmästä, tai (ii) emäksisestä ryhmästä, joka sisältää asyloidun emäksisen radikaalin;

R_{13} on valittu (i) happamasta ryhmästä, joka sisältää happaman radikaalin, tai (ii) happamasta ryhmästä, joka sisältää happaman radikaalin esterijohdannaisen;

sillä edellytyksellä, että Q_2:ssa on emäksinen ryhmä, joka sisältää asyloidun emäksisen radikaalin ja R_{13} on hapan ryhmä, joka sisältää happaman radikaalin esterijohdannaisen;

olennaisesti kuten tässä edellä on kuvattu viittaamalla mihin tahansa esimerkeistä.

29. Menetelmä verihiutaleiden aggregoitumisen inhiboimiseksi, jossa annetaan sen tarpeessa olevalle nisäkkäälle terapeuttisesti vaikuttava, verihiutaleiden aggregoitumista inhiboiva määrä patenttivaatimuksen 23 mukaista bisyklistä yhdistettä.

30. Menetelmä fibrinogeenin sitoutumisen estämiseksi saattamalla glykoproteiini IIb-IIIa-kohdat kosketuksiin patenttivaatimuksen 23 yhdisteen kanssa.

31. Menetelmä nisäkkään, mukaanlukien ihmisen, hoitamiseksi lievittämään seuraavia patologisia vaikutuksia: ateroskleroosi ja arteriоskleroosi, akuutti sydänlihasinfarkti, krooninen stabiili angina, epästabiili angina, lyhytaikaiset iskeemiset kohtaukset ja halvaukset, ääreisverenkiertosairaudet, valtimotromboosi, raskausmyrkytys, embolia, restenoosi verisuonileikkauksen, yhteisen päänvaltimon sisäkalvon pehmentymien poiston, verisuonihaarautumien yhdyshaarautuman jälkeen, jolloin menetelmässä annetaan nisäkkäälle ainakin yhtä patenttivaatimuksen 23 mukaista yhdistettä; jossa mainittua bisyklistä yhdistettä annetaan nisäkkäälle riittävä määrä inhiboimaan fibrinogeenin sitoutumisen glykoproteiini IIb-IIIa-kohtiin nisäkkääss, jolloin mainitut vaikutukset estyvät.