(19) SUOMI - FINLAND
(FI)

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

(10) **FI 941638 A7**

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

(21) Patenttihakemus - Patentansökan - Patent application 941638

(51) Kansainvälinen patenttiluokitus - Internationell patentklassifikation - International patent classification
C07D 335/16 (2006.01)

(22) Tekemispäivä - Ingivningsdag - Filing date **08.04.1994**

(23) Saapumispäivä - Ankomstdag - Reception date **08.04.1994**

(41) Tullut julkiseksi - Blivit offentlig - Available to the public **09.10.1994**

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

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

08.04.1993 US 044843 P

(71) Hakija - Sökande - Applicant

1 • Sanofi-Synthélabo, 174 Avenue de France, 75013 Paris, RANSKA, (FR)

(72) Keksijä - Uppfinnare - Inventor

1 • Wentland, Mark Philip, Audobon, PA 19403, AMERIKAN YHDYSVALLAT, (US)
2 • Perni, Robert Bruno, Birdsboro, PA 19508, AMERIKAN YHDYSVALLAT, (US)
3 • Guiles, Joseph William, Chester Springs, PA 19425, AMERIKAN YHDYSVALLAT, (US)

(74) Asiamies - Ombud - Agent

Kolster Oy Ab, Salmisaarenaukio 1, 00180 Helsinki

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

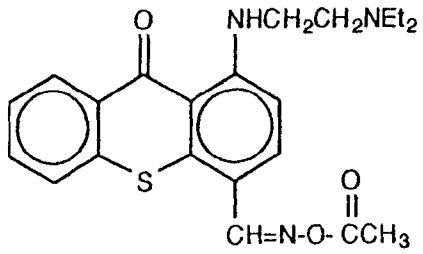
Tioxantenonantitumörmedel

Menetelmä kasvainten vastaisten tioksantenoniyhdisteiden valmistamiseksi

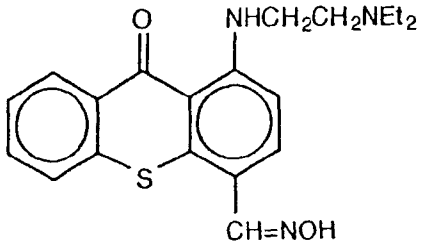
Tämän keksinnön kohteena on menetelmä uusien 1-[[(dialkyyliamino)alkyyli]amino]-4-substituoitujen tioksanten-9-onien valmistamiseksi. Keksinnön mukaisesti valmistettavat yhdisteet ovat käyttökelpoisia hoidettaessa kasvaimien ja syöpää nisäkkäissä.

Nabih ja Elsheikh [J. Pharm. Sci. 54, 1672 - 1673 (1965)] kuvaavat 1-[[2-(dietyyliamino)etyyli]amino]-4-[(dietyyliamino)metyyli]tioksanten-9-onia. Yhdisteellä ei osoitettu olevan mitään hyötyä.

Collinsin ja Rosin US-patentti 3 745 172 kuvaa välituotetta sieniä vastustavien ja bakteereita vastustavien aineiden valmistuksessa:



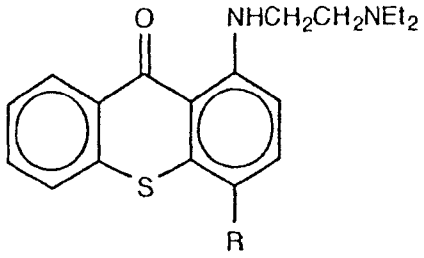
ja matolääkkeenä ja bakteereita vastustavana aineena:



Rosin ja Peruzottin US-patentti 3 312 598 kuvaa 1-[[2-(dietyyliamino)etyyli]amino]-9-okso-9H-tioksanteeni-4-karboksyylihappoa fermentaation sivutuotteena, jolle ei ole esitetty mitään käyttöä.

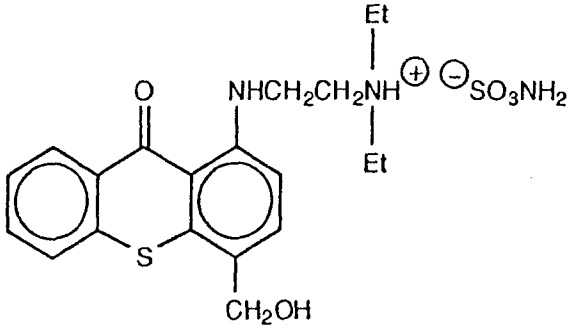
Blanz ja French [J. Med. Chem. 6, 185 - 191 (1963)] kuvaavat erilaisten tioksantenonien valmistusta liittyen lukantoniin, ja yhdisteiden koetuloksia leukemiaa

ja kahta kiinteää kasvainta vastaan. Yhdisteiden joukossa kuvataan



jossa R on metyyli, metoksi tai etoksi.

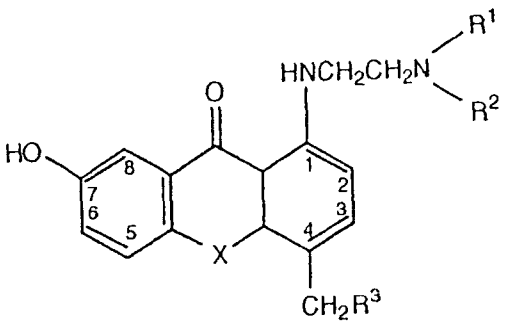
Yarinsky ja Freele [Journal of Tropical Medicine and Hygiene 73, 23 - 27 (1970)] kuvaavat



halkiomatoa vastustavana aineena.

Palmer et al. [J. Med. Chem. 31, 707 - 712 (1988)] kuvaavat N-[2-(dimetyyliamino)etyyli]-9-okso-9H-tioksanteeni-4-karboksiamidi monohydrokloridia, jota testattiin in vitro hiirileukemiaa (L1210) ja in vivo P388-leukemiasoluja vastaan ja havaitsivat yhdisteen olevan sen arvoinen, että sitä tuskin kannattaisi käyttää potentiaalisena kasvaimia vastustavana aineena.

Archerin US-patentti 4 539 412 kuvaa yhdisteitä, joilla on kaava



kun X = S:

R^1 ja R^2 valitaan riippumattomasti alemmasta alkyylistä ja yhdistettyinä valitaan pyrrolidinyylistä, piperidinyylistä, morfolinyylistä, piperatsinyylistä ja N-substituoidusta piperatsinyylistä; ja

R^3 on H tai hydroksi.

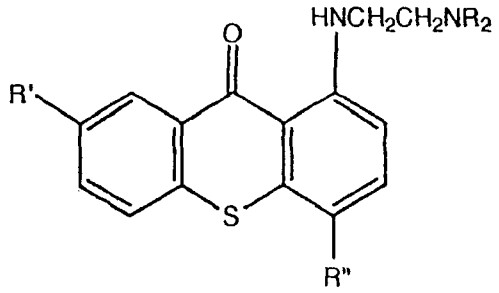
Kun R = O:

R^1 ja R^2 valitaan riippumattomasti alemmasta alkyylistä ja yhdistettyinä valitaan pyrrolidinyylistä, piperidyylistä, morfolinyylistä, piperatsinyylistä ja N-substituoidusta piperatsinyylistä; ja

R^3 on hydroksi.

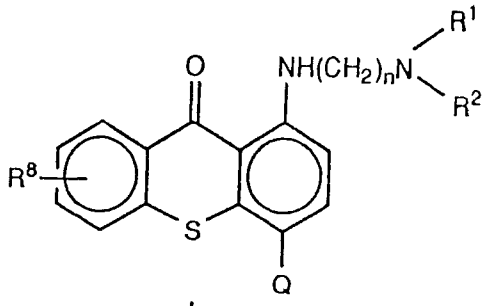
Yhdisteiden sanotaan olevan hyödyllisiä kasvaimia vastustavina aineina.

Archer et al. [J. Med. Chem. 31, 254 - 260 (1988)] kuvaavat yhdisteitä, joilla on yleinen kaava:



jossa $R=C_2H_5$, $R'=H$, $R''=CH_2OH$ (esimerkki 1);
$R=CH_3$, $R'=OH$, $R''=CH_2OH$ (esimerkki 2);
$R=C_2H_5$, $R'=H$, $R''=CH_2OCONHCH_3$ (esimerkki 4);
$R=CH_3$, $R'=OH$, $R''=CH_2OCONHCH_3$ (esimerkki 5);
$R=C_2H_5$, $R'=H$, $R''=CH_2OCONHC_6H_5$ (esimerkki 23);
$R=C_2H_5$; $R'=H$, $R''=CH_2OCONHC_3H_7$ (esimerkki 24);
$R=C_2H_5$, $R'=H$, $R''=CH_2OCONHC_4H_9$ (esimerkki 25);
$R=C_2H_5$, $R'=H$, $R''=CH_2OCOOCH_3$ (esimerkki 26);
$R=C_2H_5$, $R'=H$, $R''=CH_2OCOCH_3$ (esimerkki 27) tai
$R=C_2H_5$, $R'=H$, $R''=CH_2OCOC_6H_3(NO_2)_2$ (esimerkki 28)
ja koetuloksia näiden yhdisteiden kasvaimia vastustavasta ja/tai halkiomatoa vastustavasta aktiivisuudesta.

Tässä keksinnössä kuvataan yleisesti yhdiste, jolla on kaava I



I

jossa: (1) n on 2 tai 3;

R^1 ja R^2 ovat riippumattomasti alempi alkyyli;

Q on jäännös valittuna ryhmästä CH_2NHR^3, $CH_2N(R^4)SO_2R^7$, CH_2NHCHO, CH=N-Ar, $C(O)NR^5R^6$, $CH_2N(R^4)C(O)R^7$, $CH_2N(C_2H_5)CHO$, $CH_2N(R^4)P(O)$(O-alempi alkyyli)$_2$, $CH_2N=CH-N(R^9)(R^{10})$, $CH_2N(R^4)C(O)CF_3$ ja $CH_2N(R^4)C(O)OR^7$;

R^3 on vety tai alempi alkyyli;

R^4 on vety, alempi alkyyli tai Ar;

R^5 on vety, alempi alkyyli tai Ar;

R^6 on vety tai alempi alkyyli;

R^7 on alempi alkyyli tai Ar;

R^8 on hydroksi;

Ar on fenyyli tai fenyyli, joka on substituoitu metyylillä, metoksilla, hydroksilla, halogeenilla tai nitrolla ja

R^9 ja R^{10} ovat riippumattomasti alempi alkyyli; tai

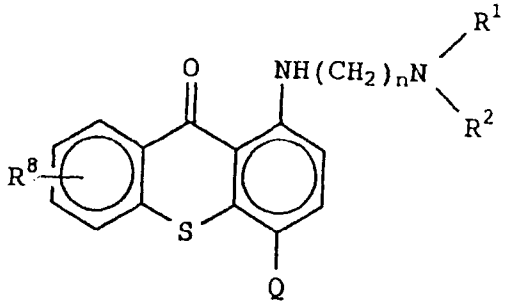
(2) Q on jäännös valittuna ryhmästä $CH_2N(R^4)SO_2R^7$, CH=N-Ar, $C(O)NR^5R^6$, $CH_2N(R^4)C(O)R^7$, $CH_2N(R^4)P(O)$(O-alempi alkyyli)$_2$, $CH_2N(R^4)C(O)CF_3$ ja $CH_2N(R^4)C(O)OR^7$; R^8 on vety, alempi alkyyli, alempi alkoksi tai hydroksi; Ar on fenyyli, joka on substituoitu hydroksilla; ja n, R^1, R^2, R^4, R^5, R^6 ja R^7 ovat, kuten tässä edellä osassa (1) on määritetty, edellyttäen että yksi tai useampi ryhmästä R^4, R^5 tai R^7 on Ar; tai

(3) Q on jäännös valittuna ryhmästä $CH_2N=CH-N(R^9)(R^{10})$, $CH_2N(R^4)C(O)CF_3$ ja $CH_2N(R^4)C(O)OR^7$; R^8 on vety, alempi alkyyli, alempi alkoksi tai hydroksi; ja n, R^1, R^2, R^4, R^7, Ar, R^9 ja R^{10} ovat kuten tässä edellä on määritetty osassa (1);

tai sen farmaseuttisesti hyväksyttävä happoadditiosuola tai solvaatti.

Yhdisteet ovat hyödyllisiä kasvaimien hoitamiseksi nisäkkäissä.

Tämän keksinnön kohteena on menetelmä edellä kohdan (3) mukaisen yhdisteen valmistamiseksi eli yhdisteen, jolla on kaava



(I)

jossa

n on 2 tai 3;

R^1 ja R^2 ovat riippumattomasti alempi alkyyli;

Q on $CH_2N{=}CH{-}N(R^9)(R^{10})$, $CH_2N(R^4)C(O)CF_3$ tai $CH_2N(R^4)C(O)OR^7$,

R^4 on vety, alempi alkyyli tai Ar;

R^7 on alempi alkyyli tai Ar;

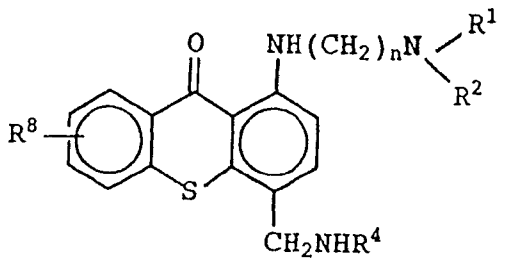
R^8 on vety, alempi alkyyli, alempi alkoksi tai hydroksi;

Ar on fenyyli tai fenyyli, joka on substituoitu metyylillä, metoksilla, hydroksilla, halogeenilla tai nitrolla;

R^9 ja R^{10} ovat riippumattomasti alempi alkyyli; tai sen farmaseuttisesti hyväksyttävän happoadditiosuolan tai solvaatin valmistamiseksi.

Keksinnön mukaiselle menetelmälle on tunnusomaista, että

I) yhdiste, jolla on kaava V



(V)

jossa n, R^1, R^2, R^4 ja R^8 ovat edellä määriteltyjä, saatetaan reagoimaan

(I) kaavan $CF_3C(O)X$ mukaisen trifluoriasetyylihalogenidin kanssa kaavan I mukaisen yhdisteen valmistamiseksi, jossa Q on $CH_2N(R^4)C(O)CF_3$; tai

(II) kaavan $R^7OC(O)X$ mukaisen halogeeniformiaatin kanssa kaavan I mukaisen yhdisteen valmistamiseksi, jossa Q on $CH_2N(R^4)C(O)OR^7$ tai

(III) mainittu kaavan V mukainen yhdiste, jossa R^4 on vety, saatetaan reagoimaan yhdisteen kanssa, jolla on kaava $(MeO)_2CHN(R^9)(R^7)$, kaavan I mukaisen yhdisteen valmistamiseksi, jossa Q on $CH_2N{=}CH{-}N(R^9)$ (R^{10}); ja/tai

(i) käsitellään kaavan I mukaista yhdistettä, jossa R^8 on alempi alkoksi ja n, R^1, R^2, Q, R^4, R^7, R^9, R^{10} ja Ar ovat edellä määriteltyjä,

(a) vesipitoisella hapolla tai

(b) booritrihalogenidilla vastaavien kaavan I mukaisten yhdisteiden valmistamiseksi, joissa R^8 on hydroksi, ja/tai

(ii) muutetaan saatu kaavan I mukainen yhdiste sinänsä tunnetulla tavalla farmaseuttisesti hyväksyttäväksi happoadditiosuolaksi tai solvaatiksi.

Tässä käytettynä alempi alkyyli kuvaa haarautumattomia, haarautuneita tai syklisiä hiilivetyjä, jotka sisältävät 4 tai vähemmän hiiliatomeja. Halogeeni on bromi, kloori tai fluori. Termi alempi alkoksi on haarautumaton tai haarautunut alkyylioksisubstituentti, jossa on 1 - n. 4 hiiliatomia, esimerkiksi metoksi, etoksi, propoksi, isopropoksi, butoksi, sek-butoksi ja vastaavat.

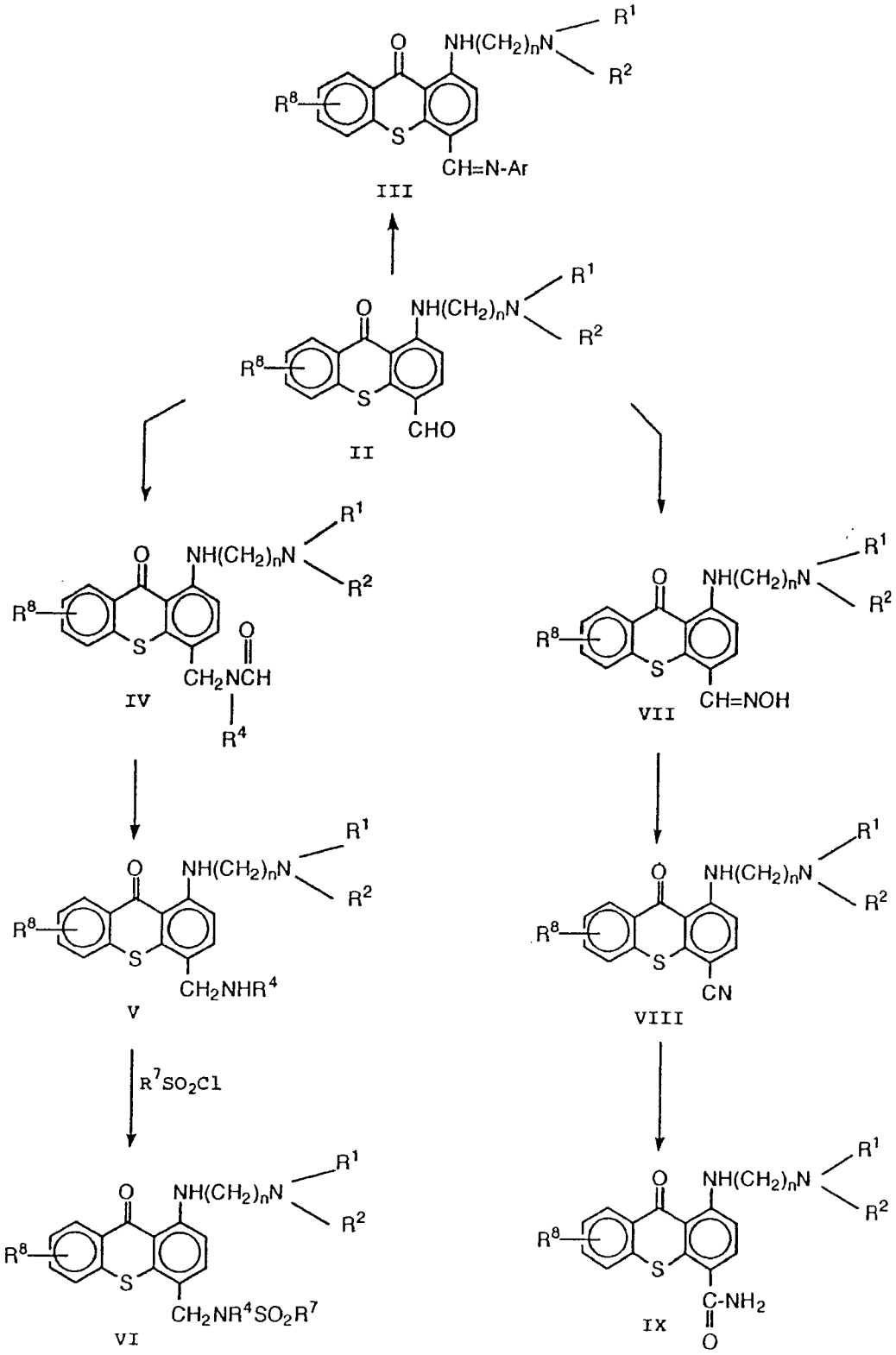
Edullisia yhdisteitä osan (1) piirissä ovat ne, joissa Q on jäännös valittuna ryhmästä CH_2NHR^3, $CH_2N(R^4)SO_2R^7$, CH_2NHCHO, CH=N-Ar, $C(O)NR^5R^6$, $CH_2N(R^4)C(O)R^7$, $CH_2N(C_2H_5)CHO$ ja $CH_2N(R^4)P(O)$(O-alempi alkyyli)$_2$ ja R^4 on vety tai alempi alkyyli, erityisesti kun Ar on fenyyli tai fenyyli, joka on substituoitu metyylillä, metoksilla, halogeenilla tai nitrolla. Erityisen edullisia ovat ne yhdisteet, joissa n on 2, molemmat R^1 ja R^2 ovat etyyli, R^3 on vety tai metyyli ja R^7 on alempi alkyyli ja erityisesti 1-[[2-(dietyyliamino)etyyli]amino]-4-[(metyyliamino)metyyli]-7-hydroksitioksanten-9-oni ja N-[[1-(2-(dietyyliamino)etyyli]amino]-7-hydroksi-9-oksotioksanten-4-yyli]metyyli]metaanisulfoniamidi.

Edullisia yhdisteitä osan (3) piirissä eli edullisia keksinnön mukaisesti valmistettavia yhdisteitä ovat ne, joissa R^8 on vety, alempi alkyyli tai alempi alkoksi; R^4 on vety ja Ar on fenyyli tai fenyyli, joka on substituoitu metyylillä, metoksilla, halogeenilla tai nitrolla. Erityisen edullisia ovat ne yhdisteet, joissa n on 2 ja sekä R^1 että R^2 ovat etyyli ja R^8 on vety tai metoksi, erityisesti kun Q on $CH_2N{=}CH{-}N(R^9)(R^{10})$ ja R^9 ja R^{10} ovat molemmat metyyli, tai kun Q on $CH_2N(R^4)C(O)OR^7$, erityisesti kun R^7 on alempi alkyyli. Edullisimpia yhdisteitä ovat metyyli-N-[[1-[[2-(dietyyliamino)etyyli]amino]-9-oksotioksanten-4-yyli]metyyli]-karbamaatti ja metyyli-N-[[1-[[2-(dietyyliamino)etyyli)amino]-7-metoksi-9-oksotioksanten-4-yyli]metyyli]karbamaatti.

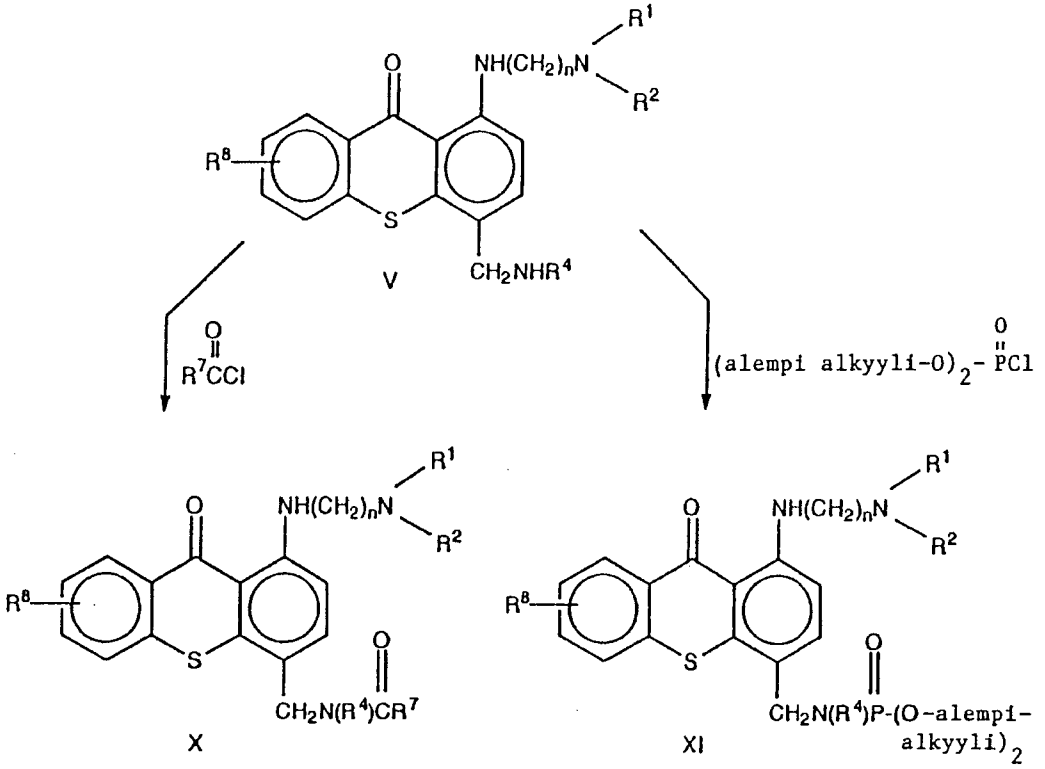
Keksinnön mukaisesti valmistettavat yhdisteet ovat käyttökelpoisia koostumuksissa kasvaimien ja syövän hoitamiseksi nisäkkäissä, jotka koostumukset sisältävät kaavan I mukaisia yhdisteitä yhdessä farmaseuttisesti hyväksyttävien täyteaineiden tai laimentimien kanssa.

Keksinnön yhdisteiden valmistus voidaan esittää, kuten kaavioissa A, B ja C on esitetty:

Kaavio A



Kaavio B



Kaavan III yhdisteet (kaava I, jossa Q on -CH=N-Ar) voidaan valmistaa kuumentamalla kaavan II aldehydiä yhdessä n. 1 ekvivalentin kanssa tarkoituksenmukaista aniliinia inertissä atseotrooppisessa liuottimessa, edullisesti ksyleenissä tai tolueenissa palautusjäähdyttäen.

Kaavan IV yhdisteet voidaan valmistaa kaavan II aldehydistä kuumentamalla 150 - 185 °C:ssa n. 5 - n. 17 ekvivalentin muurahaishappoa läsnä ollessa formamidissa, N-alkyyliformamidissa tai N-Ar-formamidissa liuottimena. Olosuhteet ovat hyvin tunnettuja alalla Leuckart-reaktiosta. Kaavan V yhdisteet saadaan sitten formamidin happohydrolyysillä.

Kaavan VI yhdisteet (kaava I, jossa Q on $-CH_2N(R^4)SO_2R^7$), voidaan valmistaa sulfonyloimalla amiini V pienellä ylimäärällä alempaa alkyylisulfonyyliä tai aryylisulfonyylikloridia (a) sopivassa liuottimessa, edullisesti pyridiinissä 0 - 50 °C:ssa; tai (b) sopivassa liuottimessa, kuten dikloorimetaanissa, ylimäärän emästä, kuten trietyy-

liamiinia, läsnä ollessa n. 0 °C:ssa - n. huoneenlämpötilassa.

Vaihtoehtoisesti kaavan VI yhdisteet, joissa R^4 on alempi alkyyli, voidaan valmistaa sulfonyloimalla amiini V, jossa R^4 on vety, kuten edellä on kuvattu, mitä seuraa saadun sulfoniamidin VI, jossa R^4 on vety, käsittely ylimäärällä emästä, edullisesti natriumhydridiä, sopivassa liuottimessa, kuten tetrahydrofuraanissa tai N,N-dimetyyliformamidissa, mitä seuraa ylimäärä tarkoituksenmukaista alempaa alkyylihalidia lämpötilassa n. 0 °C - käytetyn liuottimen kiehumispiste.

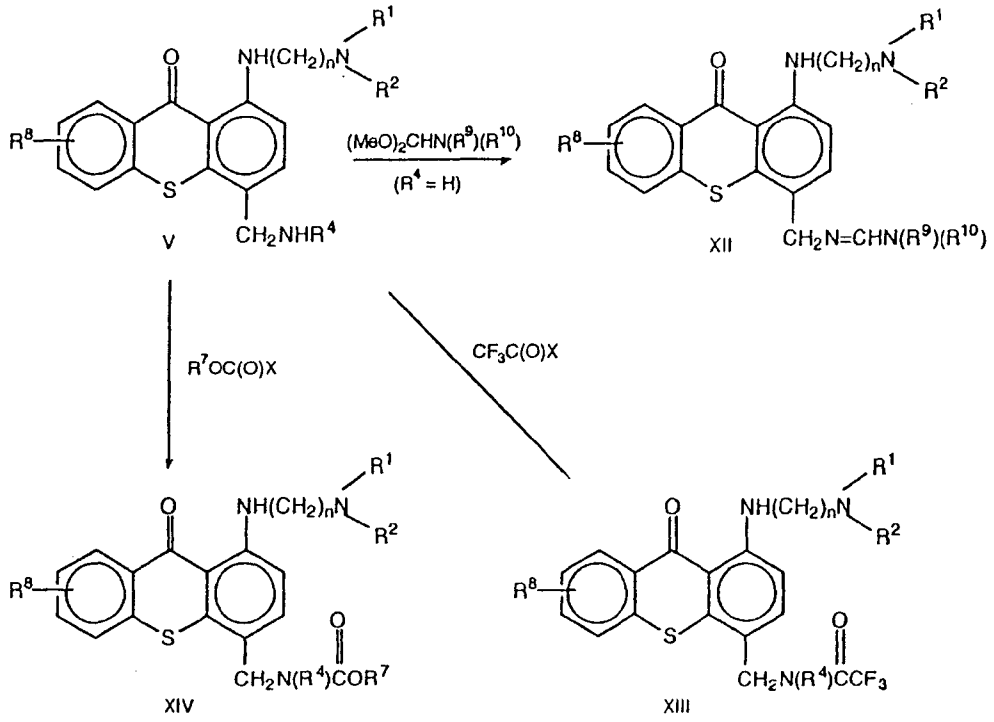
Kaavan IX karboksiamideja voidaan valmistaa saattamalla aldehydi II reagoimaan 5 - 6-kertaisen ylimäärän kanssa hydroksyylilamiinihydrokloridia pyridiinissä, joka valinnaisesti sisältää lisäliuotinta, mitä seuraa oksiimin (VII) dehydraus käsittelemällä ylimäärällä etikkahappoanhydridiä ja kuumentaminen inertissä korkean kiehumispisteen liuottimessa, kuten ksyleenissä, ja lopuksi nitriilin (VIII) osittainen hydrolyysi väkevässä rikkihapossa. Tapauksissa, joissa halutaan, että R^5 ja R^6 ovat muu kuin vety, amidi IX voidaan edelleen hydrolysoida vastaavaksi hapoksi 16-%:isessa alkoholipitoisessa KOH:ssa ja happo voidaan kondensoida tarkoituksenmukaisella amiinilla käyttäen menetelmiä, jotka ovat hyvin tunnettuja alalla.

Kaavan X yhdisteet (kaava I, jossa Q on $CH_2N(R^4)C(O)R^7$), voidaan valmistaa asyloimalla amiini V ylimäärällä alempaa alkyylihappokloridia tai aryylihappokloridia sopivassa liuottimessa, edullisesti pyridiinissä, valinnaisesti lisäliuottimen, edullisesti dikloorimetaanin, läsnä ollessa lämpötila-alueella n. 0 °C - n. 50 °C.

Kaavan XI yhdisteet (kaava I, jossa Q on $CH_2N(R^4)P(O)(O\text{-alempi alkyyli})_2$) voidaan valmistaa käsittelemällä amiinia V ylimäärällä tarkoituksenmukaista dialempi alkyyli fosforikloridaattia sopivassa liuottimessa, kuten dikloorimetaanissa, ylimäärän emästä, edullisesti

trietyyliamiinia, läsnä ollessa lämpötila-alueella n. 0 °C - n. 50 °C.

Kaavio C (keksinnön mukainen menetelmä)



Kaavan XII yhdisteet (kaava I, jossa Q on $CH_2N=CHN(R^9)(R^{10})$), voidaan valmistaa käsittelemällä kaavan V amiinia ylimäärällä dimetyyliasetaalia, jolla on kaava $(MeO)_2CHN(R^9)(R^{10})$ n. 60 °C:n lämpötilassa.

Kaavan XIII yhdisteet (kaava I, jossa Q on $CH_2N(R^4)C(O)CF_3$), voidaan valmistaa käsittelemällä amiinia V sopivassa liuottimessa, edullisesti dikloorimetaanissa, ylimäärällä liuosta, jossa on trifluoriasetyylihalidia, jolla on kaava $CF_3C(O)X$, jossa X on halogeeni, edullisesti trifluoriasetyylikloridi, sopivassa liuottimessa, edullisesti tolueenissa, lämpötilassa n. 0 °C.

Kaavan XIV yhdisteitä (kaava I, jossa Q on $CH_2N(R^4)C(O)OR^7$), voidaan valmistaa käsittelemällä amiinia V ylimäärällä tarkoituksenmukaista halogeeniformiaattia, jolla on kaava $R^7OC(O)X$, jossa X on halogeeni, edullisesti kloori, ylimäärän emästä, edullisesti trietyyliamiinia,

läsnä ollessa sopivassa liuottimessa, kuten dikloorimetaanissa tai kloroformissa, n. 0 °C:ssa - n. huoneenlämpötilassa.

Aldehydi II voidaan saada menetelmällä, jota on kuvattu US-patentissa 3 294 803, MnO_2-hapettamalla alkoholi, joka on saatu US-patentin 3 711 512 menetelmällä tai menetelmillä, joita on seuraavissa esimerkeissä kuvattu.

Yksinkertaisia kemiallisia muutoksia, jotka ovat tavallisia ja hyvin tunnettuja kemian alaan perehtyneille, voidaan käyttää keksinnön yhdisteiden funktionaalisten ryhmien muuttamisessa, esimerkiksi dealkyloimalla alempia alkyyliaryylieettereitä vastaavien fenolijohdannaisten muodostamiseksi.

Kaavan I yhdisteet ovat hyödyllisiä sekä vapaassa emäsmuodossa että happoadditiosuolojen muodossa ja molemmat muodot kuuluvat keksinnön piiriin. Happoadditiosuolat ovat joissakin tapauksissa sopivampi muoto käytettäväksi ja käytännössä suolamuodon käyttö tekee emäsmuodon käytön edullisemmaksi. Hapot, joita voidaan käyttää happoadditiosuoloina, käsittävät edullisesti ne, jotka muodostavat, yhdistettyinä vapaan emäksen kanssa, lääketieteellisesti hyväksyttäviä suoloja, ts. suoloja, joiden anionit ovat suhteellisen vaarattomia eläinorganismille suolojen lääkeannoksina, niin että vapaan emäksen hyödylliset ominaisuudet eivät vahingoita anionien edullisia ominaisuuksia. Tämän keksinnön käytössä on edullista muodostaa hydrokloridi-, fumaraatti-, tolueenisulfonaatti-, metaanisulfonaatti- tai maleaattisuoloja. Kuitenkin muita lääketieteellisesti tarkoituksenmukaisia hyväksyttäviä suoloja keksinnön piirissä ovat ne, jotka on johdettu muista mineraalihapoista ja orgaanisista hapoista. Emäsyhdisteiden happoadditiosuolat valmistetaan joko liuottamalla vapaa emäs vesipitoiseen alkoholiliuokseen, joka sisältää tarkoituksenmukaista happoa, ja suola eristetään haihduttamalla liuos tai saattamalla vapaa emäs ja happo reagoimaan orgaanisessa liuottimessa, missä tapauksessa suola erottuu suoraan ja saostetaan toisella

orgaanisella liuottimella tai voidaan saada väkevöimällä liuos. Vaikka emäsyhdisteiden lääketieteellisesti hyväksyttävät suolat ovat edullisia, kaikki happoadditiosuolat kuuluvat tämän keksinnön piiriin. Kaikki happoadditiosuolat ovat hyödyllisiä vapaan emäsmuodon lähteinä, vaikka kyseinen suola sinänsä on haluttu pelkästään välituotteena, kuten esimerkiksi kun suola on muodostettu ainoastaan puhdistus- tai tunnistustarkoitusta varten, tai kun sitä käytetään välituotteena lääketieteellisesti hyväksyttävän suolan valmistamiseksi ioninvaihtomenetelmissä.

Keksinnön yhdisteiden rakenteet määritettiin valmistustavan mukaan ja yhdellä tai useammalla alkuaineanalyysillä ja infrapuna-, ultravioletti- ja ydinmagneettiresonanssispektroskopialla. Reaktioiden eteneminen ja tuotteiden tunnistaminen ja homogeenisuus määritettiin ohutkerroskromatografisesti (TLC) tai kaasu-nestekromatografisesti (GLC). Sulamispisteet on annettu celsiusasteina ja ovat korjaamattomia. Lähtöaineita on joko kaupallisesti saatavilla tai ne voidaan valmistaa menetelmillä, jotka ovat alalla tunnettuja.

Keksintöä kuvataan nyt viitaten seuraaviin esimerkkeihin, mutta niiden tarkoituksena ei ole rajoittaa keksintöä millään tavalla.

Esimerkki 1

1-[[2-(dietyyliamino)etyyli]amino]-4-(N-fenyyliformimidoyyli)tioksanten-9-oni (ei keksinnön mukaisesti valmistettava yhdiste)

(I: R^1=R^2=Et; Q=CH=N-C_6H_5; R^8=H; n=2)

Seosta, jossa oli 17,7 g (50 mmol) 1-[[2-(dietyyliamino)etyyli]amino]-9-okso-tioksanteeni-4-karboksialdehydiä ja 15,1 g (150 mmol) aniliinia 100 ml:ssa tolueenia, palautusjäähdytettiin kahdeksan tuntia Dean-Stark-vesilukon kanssa. TLC alumiinioksidilla kloroformi/heksaani/isopropyyliamiinilla 10:10:2 osoitti, että reaktio ei ollut täydellinen. Tolueeni tislattiin pois, 25 ml aniliinia lisättiin ja seosta palautusjäähdytettiin neljä tuntia. 50 ml

ksyleeniä lisättiin ja reaktiota palautusjäähdytettiin jälleen kolme tuntia. Liuotin ja ylimäärä aniliinia poistettiin tyhjössä ja jäännös jälleenkiteytettiin bentseenistä antamaan 19,9 g raakaa tuotetta. Tämä jälleenkiteytettiin n. 1,5 l:sta heksaania antamaan 15,8 g (86 %) tuotetta. Sp. 125 - 126 °C.

Esimerkki 2

N-[[1-[[2-(dietyyliamino)etyyli]amino]-9-oksotioksanten-4-yyli]metyyli]formamidi (ei keksinnön mukaisesti valmistettava yhdiste)

(I: R^1=R^2=Et; Q=CH_2NHCHO; R^8=H; n=2)

Liuosta, jossa oli 35,4 g (0,1 mol) 1-[[2-(dietyyliamino)etyyli]amino]-9-okso-tioksanteeni-4-karboksialdehydiä, 420 ml formamidia ja 50 ml (1 mol) muurahaishappoa, kuumennettiin 160 °C:ssa yksi tunti. Reaktioseos jäähdytettiin, kaadettiin 2 l:aan vettä ja tehtiin emäksiseksi n. 50 ml:lla 35-%:ista natriumhydroksidiliuosta. Kumimainen sakka suodatettiin pois ja kuivattiin tyhjössä. Kuivattu sakka liuotettiin n. 1,5 l:aan kuumaa etyyliasetaattia, käsiteltiin hiilellä ja se kiteytyi jäähtyessään. Tuote suodatettiin pois, pestiin etyyliasetaatilla ja kuivattiin antamaan 29,0 g (75 %) tuotetta, sp. 154 - 155 °C.

Esimerkki 3

N-[[1-[[2-(dietyyliamino)etyyli]amino]-9-oksotioksanten-4-yyli]metyyli]-N-metyyliformamidi

(IV: R^1=R^2=Et; R^4=Me; R^8=H; n=2)

Menetelmällä, joka oli analoginen esimerkin 2 menetelmän kanssa, valmistettiin 24,6 g N-metyyliformamidia 35,4 g:sta (0,1 mol) 1-[[2-(dietyyliamino)etyyli]amino]-9-oksotioksanteeni-4-karboksialdehydiä, 394 g:sta N-metyyliformamidia ja 50 ml:sta muurahaishappoa. Tuote jälleenkiteytettiin 150 ml:sta asetonia ja sulamispiste oli 127 - 130 °C.

Esimerkki 4

4-(aminometyyli)-1-[[2-(dietyyliamino)etyyli]amino]tioksanten-9-oni (ei keksinnön mukaisesti valmistettava yhdiste)

(I: R^1=R^2=Et; Q=CH_2NH_2; R^8=H; n=2)

Liuosta, jossa oli 24,4 g (64 mmol) esimerkin 2 formamidia 240 ml:ssa 2N vetykloridihappoa, kuumennettiin höyryhauteessa yksi tunti. Reaktio jäähdytettiin huoneenlämpötilaan, tehtiin emäksiseksi 35-%:isella vesipitoisella natriumhydroksidilla ja saatu keltainen sakka kerättiin suodattamalla. Tuote liuotettiin bentseeniin, käsiteltiin hiilellä, kuivattiin magnesiumsulfaatilla, suodatettiin ja tislattiin atseotrooppisesti vesijäämien poistamiseksi. Kuivattu jäännös kiteytettiin metanolista ja isopropanolista lisäämällä eetteripitoista vetykloridia. Saatu kiinteä aine jälleenkiteytettiin useina saantoina metanolista antamaan 10,6 g tuotetta, sp. 270 - 272 °C, dihydrokloridisuolana.

Esimerkki 5

1-[[2-(dietyyliamino)etyyli]amino]-4-[(metyyliamino)metyyli]tioksanten-9-oni (ei keksinnön mukaisesti valmistettava yhdiste)

(I: R^1=R^2=Et; Q=CH_2NHCH_3; R^8=H; n=2)

Menetelmällä, joka oli tarkalleen analoginen esimerkin 4 menetelmän kanssa, saatiin 10,5 g metyyliamiinia dihydrokloridihemihydraattina 14,6 g:sta (37 mmol) esimerkin 3 N-metyyliformamidia ja 150 ml:sta 2N hydrokloridihappoa. Tuote suli 241 - 243 °C:ssa.

Esimerkki 6

N-[[1-[[2-(dietyyliamino)etyyli]amino]-9-oksotioksanten-4-yyli]metyyli]metaanisulfoniamidi (ei keksinnön mukaisesti valmistettava yhdiste)

(I: R^1=R^2=Et; Q=$CH_2NHSO_2CH_3$; R^8=H; n=2)

Liuos, jossa oli 10,65 g (30 mmol) esimerkin 4 amiinin vapaata emästä 100 ml:ssa pyridiiniä, jäähdytettiin jäähauteessa ja 4 g (35 mmol) metaanisulfonyylikloridia li-

sättiin yhtenä annoksena. Seosta sekoitettiin kaksi tuntia huoneenlämpötilassa ja kaadettiin 750 ml:aan vettä, joka sisälsi 2 g natriumhydroksidia. Tumma keltainen sakka kerättiin, pestiin vedellä ja kuivattiin tyhjössä yön yli. Toinen saanto saatiin lisäämällä ylimäärä natriumhydroksidia suodokseen ja suodattamalla saatu kiinteä aine. Kuivaamisen jälkeen yhdistetyt sakat jälleenkiteytettiin bentseenistä antamaan 6,4 g metaanisulfoniamidia, sp. 169 - 170 °C.

Esimerkki 7

1-[[2'-(dietyyliamino)etyyli]amino]-9-oksotioksanteeni-4-karboksiamidi (ei keksinnön mukaisesti valmistettava yhdiste)

(I: R^1=R^2=Et; Q=$CONH_2$; R^8=H; n=2)

Suspensiota, jossa oli 74 g (0,23 mol) 1-[[2-(dietyyliamino)etyyli]amino]-9-okso-tioksanteeni-4-karboksialdehydiä ja 74 g (1,06 mol) hydroksyyliamiinihydrokloridia 400 ml:ssa pyridiiniä ja 400 ml:ssa etanolia, palautusjäähdytettiin 0,5 tuntia ja 70 ml vettä lisättiin homogeenisen liuoksen muodostamiseksi. Liuosta kuumennettiin kaksi lisätuntia ja annettiin seistä huoneenlämpötilassa 14 tuntia. Saatu kiteinen oksiimi suodatettiin pois antamaan kvantitatiivinen saanto, sp. 215 - 218 °C.

123 g oksiimia kuumennettiin hetki höyryhauteessa 180 ml:ssa etikkahappoanhydridiä liukenemisen aikaansaamiseksi. Liuos jäähdytettiin, 100 ml 1,8 M HCl:ää eetterissä lisättiin ja saatu suspensio laimennettiin 500 ml:lla eetteriä. Suspension annettiin seistä 14 tuntia 0 °C:ssa ja suodatettiin. Jäännös (123 g, sp. 109 - 112 °C) lietettiin 250 ml:ssa ksyleeniä ja palautusjäähdytettiin 20 minuuttia. Seos jäähdytettiin ja 71,3 g nitriiliä suodatettiin pois, sp. 265 °C.

10 g nitriiliä sekoitettiin 200 ml:ssa väkevää H_2SO_4:ää huoneenlämpötilassa kolme päivää. Reaktioseos neutraloitiin väkevällä NH_4OH:lla ja jäännös suodatettiin pois. Jäännös digeroitiin lämpimässä EtOAc/EtOH:ssa, suoda-

tettiin ja tuote kiteytettiin jäähdytetystä liuoksesta, sp. 241 - 243 °C. Se liuotettiin etanoliin ja yksi ekvivalentti HCl:ää etanolissa lisättiin. Saatiin 6 g amidihydrokloridia, sp. 271 - 272 °C.

Esimerkki 8

N-[[1-[[2-(dietyyliamino)etyyli]amino]-9-oksotioksanten-4-yyli]metyyli]-N-metyylimetaanisulfoniamidi (ei keksinnön mukaisesti valmistettava yhdiste)

(I: R^1=R^2=Et; Q=$CH_2N(CH_3)SO_2CH_3$; R^8=H; n=2)

Liuos, jossa oli 1,5 g (3,5 mmol) metaanisulfoniamidia esimerkistä 6 THF:ssä (60 ml), jäähdytettiin 0 °C:seen jäähauteessa ja NaH:ta 0,16 g (4,0 mmol) lisättiin. Reaktioseos lämmitettiin huoneenlämpötilaan, sekoitettiin 10 minuuttia ja sitten metyylijodidia 0,25 ml (4,0 mmol) lisättiin. Reaktioseosta sekoitettiin huoneenlämpötilassa 24 tuntia ja liuotin poistettiin tyhjössä. Jäännös puhdistettiin pylväskromatografisesti piimaalla eluoiden kloroformilla (100 %) ja sitten 1-%:isella isopropyyliamiini/kloroformilla antamaan 1,15 g (74 %) N-metyylimetaanisulfoniamidia keltaisena jauheena, sp. 175 - 177 °C. Vapaata emästä käsiteltiin myös metaanisulfonihapolla metanolissa antamaan metaanisulfonaattisuola, sp. 194 - 195,5 °C (merkitty tämän jälkeen esimerkkinä 8a).

Esimerkki 9

N-[[1-[[2-(dietyyliamino)etyyli]amino]-9-oksotioksanten-4-yyli]metyyli]fenyylisulfoniamidi (ei keksinnön mukaisesti valmistettava yhdiste)

(I: R^1=R^2=Et; Q=CH_2NHSO_2Ph; R^8=H; n=2)

Seuraten pääosin esimerkissä 6 kuvattua menetelmää saatiin 2,4 g (57 %) fenyylisulfoniamidia metaanisulfonihapposuolana 2,54 g:sta (7,15 mmol) esimerkin 4 amiinin vapaata emästä, pyridiinistä (50 ml) ja bentseenisulfonyylikloridista (1,1 ml, 8,62 mmol), mitä seurasi käsittely metaanisulfonihapolla metanolissa. Tuote jälleenkiteytettiin etanolista.

Esimerkki 10

N-[[1-[[2-(dietyyliamino)etyyli]amino]-9-oksotioksanten-4-yyli]metyyli]asetamidi (ei keksinnön mukaisesti valmistettava yhdiste)

(I: R^1=R^2=Et; Q=$CH_2NHC(O)CH_3$; R^8=H; n=2)

Seuraten pääosin esimerkissä 6 kuvattua menetelmää saatiin 2,3 g (52 %) asetamidia oranssisena kiinteänä aineena 4,15 g:sta (11,7 mmol) esimerkin 4 amiinin vapaata emästä, pyridiinistä (60 ml) ja asetyylikloridista (0,82 ml, 11,53 mmol). Tuote jälleenkiteytettiin asetonista ja se suli 182 - 183 °C:ssa.

Esimerkki 11

N-[[1-[[2-(dietyyliamino)etyyli]amino]-9-oksotioksanten-4-yyli]metyyli]bentsamidi (ei keksinnön mukaisesti valmistettava yhdiste)

(I: R^1=R^2=Et; Q=$CH_2NHC(O)Ph$; R^8=H; n=2)

Seuraten pääosin esimerkissä 6 kuvattua menetelmää saatiin 1,02 g (68 %) bentsamidia keltaisena jauheena 1,17 g:sta (3,29 mmol) esimerkin 4 amiinin vapaata emästä, pyridiinistä (25 ml) ja bentsoyylikloridista (0,42 ml, 3,62 mmol). Tuote puhdistettiin pylväskromatografisesti piimaalla eluoiden kloroformilla (100 %) → 1-%:isella isopropyyliamiini/kloroformilla, mitä seurasi jälleenkiteyttäminen etyyliasetaatista. Tuote suli 161 - 163 °C:ssa.

Esimerkki 12

N-[[1-[[2-(dietyyliamino)etyyli]amino]-9-oksotioksanten-4-yyli]dietyylifosforiamidi (ei keksinnön mukaisesti valmistettava yhdiste)

(I: R^1=R^2=Et; Q=$CH_2NHP(O)(OEt)_2$; R^8=H; n=2)

Liuosta, jossa oli 2,28 g (6,41 mmol) esimerkin 4 amiinin vapaata emästä, CH_2Cl_2:a (50 ml) ja trietyyliamiinia (2 ml) 0 °C:ssa, käsiteltiin dietyylifosforikloridaatilla (1,0 ml, 6,9 mmol). Reaktioseosta sekoitettiin 0 °C:ssa kaksi tuntia ja sitten huoneenlämpötilassa yksi tunti. Liuotin poistettiin tyhjössä ja jäännös puhdistettiin pylväskromatografisesti piimaalla eluoiden etyyliase-

taatilla (100 %), sitten 5-%:isella metanoli/etyyliasetaatilla ja lopuksi metanoli/isopropyyliamiini/etyyliasetaatilla (5/5/90) antamaan 2,28 g (72 %) dietyylifosforiamidia keltaisena kiinteänä aineena, sp. 108 - 110 °C jälleenkiteytettynä etyyliasetaatista.

Esimerkki 13

N-[[1-[[2-(dietyyliamino)etyyli]amino]-9-oksotioksanten-4-yyli]metyyli]-N-etyyliformamidi

(IV: R^1=R^2=Et; R^4=Et; R^8=H; n=2)

Liuosta, jossa oli 2,0 g (5,6 mmol) 1-[[2-(dietyyliamino)etyyli]amino]-9-okso-tioksanteeni-4-karboksialdehydiä, N-etyyliformamidia (24,0 ml) ja muurahaishappoa (3,0 ml, 79,5 mmol), kuumennettiin 170 °C:ssa neljä tuntia. Reaktioseos jäähdytettiin, kaadettiin veteen ja tehtiin emäksiseksi 10-%:isella natriumhydroksidilla. Saatiin kiinteä aine, joka kerättiin suodattamalla ja pestiin vedellä. Kiinteä jäännös otettiin talteen kloroformi/veteen ja orgaaninen kerros erotettiin ja kuivattiin Na_2SO_4:llä. Liuotin poistettiin tyhjössä ja jäännös puhdistettiin radiaalikromatografisesti eluoiden isopropyyliamiini/metanoli/etyyliasetaatilla (0,5/1/98,5) antamaan 1,32 g (57 %) N-etyyliformamidia oranssisena kiinteänä aineena, sp. 75 -77 °C.

Esimerkki 14

1-[[2-(dietyyliamino)etyyli]amino]-4-[(etyyliamino)metyyli]tioksanten-9-oni (ei keksinnön mukaisesti valmistettava yhdiste)

(I: R^1=R^2=Et; Q=$CH_2NHC_2H_5$; R^8=H; n=2)

Menetelmällä, joka oli pääosin samanlainen kuin esimerkissä 4 kuvattu, saatiin 1,29 g (92 %) etyyliamiinia dihydrokloridina 1,3 g:sta (3,2 mmol) esimerkin 13 N-etyyliformamidia ja 10,8 ml:sta 2 N vetykloridihappoa. Tuote jälleenkiteytettiin etanoli/tetrahydrofuraanista ja se suli 160 °C:ssa (haj.).

Esimerkki 15

1-[[2-(dietyyliamino)]etyyli]amino]-4-(dimetyyliaminometyleeniaminometyyli)tioksanten-9-onitrihydrokloridi

(I: R^1=R^2=Et; Q=CH_2N=CHN(Me)$_2$; R^8=H; n=2)

N-[[1-[[2-(dietyyliamino)]etyyli]amino]-9-oksotioksanten-4-yyli]metyyli]formamidi (3 g) laimennettiin 50 ml:lla 2 N HCl:ää ja liuosta kuumennettiin höyryhauteessa 90 minuuttia. Seos jäähdytettiin, tehtiin emäksiseksi pH-arvoon 10 35-%:isella natriumhydroksidiliuoksella ja uutettiin kloroformissa. Orgaaninen kerros erotettiin, suodatettiin K_2CO_3:lla ja väkevöitiin tyhjössä ja saadun raa'an tuotteen annettiin reagoida dimetyyliformamidi dimetyyliasetaalin kanssa yön yli 60 °C:ssa. Ylimäärä DMF-dimetyyliasetaalia poistettiin tyhjössä ja haluttu otsikkoyhdiste puhdistettiin flashkromatografisesti (silikageeli; kloroformi/iPrNH_2/MeOH (98:1:1). Tämä tuote liuotettiin 2,5 M HCl/EtOH:iin (100 ml), jäähdytettiin jäähauteessa, suodatettiin ja kuivattiin antamaan 2,38 g 1-[[2-(dietyyliamino)]etyyli]amino]-4-(dimetyyliaminometyleeniaminometyyli)tioksanten-9-onitrihydrokloridia oranssisena kiinteänä aineena, sp. 258 - 260 °C.

Esimerkki 16

N-[[1-[[2-(dietyyliamino)etyyli]amino]-9-oksotioksanten-4-yyli]metyyli]trifluoriasetamidi

(I: R^1=R^2=Et; Q=$CH_2NHC(O)CF_3$; R^8=H; n=2)

Liuosta, jossa oli 4-(aminometyyli)-1-[[2-(dietyyliamino)etyyli]amino]tioksanten-9-onia (2,91 g; 8,19 mmol) 80 ml:ssa metyleenikloridia 0 °C:ssa, käsiteltiin trifluoriasetyylikloridilla (14,75 ml, 0,61 M liuos tolueenissa; 9,0 mmol) ja reaktioseosta sekoitettiin 0 °C:ssa 90 minuuttia. Seos väkevöitiin tyhjössä ja jäännös puhdistettiin flashkromatografisesti (silikageeli; EtOAc (100 %), sitten 2-%:isella isopropyyliamiini/EtOAc:llä) ja sitten jälleenkiteytettiin etyyliasetaatista antamaan 2,52 g (68 %) tuotetta vapaana emäksenä, sp. 189 - 190 °C (esimerkki 16). Vapaa emäs liuotettiin metanoliin ja käsiteltiin metaani-

sulfonihapolla (0,55 g, 5,72 mmol) antamaan metaanisulfonaattisuola, sp. 152 - 154 °C, jälleenkiteyttämisen jälkeen asetonista (esimerkki 16a).

Esimerkki 17

(a)

Seosta, jossa oli tiosolisyklistä happoa (50,14 g, 0,33 mmol) ja kupari(II)asetaattia (5,0 g) DMSO:ssa (500 ml), palautusjäähdytettiin ja kaliumkarbonaattia (54,3 g) lisättiin annoksittain. 3-bromiklooribentseeniä (42 ml, 0,36 mol) lisättiin sitten käsipumpulla ja seosta palautusjäähdytettiin kolme tuntia. Reaktioseos kaadettiin veteen, käsiteltiin hiilellä ja suodatettiin piimaan läpi. Suodos tehtiin happamaksi väkevällä HCl:llä ja näin muodostunut sakka kerättiin suodattamalla, pestiin vedellä ja kuivattiin tyhjössä 60 °C:ssa antamaan 75,01 g (86 %) 2-[(3-kloorifenyyli)tio]bentsoehappoa.

(b)

Sekoituksenalaiseen liuokseen, jossa oli väkevää H_2SO_4:ää 0 °C:ssa, lisättiin 2-[(3-kloorifenyyli)tio]bentsoehappoa (75,00 g, 0,28 mol) annoksittain yhden tunnin aikana. Seosta sekoitettiin kaksi tuntia, kaadettiin väkevään NH_4OH:iin (500 ml) vedessä (2,5 l) ja muodostunut sakka kerättiin suodattamalla, pestiin vedellä ja kuivattiin tyhjössä 60 °C:ssa antamaan 65,9 g (95 %) seosta, jossa oli 1-kloori- ja 3-klooritioksanten-9-onia.

(c)

Seosta, jossa oli 1-kloori- ja 3-klooritioksanten-9-onia (14,01 g, 56,8 mmol), pyridiiniä (20 ml) ja dietyyliaminopropyyliamiinia (5,13 g, 39,4 mmol), palautusjäähdytettiin, kunnes reaktio oli täydellinen. Lämpö poistettiin, liuotin poistettiin tyhjössä ja jäännös otettiin talteen kloroformiin ja puhdistettiin pylväskromatografisesti piimaalla eluoiden kloroformilla reagoimattoman 3-kloori-isomeerin poistamiseksi ja sitten 5-%:isella isopropyyliamiini/kloroformilla antamaan 5,10 g (54 %) 1-[[3-(dietyy-

liamino)propyyli]amino]tioksanten-9-onia oranssisena kumimaisena aineena.

(d)

Seosta, jossa oli 1-[[3-(dietyyliamino)propyyli]-amino]tioksanten-9-onia (5,10 g, 15,0 mmol), formaliinia (160 ml) ja 5 N etikkahappoa (0,8 ml), kuumennettiin 90 °C:ssa 16 tuntia, lisämäärä 5 N etikkahappoa (0,20 ml) lisättiin, mitä seurasi formaliini (50 ml) ja seosta kuumennettiin 90 °C:ssa n. 57 tuntia. Seos laimennettiin vedellä, tehtiin emäksiseksi 5 N NaOH:lla ja uutettiin kloroformilla. Orgaaninen kerros kuivattiin Na_2SO_4:llä ja annettiin kulkea piimaapylvään läpi eluoiden 2-%:isella metanoli/kloroformilla ja sitten isopropyyliamiini/metanoli/kloroformilla (2/2/96) antamaan 3,82 g (69 %) 1-[[3-(dietyyliamino)propyyli]amino]-4-(hydroksimetyyli)tioksanten-9-onia ruskean oranssisena kumimaisena aineena.

(e)

1-[[3-(dietyyliamino)propyyli]amino]-9-oksotioksanteeni-4-karboksialdehydi

(II: R^1=R^2=Et; R^8=H; n=3)

Seosta, jossa oli 1-[[3-(dietyyliamino)propyyli]-amino]-4-(hydroksimetyyli)tioksanten-9-onia (3,82 g), tolueenia (60 ml) ja mangaanioksidia (7,5 g), palautusjäähdytettiin 6,5 tuntia. Seos jäähdytettiin huoneenlämpötilaan, suodatettiin piimaan läpi ja suodos väkevöitiin tyhjössä antamaan 3,3 g (87 %) tuotetta ruskeana öljynä.

(f)

1-[[3-(dietyyliamino)propyyli]amino]-4-(metyyliaminometyyli)tioksanten-9-onidihydrokloridi· 3/2 hydraatti (ei keksinnön mukaisesti valmistettava yhdiste)

(I: R^1=R^2=Et; Q=CH_2NHMe; R^8=H; n=3)

Liuosta, jossa oli 1-[[3-(dietyyliamino)propyyli]-amino]-9-oksotioksanteeni-4-karboksialdehydiä (3,3 g, 8,96 mmol) ja 3 g muurahaishappoa 50 ml:ssa N-metyyliformamidia, palautusjäähdytettiin kaksi tuntia. Seos tehtiin emäksiseksi 5 ml:lla 5 N natriumhydroksidiliuosta ja uutettiin klo-

roformiin (3 x 150 ml). Orgaaninen kerros kuivattiin natriumsulfaatilla, väkevöitiin tyhjössä ja raaka öljy liuotettiin 3 N vesipitoiseen HCl-liuokseen (50 ml) ja kuumennettiin höyryhauteessa kolme tuntia. Edeltävä seos jäähdytettiin, tehtiin emäksiseksi 30 ml:lla 35-prosenttista NaOH:ta, uutettiin kloroformiin (3 x 150 ml), orgaaninen kerros kuivattiin natriumsulfaatilla ja väkevöitiin tyhjössä antamaan ruskea öljy. Ruskea öljy puhdistettiin flashkromatografisesti (silikageeli; 5-%:inen trietyyliamiini/Et_2O, siten 5-%:inen Et_3N/EtOAc, sitten trietyyliamiini/metanoli/EtOAc [5:5:90]) antamaan 1,1 g 1-[[3-(dietyyliamino)propyyli]amino]-4-(metyyliaminometyyli)tioksanten-9-onia kirkkaanoranssisena kumimaisena aineena. Edeltävä kumi muutettiin vastaavaksi dihydrokloridiksi käsittelemällä 6 N HCl:llä eetterissä antamaan 1,04 g dihydrokloridi.3/2 hydraattia keltaisena jauheena, sp. 222 - 224 °C.

Esimerkki 18

(a)

Seosta, jossa oli 1-kloori- ja 3-klooritioksanten-9-onia (20 g), pyridiiniä (40 ml) ja N,N-dimetyylietyleenidiamiinia (11 ml), palautusjäähdytettiin n. 22 tuntia ja sitten liuotin poistettiin tyhjössä. Jäännös yhdistettiin raa'an tuotteen (3,51 g) kanssa, joka oli saatu kolmesta samanlaisesta koeajosta, ja seos puhdistettiin pylväskromatografisesti piimaalla, eluoiden kloroformilla, sitten 1-%:isella isopropyyliamiini/kloroformilla ja lopuksi 2-%:isella isopropyyliamiini/kloroformilla antamaan 13,4 g 1-[[2-(dimetyyliamino)etyyli]amino]tioksanten-9-onia.

(b)

Seosta, jossa oli 1-[[2-(dimetyyliamino)etyyli]amino]tioksanten-9-onia (13 g, 0,044 mol), 37-%:ista formaliinia (390 ml) ja 5 N etikkahappoa (6,5 ml), kuumennettiin 100 °C:ssa 8,5 tuntia, annettiin seistä viikonlopun yli ja kuumennettiin sitten 100 °C:ssa useita tunteja. Seos kaadettiin jääveteen, tehtiin emäksiseksi 35-%:isella NaOH:lla

ja uutettiin kloroformilla. Orgaaninen kerros pestiin suolaliuoksella, kuivattiin Na_2SO_4:llä ja väkevöitiin tyhjössä. Jäännös puhdistettiin pylväskromatografisesti piimaalla eluoiden peräkkäisesti 25-%:isella $CHCl_3$/ heksaanilla; 50-%:isella $CHCl_3$/heksaanilla; 75-%:isella $CHCl_3$/heksaanilla; 100-%:isella $CHCl_3$:lla; 0,5-%:isella isopropyyliamiini/kloroformilla; 1-%:isella isopropyyliamiini/kloroformilla; 2-%:isella isopropyyliamiini/kloroformilla; sitten 2-%:isella isopropyyliamiini/2-%:isella MeOH/$CHCl_3$:lla antamaan 9,2 g (64 %) 1-[[2-(dimetyyliamino)etyyli]amino]-4-(hydroksimetyyli)tioksanten-9-onia.

(c)

1-[[2-(dimetyyliamino)etyyli]amino]-9-oksotioksanteeni-4-karboksialdehydi

(Kaava II: R^1=R^2=Me; R^8=H; n=2)

Seos, jossa oli 1-[[2-(dimetyyliamino)etyyli]amino]-4-(hydroksimetyyli)tioksanten-9-onia (9,2 g, 0,028 mol) tolueenissa (322 ml), kuumennettiin n. 60 °C:seen ja sitten lisättiin mangaanioksidia (MnO_2, 16 g) ja seosta kuumennettiin 60 °C:ssa yksi tunti. Seos suodatettiin ja suodos väkevöitiin tyhjössä antamaan 7,9 g (87 %) tuotetta.

(d)

N-[[1-[[2-(dimetyyliamino)etyyli]amino]-9-oksotioksanten-4-yyli]metyyli]formamidi (ei keksinnön mukaisesti valmistettava yhdiste)

(I: R^1=R^2=Me; Q=CH_2NHCHO; R^8=H; n=2)

Seosta, jossa oli 1-[[2-(dimetyyliamino)etyyli]-amino]-9-oksotioksanteeni-4-karboksialdehydiä (4,75 g), formamidia (66,5 ml) ja muurahaishappoa (7,6 ml), kuumennettiin 170 °C:ssa neljä tuntia. Seos kaadettiin jääveteen (250 ml), tehtiin emäksiseksi 35-%:isella NaOH:lla ja uutettiin kloroformilla. Orgaaninen kerros pestiin vedellä (kaksi kertaa), sitten suolaliuoksella (yksi kerta) ja liuotin kuivattiin Na_2SO_4:llä ja väkevöitiin tyhjössä antamaan 6,2 g tuotetta.

(e)

4-(aminometyyli)-1-[[2-(dimetyyliamino)etyyli]amino]-9-oksotioksanten-9-onidihydrokloridi·1/2 hydraatti (ei keksinnön mukaisesti valmistettava yhdiste)

(I: R^1=R^2=Me; Q=CH_2NH_2; R^8=H; n=2)

Seosta, jossa oli N-[[1-[[2-(dimetyyliamino)etyyli]amino]-9-oksotioksanten-4-yyli]metyyli]formamidia (6,2 g) ja 2 N HCl:ää (52 ml), kuumennettiin 100 °C:ssa 1,5 - 2 tuntia. Reaktioseos kaadettiin jääveteen, tehtiin emäksiseksi 35-%:isella NaOH:lla ja uutettiin kloroformilla. Orgaaninen kerros pestiin vedellä (kaksi kertaa), sitten suolaliuoksella (yksi kerta), kuivattiin Na_2SO_4:llä ja väkevöitiin tyhjössä. Jäännös puhdistettiin pylväskromatografisesti piimaalla eluoiden etyyliasetaatilla, sitten 0,5-%:isella trietyyliamiini/EtOAc:llä, sitten 2-%:isella trietyyliamiini/EtOAc:llä, sitten $CHCl_3$/1 - 2-%:isella isopropyyliamiinilla ja lopuksi $CHCl_3$/1 - 2-%:isella isopropyyliamiini/2-%:isella MeOH:lla antamaan 3,3 g (58 %) tuotetta vapaana emäksenä. Osa vapaasta emäksestä (1,25 g) liuotettiin metanoliin ja käsiteltiin väkevällä HCl:llä (3,3 ml) MeOH:ssa (6 ml) antamaan 1,2 g tuotetta dihydrokloridi·1/2 hydraattina, sp. 213 °C (haj.).

(f)

N-[[1-[[2-(dimetyyliamino)etyyli]amino]-9-oksotioksanten-4-yyli]metyyli]metaanisulfoniamidi-metaanisulfonaatti, (ei keksinnön mukaisesti valmistettava yhdiste)

(I: R^1=R^2=Me; Q=CH_2NHSO_2Me; R^8=H; n=2)

4-(aminometyyli)-1-[[2-(dimetyyliamino)]etyyli]amino]-9-oksotioksanten-9-onia (2 g, 6 mmol) 30 ml:ssa kuivaa pyridiiniä typen paineessa sekoitettiin huoneenlämpötilassa, kunnes liukeneminen oli täydellinen. Liuos jäähdytettiin jäähauteessa ja 0,52 ml (6,7 mmol) metaanisulfonyylikloridia jäähdytetyssä pyridiinissä lisättiin tipoittain ja seosta sekoitettiin yksi tunti huoneenlämpötilassa. Reaktioseos kaadettiin 500 ml:aan vettä, joka sisälsi 0,51 g natriumhydroksidia, uutettiin kloroformiin, orgaaninen ker-

ros pestiin vedellä (kaksi kertaa) ja suolaliuoksella ja kuivattiin vedettömällä natriumsulfaatilla. Seos suodatettiin ja väkevöitiin tyhjössä. Jäännös (2,5 g) sekoitettiin eetterissä, suodatettiin ja kuivattiin antamaan 2 g tuotetta, sp. 126 - 127 °C. Vapaa emäs liuotettiin MeOH:iin ja käsiteltiin metaanisulfonihapolla (0,48 g) antamaan 2,0 g (67 %) tuotetta metaanisulfonaattisuolana, sp. 168 °C (haj.).

Esimerkki 19

(a)

Seuraten menetelmää, joka on samanlainen kuin esimerkissä 17(c) kuvattu, valmistettiin 6,83 g 1-[[3-(dimetyyliamino)propyyli]amino]tioksanten-9-onia seoksesta, jossa oli 1-kloori- ja 3-klooritioksanten-9-onia (15,15 g, 61,4 mmol), pyridiiniä (20 ml) ja dimetyyliaminopropyyliamiinia (6,01 g, 58,7 mmol).

(b)

Seuraten esimerkissä 17(d) kuvattua menetelmää saatiin 6,74 g (90 %) 1-[[3-(dimetyyliamino)propyyli]amino]-4-(hydroksimetyyli)tioksanten-9-onia 1-[[3-(dimetyyliamino)-propyyli]amino]tioksanten-9-onista (6,8 g, 21,8 mmol), formaliinista (175 ml) ja jääetikkahaposta (0,75 ml).

(c)

1-[[3-(dimetyyliamino)propyyli]amino]-9-oksotioksanteeni-4-karboksialdehydi

(Kaava II: R^1=R^2=Me; R^8=H; n=3)

Seuraten esimerkissä 17(e) kuvattua menetelmää saatiin tuote 1-[[3-(dimetyyliamino)propyyli]amino]-4-(hydroksimetyyli)tioksanten-9-onista (6,7 g), tolueenista (80 ml) ja MnO_2:sta (12,15 g). Tuote puhdistettiin pylväskromatografisesti piimaalla eluoiden $CHCl_3$:lla (100 %) ja → 1-%:isella isopropyyliamiini/$CHCl_3$:lla.

(d)

N-[[1-[[3-(dimetyyliamino)propyyli]amino]-9-oksotioksanten-4-yyli]metyyli]-N-metyyliformamidi

(Kaava IV: R^1=R^2=Me; R^4=Me; R^8=H; n=3)

Seosta, jossa oli N-metyyliformamidia (50 ml), muurahaishappoa (5,2 g) ja 1-[[3-(dimetyyliamiini)propyyli]-amino]-9-oksotioksanteeni-4-karboksialdehydiä (4,14 g, 12,16 mmol), palautusjäähdytettiin kolme tuntia. Seos laimennettiin vedellä (250 ml), tehtiin emäksiseksi 35-prosenttisella NaOH:lla ja uutettiin $CHCl_3$:lla (3 x 150 ml). Orgaaninen kerros kuivattiin Na_2SO_4:llä, annettiin kulkea piimaakerroksen läpi eluoiden $CHCl_3$:lla (100-%:inen), sitten 2-%:isella isopropyyliamiini/$CHCl_3$:lla antamaan 3,93 g (84 %) tuotetta.

(e)

1-[[3-(dimetyyliamino)propyyli]amino]-4-[(metyyliaminometyyli)tioksanten-9-onidihydrokloridi-monohydraatti (ei keksinnön mukaisesti valmistettava yhdiste)

(I: R^1=R^2=Me; Q=CH_2NHMe; R^8=H; n=3)

Liuosta, jossa oli edeltävää N-metyyliformamidia (3,83 g; 10 mmol) 40 ml:ssa 3 N HCl:ää, kuumennettiin höyryhauteessa neljä tuntia; neutraloitiin 35-%:isella NaOH-liuoksella ja jäähdytettiin jäissä yksi tunti. Nestemäinen kerros dekantoitiin ja raaka tuote liuotettiin kloroformiin ja suodatettiin silikageelin läpi (kloroformi; 1-prosenttinen isopropyyliamiini/kloroformi) antamaan 2,38 g haluttua amiinia oranssisena kumimaisena aineena. Tuote muutettiin vastaavaksi hydrokloridisuolaksi liuottamalla MeOH:iin ja käsittelemällä väkevällä HCl:llä antamaan 0,98 g dihydrokloridi-monohydraattia, sp. 228 - 229 °C.

Esimerkki 20

(a)

N-[[1-[2-(dimetyyliamino)etyyli]amino]-9-oksotioksanten-4-yyli]metyyli]-N-metyyliformamidi

(Kaava IV: R^1=R^2=Me; R^4=Me; R^8=H; n=2)

Seosta, jossa oli 1-[[2-(dimetyyliamino)etyyli]-amino]-9-oksotioksanteeni-4-karboksialdehydiä (4,75 g, 0,15 mol), N-metyyliformamidia (48 ml) ja muurahaishappoa (3,9 ml), kuumennettiin 170 °C:ssa 4,5 tuntia ja annettiin sitten seistä huoneenlämpötilassa n. 64 tuntia. Reaktioseos kaadettiin veteen (250 ml), tehtiin emäksiseksi 35-prosenttisella NaOH:lla ja uutettiin $CHCl_3$:lla (kolme kertaa). Orgaaninen kerros erotettiin, pestiin vedellä (kaksi kertaa) ja sitten suolaliuoksella (yksi kerta) ja kuivattiin Na_2SO_4:llä. Liuotin poistettiin tyhjössä antamaan 5,75 g tuotetta.

(b)

1-[[2-(dimetyyliamino)etyyli]amino]-4-[(metyyliamino)metyyli]tioksanten-9-onidihydrokloridi·5/4 hydraatti (ei keksinnön mukaisesti valmistettava yhdiste)

(I: R^1=R^2=Me; Q=CH_2NHMe; R^8=H; n=2)

Menetelmällä, joka oli samanlainen kuin esimerkissä 19(e), saatiin 1,8 g 1-[[2-(dimetyyliamino)etyyli]amino]-4-[(metyyliamino)metyyli]tioksanten-9-onia 5,7 g:sta (15,4 mmol) vastaavaa N-metyyliformamidia esimerkistä 20(a) ja 50 ml:sta 2 N HCl:ää vapaan emäksen puhdistamisen jälkeen flashkromatografisesti (silikageeli; kloroformi; sitten 0,5-%:inen isopropyyliamiini/kloroformi; sitten 1-%:inen isopropyyliamiini/kloroformi). Vapaa emäs muutettiin vastaavaksi dihydrokloridi·5/4 hydraattisuolaksi käsittelemällä väkevällä HCl:llä metanolissa antamaan 1,8 g (30 %) tuotetta, sp. 177 °C (haj.).

Esimerkki 21

(a)

N-[[1-[[3-(dimetyyliamino)propyyli]amino]-9-oksotioksanten-4-yyli]metyyli]formamidi (ei keksinnön mukaisesti valmistettava yhdiste)

(Kaava I: R^1=R^2=Me; Q=CH_2NHCHO; R^8=H; n=3)

Liuosta, jossa oli 1-[[3-(dimetyyliamino)propyyli]-amino]-9-oksotioksanteeni-4-karboksialdehydiä (3,6 g; 10,57 mmol) 50 ml:ssa formamidia, joka sisälsi 3,6 g muurahais-

happoa, palautusjäähdytettiin 1,5 tuntia ja annettiin sitten seistä huoneenlämpötilassa yön yli. Reaktioseos laimennettiin sitten vedellä (400 ml), tehtiin emäksiseksi 3 ml:lla 5 N NaOH-liuosta, sekoitettiin voimakkaasti 30 minuuttia ja saostunut kiinteä aine suodatettiin, pestiin vedellä ja kuivattiin antamaan 3,1 g (79 %) tuotetta keltaisena jauheena.

(b)

4-(aminometyyli)-1-[[3-(dimetyyliamino)propyyli]-amino]tioksanten-9-oni (ei keksinnön mukaisesti valmistettava yhdiste)

(Kaava I: R^1=R^2=Me; Q=CH_2NH_2; R^8=H; n=3)

Liuosta, jossa oli esimerkin 21(a) formamidia (2,98 g; 8,07 mmol) 40 ml:ssa 3 N HCl:ää, kuumennettiin höyryhauteessa neljä tuntia, annettiin jäähtyä huoneenlämpötilaan, jäähdytettiin jäissä ja neutraloitiin pH-arvoon 8 5 N NaOH-liuoksella. Saatu heterogeeninen seos uutettiin kloroformilla (5 x 100 ml) ja orgaaninen kerros kuivattiin natriumsulfaatilla ja suodatettiin silikageelikerroksen läpi (ensin 5-%:inen trietyyliamiini/eetteri ja sitten 1 - 5-%:inen isopropyyliamiini/kloroformi) antamaan 2,3 g (83 %) tuotetta kirkkaankeltaisena öljynä.

(c)

N-[[1-[[3-(dimetyyliamino)propyyli]amino]-9-oksotioksanten-4-yyli]metyyli]metaanisulfoniamidi-metaanisulfonaatti·1/2 hydraatti (ei keksinnön mukaisesti valmistettava yhdiste)

(I: R^1=R^2=Me; Q=CH_2NHSO_2Me; R^8=H; n=3)

Jääkylmään liuokseen, jossa oli esimerkin 21(b) amiinia (2,2 g; 6,44 mmol) pyridiinissä, lisättiin metaanisulfonyylikloridia (0,51 ml; 6,59 mmol) ja saatua seosta sekoitettiin huoneenlämpötilassa yön yli. Seos laimennettiin kloroformilla ja annettiin kulkea paksun silikageelikerroksen läpi eluoiden 5-%:isella trietyyliamiini/ EtOAc:llä antamaan 1,32 g N-[[1-[[3-(dimetyyliamino)propyyli]amino]-9-oksotioksanten-4-yyli]metyyli]metaanisulfoni-

amidia keltaisena jauheena. Vapaa emäs liuotettiin metanoliin (10 ml) ja käsiteltiin metaanisulfonihapolla (0,31 g, 1 ekv.) metanolissa antamaan 1,38 g metaanisulfonaatti.1/2 hydraattisuolaa oranssisena kiinteänä aineena, sp. >107 °C.

Esimerkki 22

N-[[1-[[2-(dietyyliamino)etyyli]amino]-9-oksotioksanten-4-yyli]metyyli]-N-metyylietaanisulfoniamidi-metaanisulfonaatti (ei keksinnön mukaisesti valmistettava yhdiste)

(I: R^1=R^2=Et; Q=$CH_2N(CH_3)SO_2Et$; R^8=H; n=2)

Liuos, jossa oli 2,03 g (5,49 mmol) 1-[[2-(dietyyliamino)etyyli]amino]-4-[(metyyliamino)metyyli]tioksanten-9-onia (valmistettu esimerkissä 5 kuvatulla menetelmällä) ja trietyyliamiinia 45 ml:ssa metyleenikloridia, jäähdytettiin 0 °C:seen ja käsiteltiin etaanisulfonyylikloridilla (0,74 g, 5,76 mmol). 15 minuutin kuluttua 0 °C:ssa reaktioseosta sekoitettiin huoneenlämpötilassa 72 tuntia. Seos väkevöitiin tyhjössä, jäännös liuotettiin kloroformiin ja puhdistettiin antamalla sen kulkea silikageelikerroksen läpi (kloroformi; sitten 1-%:inen trietyyliamiini/ kloroformi) antamaan 2,43 g (96 %) N-[[1-[[2-(dietyyliamino)-etyyli]amino]-9-oksotioksanten-4-yyli]metyyli]-N-metyylietaanisulfoniamidia. Sulfoniamidi kiteytettiin uudelleen etyyliasetaatista ja käsiteltiin metaanisulfonihapolla isopropanolissa antamaan tuote metaanisulfonaattisuolana, sp. 159 - 161 °C.

Esimerkki 23

N-[[1-[[2-(dietyyliamino)etyyli]amino]-9-oksotioksanten-4-yyli]metyyli](p-metoksi)bentseenisulfoniamidi-metaanisulfonaatti (ei keksinnön mukaisesti valmistettava yhdiste)

(I: R^1=R^2=Et; Q=$CH_2NHSO_2C_6H_4$-p-OMe; R^8=H; n=2)

Liuos, jossa oli 1,40 g (3,94 mmol) 4-(aminometyyli)-1-[[2-(dietyyliamino)etyyli]amino]tioksanten-9-onia (valmistettu esimerkissä 4 kuvatulla menetelmällä) 30

ml:ssa kloroformia, joka sisälsi 1,5 ml trietyyliamiinia, jäähdytettiin 0 °C:seen ja käsiteltiin p-metoksibentseenisulfonyylikloridilla (0,83 g, 4,02 mmol). 10 minuutin kuluttua 0 °C:ssa reaktioseosta sekoitettiin huoneenlämpötilassa kaksi tuntia. Kloroformi poistettiin tyhjössä, jäännös liuotettiin 100 ml:aan metyleenikloridia, joka sisälsi 1 ml:n trietyyliamiinia, ja käsiteltiin lisämäärällä p-metoksibentseenisulfonyylikloridia (0,85 g) sekoittaen huoneenlämpötilassa. Seos väkevöitiin tyhjössä, jäännös puhdistettiin antamalla sen kulkea silikageelikerroksen läpi (1-%:inen trietyyliamiini/kloroformi) antamaan 1,57 g N-[[1-[[2-(dietyyliamino)etyyli]amino]-9-oksotioksanten-4-yyli]metyyli]-p-metoksibentseenisulfoniamidia. Sulfoniamidia käsiteltiin metaanisulfonihapolla (0,3 g) isopropanoli/isopropyyliasetaatti/metanolissa antamaan 1,07 g metaanisulfonaattisuolaa, sp. 133 - 137 °C.

Esimerkki 24

N-[[1-[[2-(dietyyliamino)etyyli]amino]-9-oksotioksanten-4-yyli]metyyli]etaanisulfoniamidi-metaanisulfonaatti (ei keksinnön mukaisesti valmistettava yhdiste)

(I: R^1=R^2=Et; Q=CH_2NHSO_2Et; R^8=H; n=2)

Liuosta, jossa oli 2,5 g 4-(aminometyyli)-1-[[2-(dietyyliamino)etyyli]amino]tioksanten-9-onia (valmistettu esimerkissä 4 kuvatulla menetelmällä) 30 ml:ssa pyridiiniä, jäähdytettiin jäähauteessa 15 minuuttia ja 0,95 g etaanisulfonyylikloridia 5 ml:ssa pyridiiniä lisättiin nopeasti tipoittain ja reaktioseosta sekoitettiin huoneenlämpötilassa yksi tunti. Seos kaadettiin 75 ml:aan vettä, joka sisälsi 0,75 g NaOH:ia, uutettiin kloroformiin, orgaaninen kerros pestiin vedellä (kaksi kertaa) ja suolaliuoksella ja kuivattiin natriumsulfaatilla. Seos väkevöitiin tyhjössä ja jäännöstä sekoitettiin eetterissä ja kuivattiin (40 °C/0,1 mm) antamaan 1,7 g N-[[1-[[2-(dietyyliamino)etyyli]amino]-9-oksotioksanten-4-yyli]metyyli]etaanisulfoniamidia, sp. 105 °C (haj.). Sulfoniamidi liuotettiin metanoliin ja käsi-

teltiin metaanisulfonihapolla metanolissa antamaan 1,61 g (42 %) metaanisulfonaattisuolaa, sp. 135 °C (haj.).

Esimerkki 25

N-[[1-[[2-(dietyyliamino)etyyli]amino]-9-oksotioksanten-4-yyli]metyyli]-N-etyylimetaanisulfoniamidi (ei keksinnön mukaisesti valmistettava yhdiste)

(I: R^1=R^2=Et; Q=$CH_2N(Et)SO_2Me$; R^8=H; n=2)

Liuos, jossa oli 2,10 g (5,48 mmol) 1-[[2-(dietyyliamino)etyyli]amino]-4-[(etyyliamino)metyyli]tioksanten-9-onia (valmistettu esimerkin 14 menetelmällä) 30 ml:ssa metyleenikloridia, jäähdytettiin 0 °C:seen ja käsiteltiin 2 ml:lla trietyyliamiinia ja metaanisulfonyylikloridilla (0,7 ml) ja reaktioseosta sekoitettiin huoneenlämpötilassa kuusi tuntia. Liuotin poistettiin tyhjössä, jäännös liuotettiin kloroformiin ja liuos puhdistettiin antamalla sen kulkea silikageelikerroksen läpi (eluoiden kloroformilla, mitä seurasi 2-%:inen trietyyliamiini/kloroformi). Eristetty keltainen kiinteä aine jälleenkiteytettiin etyyliasetaatista ja kuivattiin antamaan 1,11 g (44 %) tuotetta keltaisena jauheena, sp. 172 - 176 °C.

Esimerkki 26

N-[[1-[[2-(dietyyliamino)etyyli]amino]-9-oksotioksanten-4-yyli]metyyli]-3,4-diklooribentseenisulfoniamidimetaanisulfonaatti·1/2 hydraatti (ei keksinnön mukaisesti valmistettava yhdiste)

(I: R^1=R^2=Et; Q=$CH_2NHSO_2C_6H_3$-3,4-dikloori; R^8=H; n=2)

Liuokseen, jossa oli 3,4-diklooribentseenisulfonyylikloridia (1,84 g, 7,5 mmol) 35 ml:ssa kuivaa pyridiiniä, lisättiin 2,5 g (7 mmol) 4-(aminometyyli)-1-[[2-(dietyyliamino)etyyli]amino]tioksanten-9-onia (valmistettu esimerkissä 4 kuvatulla menetelmällä) typen paineessa ja reaktioseosta sekoitettiin huoneenlämpötilassa 15 minuuttia ja annettiin sitten seistä n. 72 tuntia. Reaktioseos kaadettiin 75 ml:aan vettä, joka sisälsi 0,75 g NaOH:ia, ja uutettiin kloroformiin. Orgaaninen kerros pestiin vedellä (kaksi kertaa) ja suolaliuoksella ja kuivattiin natriumsul-

faatilla. Kloroformi poistettiin tyhjössä, jäännös jälleenkiteytettiin etanolista antamaan 1,24 g N-[[1-[[2-(dietyyliamino)etyyli]amino]-9-oksotioksanten-4-yyli]metyyli]-3,4-diklooribentseenisulfoniamidia, sp. 95 °C (haj.). Vapaa emäs liuotettiin metanoliin ja käsiteltiin metaanisulfonihapolla metanolissa antamaan metaanisulfonaatti. 1/2 hydraatti, sp. 55 °C (haj.).

Esimerkki 27

N-[[1-[[2-(dietyyliamino)etyyli]amino]-9-oksotioksanten-4-yyli]metyyli]-2-fluoribentseenisulfoniamidi (ei keksinnön mukaisesti valmistettava yhdiste)

(I: R^1=R^2=Et; Q=$CH_2NHSO_2C_6H_4$-2-F; R^8=H; n=2)

Liuos, jossa oli 1,36 g (3,83 mmol) 4-(aminometyyli)-1-[[2-(dietyyliamino)etyyli]amino]tioksanten-9-onia (valmistettu esimerkissä 4 kuvatulla menetelmällä) 25 ml:ssa metyleenikloridia, joka sisälsi 1 ml trietyyliamiinia, jäähdytettiin 0 °C:seen ja käsiteltiin 2-fluoribentseenisulfonyylikloridilla (0,84 g; 4,32 mmol) ja reaktioseosta sekoitettiin useita tunteja. Liuotin poistettiin tyhjössä, jäännös liuotettiin kloroformiin ja puhdistettiin flashkromatografisesti (silikageeli: kloroformi, mitä seurasi 1-%:inen trietyyliamiini/kloroformi). Liuotin poistettiin tyhjössä ja tuote jälleenkiteytettiin etyyliasetaatista oranssisena jauheena, 1,08 g (55 %), sp. 125 -127 °C.

Esimerkki 28

N-[[1-[[2-(dietyyliamino)etyyli]amino]-9-oksotioksanten-4-yyli]metyyli]-N-propyylimetaanisulfoniamidi (ei keksinnön mukaisesti valmistettava yhdiste)

(I: R^1=R^2=Et; Q=$CH_2N(C_3H_7)SO_2Me$; R^8=H; n=2)

Öljy 0,2 g:sta 60-%:ista natriumhydrididispersiota mineraaliöljyssä poistettiin trituroimalla pentaanilla (neljä kertaa). Kuivaa DMF:ää (40 ml) lisättiin typen paineessa natriumhydridiin sekoittaen ja 2 g N-[[1-[[2-(dietyyliamino)etyyli]amino]-9-oksotioksanten-4-yyli]metyyli]-metaanisulfoniamidia (esimerkki 6) lisättiin sitten reaktioseokseen sekoittaen typen paineessa ja seosta kuumennet-

tiin 50 °C:ssa kaksi tuntia. Edeltävää seosta jäähdytettiin jäähauteessa 15 minuuttia, 0,87 g propyylijodidia pienessä tilavuudessa DMF:ää lisättiin ja seoksen annettiin sekoittua huoneenlämpötilassa yön yli. Seos sekoitettiin 35 ml:n kanssa vettä, suodatettiin ja jäännös pestiin vedellä ja kuivattiin (50 °C/0,1 mm/P_2O_5) antamaan 2,17 g tuotetta, sp. 142 - 143 °C.

Esimerkki 29

N-[[1-[[2-(dietyyliamino)etyyli]amino]-9-oksotioksanten-4-yyli]metyyli]-N-metyyli-bentseenisulfoniamidimetaanisulfonaatti (ei keksinnön mukaisesti valmistettava yhdiste)

(I: R^1=R^2=Et; Q=$CH_2N(Me)SO_2C_6H_5$; R^8=H; n=2)

Liuos, jossa oli 5,32 g (14,4 mmol) 1-[[2-(dietyyliamino)etyyli]amino]-4-[(metyyliamino)metyylitioksanten-9-onia (valmistettu esimerkissä 5 kuvatulla menetelmällä) 100 ml:ssa metyleenikloridia, jäähdytettiin 0 °C:seen ja käsiteltiin trietyyliamiinilla (5 ml) ja bentseenisulfonyylikloridilla (2 ml; 15,67 mmol) ja reaktioseosta sekoitettiin kaksi tuntia. Seos väkevöitiin tyhjössä ja jäännös puhdistettiin antamalla sen kulkea silikageelikerroksen läpi (eluoiden kloroformilla; sitten 1/2 - 1-%:isella isopropyyliamiini/kloroformilla) antamaan 6,24 g keltaista kumimaista ainetta. Tuote liuotettiin etyyliasetaattiin ja liuotin poistettiin tyhjössä antamaan 6,06 g (83 %) N-[[1-[[2-(dietyyliamino)etyyli]amino]-9-oksotioksanten-4-yyli]metyyli]-N-metyylibentseenisulfoniamidia. Sulfoniamidi (2,5 g) suspendoitiin isopropanoliin ja käsiteltiin metaanisulfonihapolla (0,51 g) antamaan 2,63 g metaanisulfonaattisuolaa, sp. 171 - 174 °C.

Esimerkki 30

(a)

Seokseen, jossa oli m-anishappoa (250 g, 1,67 mol) etikkahapossa (1 l), lisättiin bromia (85 ml) ja sitten vettä (1 l). Seos kuumennettiin palautusjäähdytyslämpötilaan, jäähdytettiin jäähauteessa ja saostunut tuote kerät-

tiin suodattamalla ja pestiin vedellä antamaan 305,7 g (79 %) 2-bromi-5-metoksibentsoehappoa, sp. 154 - 156 °C.

(b)

Seokseen, jossa oli 3-klooritiofenolia (20 g, 0,138 mol) ja kupari(II)asetaattia (1,8 g) ja DMF (200 ml), lisättiin K_2CO_3 (23 g). Seosta kuumennettiin 150 °C:ssa 15 -20 minuuttia ja sitten 2-bromi-5-metoksibentsoehappoa (35,8 g, 0,155 mol) lisättiin annoksittain. Seosta kuumennettiin yön yli, kaadettiin veteen (600 ml), suodatettiin ja suodosta käsiteltiin hiilellä, suodatettiin ja laimennettiin HCl:llä. Saatu sakka kerättiin suodattamalla, pestiin vedellä ja kuivattiin 50 °C:ssa tyhjössä P_2O_5:llä antamaan 27,6 g 2-[(3-kloorifenyyli)tio]-5-metoksibentsoehappoa.

(c)

Jäähdytettyyn rikkihappoon (89 ml) typen paineessa lisättiin 2-[(3-kloorifenyyli)tio]-5-metoksibentsoehappoa (27 g, 0,092 mol) annoksittain 1,5 - 2 tunnin aikana. Seosta sekoitettiin ympäristön lämpötilassa yön yli, kaadettiin veteen (900 ml), joka sisälsi väkevää NH_4OH:ta (218 ml) ja jäitä. Saostunut kiinteä aine kerättiin suodattamalla ja kuivattiin 50 °C:ssa tyhjössä P_2O_5:llä antamaan 21 g (42 %) 1-kloori- ja 3-kloori-7-metoksi-tioksanten-9-onin seosta.

(d)

Seosta, jossa oli 1-kloori- ja 3-kloori-7-metoksi-tioksanten-9-onia (20,7 g), pyridiiniä (69 ml) ja dietyyliaminoetyyliamiinia (16,1 g, 0,138 mol), kuumennettiin 115 °C:ssa typen paineessa 20 tuntia. Liuotin poistettiin tyhjössä ja jäännös puhdistettiin pylväskromatografisesti piimaalla eluoiden $CHCl_3$:lla (100-%:inen) ja sitten 1-prosenttisella isopropyyliamiini/kloroformilla antamaan 11,22 g 1-[[2-(dietyyliamino)etyyli]amino]-7-metoksitioksanten-9-onia.

(e)

Seosta, jossa oli 1-[[2-(dietyyliamino)etyyli]-amino]-7-metoksitioksanten-9-onia (11,2 g, 0,031 mol), 37-%:ista formaldehydiä (277 ml) ja 5 N etikkahappoa

(4,6 ml), kuumennettiin 100 °C:ssa kolme tuntia. Reaktioseos jäähdytettiin, suodatettiin ja suodos kaadettiin jääveteen (600 ml) ja tehtiin emäksiseksi 35-%:isella NaOH:lla. Seos uutettiin kloroformilla (kolme kertaa), pestiin suolaliuoksella ja kuivattiin Na_2SO_4:llä. Liuotin poistettiin tyhjössä ja jäännös puhdistettiin pylväskromatografisesti piimaalla eluoiden 25-%:isella $CHCl_3$/heksaanilla, sitten 50-%:isella $CHCl_3$/heksaanilla, sitten 75-%:isella $CHCl_3$/heksaanilla ja sitten 0,5-%:isella isopropyyliamiini/$CHCl_3$:lla antamaan 8,8 g (73 %) 1-[[2-(dietyyliamino)etyyli]amino]-4-(hydroksimetyyli)-7-metoksitioksanten-9-onia.

(f)

1-[[2-(dietyyliamino)etyyli]amino]-7-metoksi-9-oksotioksanteeni-4-karboksialdehydi

(Kaava II: R^1=R^2=Et; R^8=7-OCH_3; n=2)

Liuos, jossa oli 1-[[2-(dietyyliamino)etyyli]amino]-4-(hydroksimetyyli)-7-metoksitioksanten-9-onia (8,8 g, 0,023 mol) tolueenissa (268 ml), kuumennettiin 60 °C:seen typen paineessa ja sitten MnO_2:ta (13,2 g) lisättiin. Seosta kuumennettiin yön yli, suodatettiin ja suodos väkevöitiin tyhjössä antamaan 7,05 g (81 %) tuotetta.

(g)

N-[[1-[[2-(dietyyliamino)etyyli]amino]-7-metoksi-9-oksotioksanten-4-yyli]metyyli]-N-metyyliformamidi

(Kaava IV: R^1=R^2=Et; R^4=Me; R^8=7-OCH_3; n=2)

Liuosta, jossa oli 1-[[2-(dietyyliamino)etyyli]-amino]-7-metoksi-9-oksotioksanteeni-4-karboksialdehydiä (3 g, 7,8 mmol) ja 1,5 ml muurahaishappoa 25,5 ml:ssa N-metyyliformamidia, kuumennettiin 170 °C:ssa kahdeksan tuntia sekoittaen typen paineessa. Reaktioseos kaadettiin 160 ml:aan jäävettä, tehtiin emäksiseksi 35-%:isella NaOH liuoksella ja uutettiin kloroformilla (kolme kertaa). Orgaaninen kerros pestiin vedellä (kaksi kertaa) ja suolaliuoksella ja kuivattiin natriumsulfaatilla ja liuotin poistettiin tyhjössä antamaan 3 g (89,9 %) tuotetta.

(h)

1-[[2-(dietyyliamino)etyyli]amino]-4-[(metyyliamino)metyyli]-7-metoksitioksanten-9-oni (ei keksinnön mukaisesti valmistettava yhdiste)

(I: R^1=R^2=Et; Q=CH_2NHMe; R^8=7-OMe; n=2)

Esimerkin 30(g) N-formamidia (3,0 g) 2 N vesipitoisessa HCl-liuoksessa (24 ml) kuumennettiin 100 °C:ssa kaksi tuntia typen paineessa sekoittaen. Edeltävä seos jäähdytettiin, kaadettiin 125 ml:aan jäävettä, tehtiin emäksiseksi 35-%:isella NaOH-liuoksella ja uutettiin kloroformiin ja pestiin vedellä (kaksi kertaa) ja sitten suolaliuoksella. Orgaaninen kerros kuivattiin natriumsulfaatilla ja väkevöitiin tyhjössä antamaan 3,1 g raakaa tuotetta. Tuote trituroitiin eetterissä ja suodos puhdistettiin useilla flash-kromatografiapylväillä [silikageeli; eluoiden 50-%:isella heksaani/kloroformilla, sitten kloroformilla ja sitten 0,25 - 0,5-%:isella isopropyyliamiini/kloroformilla (pylväs 1); kloroformi, sitten 1-%:inen isopropyyliamiini/1-%:inen MeOH/$CHCl_3$ (pylväs 2); $CHCl_3$:lla, sitten 0,5-%:isella isopropyyliamiini/$CHCl_3$:lla (pylväs 3)] antamaan 0,746 g tuotetta.

Esimerkki 31

(a)

N-[[1-[[2-(dietyyliamino)etyyli]amino]-7-metoksi-9-oksotioksanten-4-yyli]metyyli]formamidi (ei keksinnön mukaisesti valmistettava yhdiste)

(I: R^1=R^2=Et; Q=CH_2NHCHO; R^8=7-OCH_3; n=2)

Seosta, jossa oli 1-[[2-(dietyyliamino)etyyli]amino]-7-metoksi-9-oksotioksanten-4-karboksialdehydiä (3,6 g, 0,0094 mol), formamidia (48 ml) ja muurahaishappoa (6 ml), kuumennettiin 170 °C:ssa typen paineessa kahdeksan tuntia. Seos kaadettiin jäihin, tehtiin emäksiseksi 35-%:isella NaOH:lla ja uutettiin kloroformilla. Orgaaninen kerros erotettiin, pestiin vedellä (kaksi kertaa), sitten suolaliuoksella ja kuivattiin Na_2SO_4:llä ja väkevöitiin tyhjössä antamaan 3,88 g tuotetta.

(b)

4-(aminometyyli)-1-[[2-(dietyyliamino)etyyli]amino]-7-metoksitioksanten-9-oni (ei keksinnön mukaisesti valmistettava yhdiste)

(I: R^1=R^2=Et; Q=CH_2NH_2; R^8=7-OCH_3; n=2)

Seosta, jossa oli esimerkin 31(a) formamidia (3,88 g) ja 2 N HCl (32 ml), kuumennettiin 100 °C:ssa kaksi tuntia typen paineessa sekoittaen. Edeltävä seos jäähdytettiin, kaadettiin jäihin, tehtiin emäksiseksi 10-%:isella NaOH-liuoksella ja uutettiin kloroformilla ja pestiin vedellä ja sitten suolaliuoksella. Orgaaninen kerros kuivattiin natriumsulfaatilla ja väkevöitiin tyhjössä antamaan 3,6 g raakaa tuotetta. Tuote liuotettiin kloroformiin ja puhdistettiin flashkromatografisesti [silikageeli; eluoiden heksaani/kloroformilla (50:50) ja sitten 1-%:isella isopropyyliamiinilla heksaani/kloroformissa (50:50)] antamaan 1,75 g haluttua tuotetta.

(c)

N-[[1-[[2-(dietyyliamino)etyyli]amino]-7-metoksi-9-oksotioksanten-4-yyli]metyyli]metaanisulfoniamidi (ei keksinnön mukaisesti valmistettava yhdiste)

(I: R^1=R^2=Et; Q=CH_2NHSO_2Me; R^8=7-OMe; n=2)

Liuokseen, jossa oli 1,75 g (0,0045 mol) esimerkin 31(b) amiinia 22,5 ml:ssa pyridiiniä jäähdytettynä jäähauteessa typen paineessa sekoituksenalaisena, lisättiin tipoittain 0,39 ml (0,005 mol) metaanisulfonyylikloridia pienessä tilavuudessa pyridiiniä ja saatua reaktioseosta sekoitettiin huoneenlämpötilassa kaksi tuntia. Seos kaadettiin 375 ml:aan vettä, jossa oli 0,38 g NaOH:ia, uutettiin kloroformiin ja orgaaninen kerros pestiin vedellä ja suolaliuoksella. Kloroformikerros kuivattiin natriumsulfaatilla, liuotin poistettiin tyhjössä ja jäännös kuivattiin tyhjössä antamaan 1,61 g (77 %) tuotetta, sp. 144 °C (haj.).

Esimerkki 32

(a)

Seokseen, jossa oli 3-klooritiofenolia (20 g, 0,138 mol), kupari(II)asetaattia (1,75 g) ja DMF:ää (199 ml) typen paineessa, lisättiin annoksittain K_2CO_3:a (23 g). Seos kuumennettiin 150 °C:seen ja sitten 2,5-dibromibentsoehappoa (43,5 g) lisättiin. Seosta kuumennettiin yön yli, kaadettiin veteen (600 ml), suodatettiin, suodosta käsiteltiin hiilellä ja suodatettiin uudestaan. Suodos tehtiin happamaksi väkevällä HCl:llä, uutettiin $CHCl_3$:lla, orgaaninen kerros pestiin suolaliuoksella ja kuivattiin Na_2SO_4:llä. Liuotin poistettiin tyhjössä antamaan 28,9 g 2-[(3-kloorifenyyli)tio]-5-bromibentsoehappoa.

(b)

Seosta, jossa oli 2-[(3-kloorifenyyli)tio]-5-bromibentsoehappoa (28,4 g) ja väkevää rikkihappoa (80 ml), sekoitettiin 0 °C:ssa ja sitten huoneenlämpötilassa yön yli. Seos kaadettiin jääveteen (850 ml), joka sisälsi väkevää NH_4OH:ta (199 ml), ja saostunut tuote kerättiin suodattamalla ja kuivattiin 50 °C:ssa tyhjössä antamaan 15,0 g 1-kloori- ja 3-kloori-7-bromitioksanten-9-onin seosta.

(c)

Seosta, jossa oli 1-kloori- ja 3-kloori-7-bromitioksanten-9-onia (13,6 g), pyridiiniä (108 ml) ja N,N-dietyylietyleenidiamiinia (16,3 ml), kuumennettiin 115 °C:ssa 20 tuntia. Liuotin poistettiin tyhjössä ja jäännös puhdistettiin pylväskromatografisesti piimaalla eluoiden $CHCl_3$:lla (100 %), sitten 1-%:isella isopropyyliamiini/$CHCl_3$:lla antamaan 9,3 g 1-[[2-(dietyyliamino)etyyli]amino]-7-bromitioksanten-9-onia.

(d)

Seosta, jossa oli 1-[[2-(dietyyliamino)etyyli]-amino]-7-bromitioksanten-9-onia (9,3 g, 22,9 mmol), 203 ml 37-%:ista formaldehydiliuosta ja 3,4 ml 5 N etikkahappoliuosta, kuumennettiin 100 °C:ssa typen paineessa yön yli. Seos jäähdytettiin huoneenlämpötilaan ja muodostunut kiin-

teä aine poistettiin suodattamalla. Suodos laimennettiin vedellä, tehtiin emäksiseksi 35-%:isella NaOH-liuoksella ja uutettiin kloroformiin. Orgaaninen kerros pestiin suolaliuoksella, kuivattiin natriumsulfaatilla ja liuotin poistettiin tyhjössä antamaan 10 g öljyä. Edeltävä öljy metyleenikloridissa suodatettiin, liuotin väkevöitiin tyhjössä ja raaka hydroksimetyylianalogi puhdistettiin flashkromatografisesti (silikageeli; eluoiden 25-%:isella kloroformi/heksaanilla, sitten kloroformi/heksaanilla (1:1), sitten 25-%:isella kloroformi/heksaanilla, sitten $CHCl_3$:lla (100 %) ja sitten 0,5 - 1-%:isella isopropyyliamiini/kloroformilla) antamaan 3,2 g 1-[[2-(dietyyliamino)etyyli]amino]-4-(hydroksimetyyli)-7-bromitioksanten-9-onia.

(e)

1-[[2-(dietyyliamino)etyyli]amino]-7-bromi-9-oksotioksanteeni-4-karboksialdehydi

(II: R^1=R^2=Et; R^8=7-Br; n=2)

Seosta, jossa oli 3,2 g (7,34 mmol) esimerkin 32(d) alkoholia ja 4,3 g MnO_2:ta 85 ml:ssa tolueenia, kuumennettiin 60 °C:ssa yksi tunti typen paineessa. Seos suodatettiin, pestiin $CHCl_3$:lla ja yhdistetty suodos väkevöitiin tyhjössä antamaan 3 g keltaista kiinteää ainetta. Keltainen kiinteä aine trituroitiin eetterissä, suodatettiin ja kuivattiin antamaan 2,7 g (94,3 %) tuotetta, sp. 145 - 146 °C.

(f)

N-[[1-[[2-(dietyyliamino)etyyli]amino]-7-bromi-9-oksotioksanten-4-yyli]metyyli]formamidi (ei keksinnön mukaisesti valmistettava yhdiste)

(I: R^1=R^2=Et; Q=CH_2NHCHO; R^8=7-Br; n=2)

Seosta, jossa oli 2,7 g (6,2 mmol) 1-[[2-(dietyyliamino)etyyli]amino]-7-bromi-9-oksotioksanteeni-4-karboksialdehydiä, 31,7 ml formamidia ja 3,6 ml muurahaishappoa, kuumennettiin 170 °C:ssa typen paineessa sekoittaen kahdeksan tuntia ja seoksen annettiin seistä huoneenlämpötilassa 72 tuntia. Seos kaadettiin 150 ml:aan jäävettä, tehtiin emäksiseksi 35-%:isella NaOH-liuoksella ja kiinteä tuote

suodatettiin ja pestiin vedellä. Kiinteä tuote liuotettiin kloroformiin, pestiin suolaliuoksella, kuivattiin natriumsulfaatilla ja liuotin väkevöitiin tyhjössä antamaan 2,85 g haluttua formamidia kellanoranssisena kiinteänä aineena, sp. 132 °C (haj.).

(g)

1-[[2-(dietyyliamino)etyyli]amino]-4-(aminometyyli)-7-bromitioksanten-9-oni (ei keksinnön mukaisesti valmistettava yhdiste)

(I: R^1=R^2=Et; Q=CH_2NH_2; R^8=7-Br; n=2)

Seosta, jossa oli 2,85 g (6,6 mmol) edeltävää formamidia (esimerkki 32(f)) 26 ml:ssa 2 N HCl-liuosta, kuumennettiin 100 °C:ssa typen paineessa kaksi tuntia ja seoksen annettiin seistä huoneenlämpötilassa yön yli. Reaktioseos kaadettiin 200 ml:aan jäävettä, tehtiin emäksiseksi 35-%:isella NaOH-liuoksella ja uutettiin kloroformiin. Orgaaninen kerros pestiin vedellä ja suolaliuoksella, kuivattiin natriumsulfaatilla ja väkevöitiin tyhjössä antamaan 2,67 g tummaa öljyä. Tumma öljy puhdistettiin flashkromatografisesti [silikageeli; 1250 ml heksaani/kloroformia (1:1) ja sitten 1-%:inen isopropyyliamiini heksaani/kloroformissa (1:1)] antamaan 1,87 g (70 %) tuotetta, sp. 79 - 82 °C.

Esimerkki 33

N-[[1-[[2-(dietyyliamino)etyyli]amino]-7-bromi-9-oksotioksanten-4-yyli]metyyli]metaanisulfoniamidi (ei keksinnön mukaisesti valmistettava yhdiste)

(I: R^1=R^2=Et; Q=CH_2NHSO_2Me; R^8=7-Br; n=2)

1-[[2-(dietyyliamino)etyyli]amino]-4-(aminometyyli)-7-bromitioksanten-9-onia (1 g, 2,3 mmol) 11,5 ml:ssa kuivaa pyridiiniä typen paineessa sekoitettiin jäähauteessa 15 minuuttia ja 0,2 ml (2,6 mmol) metaanisulfonyylikloridia jäähdytetyssä pyridiinissä lisättiin tipoittain ja seosta sekoitettiin huoneenlämpötilassa. Reaktioseos kaadettiin 200 ml:aan vettä, lisättiin 0,19 g natriumhydroksidia jäävedessä ja uutettiin kloroformissa. Orgaaninen kerros pestiin vedellä (kaksi kertaa) ja suolaliuoksella ja kuivat-

tiin vedettömällä natriumsulfaatilla. Seos suodatettiin, väkevöitiin tyhjössä ja jäännös sekoitettiin eetteriin, suodatettiin ja kuivattiin antamaan 1,02 g tuotetta, sp. 134 - 139 °C.

Esimerkki 34

Metyyli-N-[[1-[[2-(dietyyliamino)etyyli]amino]-9-oksotioksanten-4-yyli]metyyli]karbamaatti

(I: R^1=R^2=Et; Q=$CH_2NHCOOMe$; R^8=H; n=2)

Liuokseen, jossa oli 2,94 g (8,27 mmol) 4-(aminometyyli)-1-[[2-(dietyyliamino)etyyli]amino]tioksanten-9-onia (valmistettu esimerkissä 4 kuvatulla menetelmällä) 50 ml:ssa metyleenikloridia, joka sisälsi 5 ml trietyyliamiinia jäähdytettynä 0 °C:seen, lisättiin 0,7 ml (9,06 mmol) metyylikloroformiaattia ja seosta sekoitettiin 2,5 tuntia. Liuotin poistettiin tyhjössä, jäännös suspendoitiin kloroformiin ja puhdistettiin flashkromatografisesti (silikageeli; kloroformi ja sitten 1-%:inen isopropyyliamiini/kloroformi) antamaan 2,36 g (69 %) tuotetta keltaisena kiinteänä aineena, sp. 129 - 131 °C.

Esimerkki 35

1-[[2-(dietyyliamino)etyyli]amino]-4-[(metyyliamino)metyyli]-7-hydroksi-tioksanten-9-oni (ei keksinnön mukaisesti valmistettava yhdiste)

(I: R^1=R^2=Et; Q=CH_2NHMe; R^8=7-OH; n=2)

Liuosta, jossa oli 1,6 g (4 mmol) 1-[[2-(dietyyliamino)etyyli]amino]-4-[(metyyliamino)metyyli]-7-metoksitioksanten-9-onia (valmistettu esimerkissä 30(h) kuvatulla menetelmällä) 10 ml:ssa 48-%:ista HBr-liuosta, kuumennettiin 110 °C:ssa viisi tuntia. Jäähdyttämisen jälkeen reaktioseos neutraloitiin kyllästetyllä natriumbikarbonaatilla ja uutettiin kloroformilla (3 x 100 ml). Tumma kumimainen veteen tai kloroformiin liukenematon aine liuotettiin metanoliin ja yhdistettiin kloroformiliuokseen. Liuotin väkevöitiin tyhjössä antamaan 1,67 g tummanoranssista kiinteää ainetta. Oranssinen kiinteä tuote puhdistettiin flashkromatografisesti [silikageeli; isopropyyli/metanoli/kloroformilla

(1:1:98), mitä seurasi toinen silikapylväseluointi isopropyyliamiini/MeOH/$CHCl_3$:lla (2:2:96)] antamaan 0,56 g (36 %) tuotetta, sp. 167 - 169 °C.

Esimerkki 36

Metyyli-N-[[1-[[2-(dietyyliamino)etyyli]amino]-7-metoksi-9-oksotioksanten-4-yyli]metyyli]karbamaatti

(I: R^1=R^2=Et; Q=$CH_2NHCOOMe$; R^8=7-OMe; n=2)

Liuokseen, jossa oli 1,55 g 4-(aminometyyli)-1-[[2-(dietyyliamino)etyyli]amino]-7-metoksitioksanten-9-onia (valmistettu kuten esimerkissä 31(b) on kuvattu) 40 ml:ssa kloroformia, jossa oli 2 ml trietyyliamiinia jäähdytettynä 0 °C:seen, lisättiin 0,45 ml metyylikloroformiaattia ja seosta sekoitettiin huoneenlämpötilassa useita tunteja. Liuotin poistettiin tyhjössä, jäännös puhdistettiin flash-kromatografisesti [silikageeli; eluoiden kloroformilla, sitten 1-%:isella trietyyliamiinilla kloroformi/heksaanissa (1:1)] antamaan 1,2 g tuotetta, joka jälleenkiteytettiin etyyliasetaatista antamaan 0,79 g kirkkaankeltaista kiinteää ainetta, sp. 131 - 132 °C.

Esimerkki 37

N-[[1-(2-dietyyliamino)etyyli]amino]-7-hydroksi-9-oksotioksanten-4-yyli]metyyli]metaanisulfoniamidi·3/4 hydraatti (ei keksinnön mukaisesti valmistettava yhdiste)

(I: R^1=R^2=Et; Q=$CH_2NHSO_2CH_3$; R^8=7-OH; n=2)

Liuokseen, jossa oli N-[[1-(2-(dietyyliamino)etyyli]amino]-7-metoksi-9-oksotioksanten-4-yyli]metyyli]metaanisulfoniamidia (0,5 g) [valmistettu kuten esimerkissä 31(c)] CH_2Cl_2:ssa (45 ml) -78 °C:ssa, lisättiin 1 N BBr_3:a CH_2Cl_2:ssa (1,75 ml). Seos lämmitettiin huoneenlämpötilaan, sekoitettiin yön yli ja kaadettiin sitten jääveteen (25 ml), joka sisälsi 35-%:ista NaOH:ia (8 ml). Seos tehtiin happamaksi laimealla HCl:llä, tehtiin sitten emäksiseksi kiinteällä Na_2CO_3:lla ja uutettiin sitten etyyliasetaatilla. Orgaaninen kerros erotettiin, pestiin suolaliuoksella, kuivattiin Na_2SO_4:llä ja väkevöitiin tyhjössä. Jäännös puhdistettiin pylväskromatografisesti piimaalla eluoiden 5-

%:isella MeOH/EtOAc:llä antamaan 0,28 g (58 %) tuotetta, sp. 78 °C (haj.).

Esimerkki 38

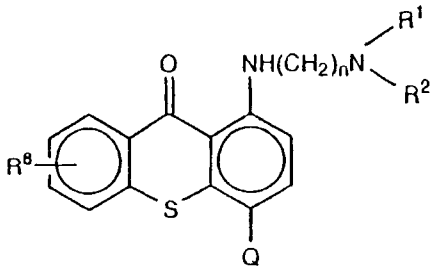
4-(aminometyyli)-1-[[2-(dietyyliamino)etyyli]amino]-6-metyylitioksanten-9-oni (ei keksinnön mukaisesti valmistettava yhdiste)

(I: R^1=R^2=Et; Q=CH_2NH_2; R^8=6-CH_3; n=2)

Seuraten esimerkissä 30 osissa (a) - (f) kuvattua menetelmää, mutta korvaamalla osan (a) 3-metoksibentsoehappo 4-metyylibentsoehapolla, uskotaan, että voidaan valmistaa 1-[[2-(dietyyliamino)etyyli]amino]-6-metyyli-9-oksotioksanteeni-4-karboksialdehydi. Edelleen uskotaan, että jälkimmäinen voidaan muuttaa 4-(aminometyyli)-1-[[2-(dietyyliamino)etyyli]amino]-6-metyylitioksanten-9-oniksi seuraten esimerkissä 31 osissa (a) - (b) kuvattuja menetelmiä.

Esimerkit 39 - 41

Seuraten menetelmää, joka on samanlainen kuin esimerkissä 34 kuvattu, mutta korvaamalla 4-(aminometyyli)-1-[[2-(dietyyliamino)etyyli]amino]tioksanten-9-oni tarkoituksenmukaisella kaavan V amiinilla, uskotaan, että voidaan valmistaa seuraavat kaavan I yhdisteet:



I

Esim. nro	R^1	R^2	n	Q	R^8
39	C_2H_5	C_2H_5	2	$CH_2NHC(O)OC_6H_5$	H
40	C_2H_5	C_2H_5	2	$CH_2N(CH_3)C(O)O$-4-CH_3-C_6H_4	7-OCH_3
41	C_2H_5	C_2H_5	2	$CH_2NHC(O)O$-2-NO_2-C_6H_4	6-CH_3

Esimerkki 42

1-[[2-(dietyyliamino)etyyli]amino]-4-[(metyyliamino)metyyli]-6-metyylitioksanten-9-oni (ei keksinnön mukaisesti valmistettava yhdiste)

(I: R^1=R^2=Et; Q=CH_2NHCH_3; R^8=6-CH_3; n=2)

Seuraten menetelmää, joka on samanlainen kuin esimerkissä 30 osissa (g) - (h) on kuvattu, mutta korvaamalla 1-[[2-(dietyyliamino)etyyli]amino]-7-metoksi-9-oksotioksanteeni-4-karboksialdehydi 1-[[2-(dietyyliamino)etyyli]amino]-6-metyyli-9-oksotioksanteeni-4-karboksialdehydillä voidaan valmistaa otsikkotuote.

Esimerkki 43

N-[[1-[[2-(dietyyliamino)etyyli]amino]-6-metyyli-9-oksotioksanten-4-yyli]metyyli]metaanisulfoniamidi (ei keksinnön mukaisesti valmistettava yhdiste)

(I: R^1=R^2=Et; Q=$CH_2NHSO_2CH_3$; R^8=6-CH_3; n=2)

Seuraten menetelmää, joka on samanlainen kuin esimerkissä 6 on kuvattu, uskotaan, että otsikkotuote voidaan valmistaa 4-(aminometyyli)-1-[[2-(dietyyliamino)etyyli]amino]-6-metyylitioksanten-9-onista, pyridiinistä ja metaanisulfonyylikloridista.

Esimerkki 44

N-[[1-[[2-(dietyyliamino)etyyli]amino]-7-metoksi-9-oksotioksanten-4-yyli]metyyli]fenyylisulfoniamidi(ei keksinnön mukaisesti valmistettava yhdiste)

(I: R^1=R^2=Et; Q=CH_2NHSO_2Ph; R^8=7-CH_3O; n=2)

Seuraten samanlaista menetelmää kuin esimerkissä 31 osassa (c) on kuvattu, uskotaan, että otsikkotuote voidaan valmistaa 4-(aminometyyli)-1-[[2-(dietyyliamino)etyyli]amino]-7-metoksitioksanten-9-onista, pyridiinistä ja bentseenisulfonyylikloridista.

Esimerkki 45

(a)

N-[[1-[[2-(dietyyliamino)etyyli]amino]-9-oksotioksanten-4-yyli]metyyli]-N-fenyyliformamidi

(IV: R^1=R^2=Et; R^4=Ph; R^8=H; n=2)

Seosta, jossa oli 1-[[2-(dietyyliamino)etyyli]-amino]-9-oksotioksanteeni-4-karboksialdehydiä (3,40 g, 9,59 mmol), formanilidia (31 g) ja muurahaishappoa (3 ml), kuumennettiin 160 °C:ssa kaksi tuntia. Seos jäähdytettiin, kaadettiin veteen (200 ml) ja uutettiin eetterillä (3 x 150 ml). Vesipitoinen kerros tehtiin emäksiseksi 5 N NaOH:lla, uutettiin $CHCl_3$:lla (3 x 150 ml) ja yhdistetyt orgaaniset uutteet kuivattiin Na_2SO_4:llä ja suodatettiin florisilin läpi eluoiden $CHCl_3$:lla (100 %), sitten 5-prosenttisella isopropyyliamiini/$CHCl_3$:lla. Liuotin poistettiin tyhjössä ja jäännös puhdistettiin pylväskromatografisesti piimaalla eluoiden 0,5-%:isella → 1-%:isella isopropyyliamiini/$CHCl_3$:lla ja sitten jälleenkiteytettiin bentseeni/heksaanista (kaksi kertaa) antamaan 1,88 g haluttua tuotetta.

(b)

1-[[2-(dietyyliamino)etyyli]amino]-4-[(fenyyliamino)metyyli]tioksanten-9-oni

(V: R^1=R^2=Et; R^4=Ph; R^8=H; n=2)

Seosta, jossa oli N-fenyyliformamidia esimerkistä 45(a) (1,70 g, 3,70 mmol) ja 3 N HCl:ää (100 ml), kuumennettiin höyryhauteessa yksi tunti. Seos jäähdytettiin, tehtiin emäksiseksi 5 N NaOH:lla, uutettiin $CHCl_3$:lla (3 x 100 ml) ja yhdistetyt orgaaniset kerrokset kuivattiin Na_2SO_4:llä ja väkevöitiin tyhjössä. Jäännös puhdistettiin pylväskromatografisesti piimaalla eluoiden eetterillä (100 %), sitten 5-%:isella isopropyyliamiini/eetterillä; mitä seurasi toinen silikapylväs eluoiden 1-%:isella isopropyyliamiini/eetterillä antamaan 0,80 g haluttua tuotetta, sp. 133 - 135 °C.

(c)

N-[[1-[[2-(dietyyliamino)etyyli]amino]-9-oksotioksanten-4-yyli]metyyli]-N-fenyylimetaanisulfoniamidi (ei keksinnön mukaisesti valmistettava yhdiste)

(I: R^1=R^2=Et; Q=$CH_2N(Ph)SO_2Me$; R^8=H; n=2)

Seuraten menetelmää, joka on samanlainen kuin esimerkissä 22 on kuvattu, uskotaan, että otsikkotuote voidaan valmistaa 1-[[2-(dietyyliamino)etyyli]amino]-4-[(fenyyliamino)metyyli]tioksanten-9-onista esimerkistä 45(b), metaanisulfonyylikloridista, metyleenikloridista ja trietyyliamiinista.

Uskotaan, että muut ryhmän I jäsenet voidaan valmistaa tavalla, joka on analoginen esimerkkien 1 - 14 kanssa, korvaamalla 1-[[2-(dietyyliamino)etyyli]amino]-9-oksotioksanteeni-4-karboksialdehydi tarkoituksenmukaisella 1-[[2-(dialkyyliamino)etyyli]amino]- tai 1-[[3-(dialkyyliamino)propyyli]amino]-9-oksotioksanteeni-4-karboksialdehydillä tai tavalla, joka on analoginen esimerkkien 15 - 45 kanssa, mutta käyttäen tarkoituksenmukaista 1-[[(dialkyyliamino)-alkyyli]amino]-9-oksotioksanteeni-4-karboksialdehydiä. Monia aldehydejä ja niiden prekursoreita on kuvattu US-patentissa 3 294 803.

Keksinnön edustavien esimerkkien kasvaimia vastustavaa aktiivisuutta testattiin hiirissä seuraavan menetelmän mukaisesti:

Eläimet kerättiin yhteen, niihin istutettiin ihonalaisesti 30 - 60 mg kasvainfragmentteja 12 caugen trokaarilla ja kerättiin jälleen yhteen ennen ei-selektiivistä jakamista eri käsittely- ja kontrolliryhmiin. Varhaisvaiheen hoidossa kemoterapia aloitettiin 1 - 5 päivää kasvaimen istuttamisen jälkeen, kun solujen lukumäärä oli suhteellisen pieni (10^7 - 10^8 solua). Myöhemmän vaiheen hoidossa kemoterapia aloitettiin vasta kun kasvain oli suhteellisen iso (200 - 300 mg:n koko). 300 mg:n kasvain sisältää arviolta 3 x 10^8 solun kokonaismäärän. Kasvaimet, jotka olivat tietyn myöhäisemmän vaiheen piirissä, olivat 2,5-kertaisia koon suhteen 90 %:lla eläimistä. Kasvaimet mitattiin viikoittain mittasaksilla (tai kahdesti viikossa nopeammin kasvaville kasvaimille). Hiiret tapettiin, kun niiden kasvaimet saavuttivat koon 1 500 mg (ts. ennen kuin

ne aiheuttivat eläimelle haittaa). Kasvainpainot arvioitiin kaksiulotteisilla mittauksilla.

Hoito- ja kontrolliryhmien määrittäminen toteutettiin, kun kontrolliryhmän kasvaimet olivat saavuttaneet koon 700 - 1 200 mg (ryhmän mediaani). Kunkin ryhmän mediaani-kasvainpaino määritettiin (mukaan lukien nollat). T/C-arvo (hoidettujen kasvainten paino suhteessa kontrollikasvainten painoon) prosentteina kuvaa kasvaimia vastustavaa tehokkuutta: T/C:tä, joka on yhtä suuri tai pienempi kuin 42 %, pidetään huomattavana kasvaimia vastustavana aktiivisuutena Division of Cancer Treatmentin Drug Evaluation Branchin (NCI) mukaan. T/C-arvoa <10 % pidetään hyvin merkittävänä kasvaimia vastustavana aktiivisuutena. Elopainon nadirhäviötä (ryhmän keskiarvo), joka on suurempi kuin 20 % tai suurempi kuin 20 % lääkekuolemista, pidetään osoituksena erittäin myrkyllisestä annoksesta.

Taulukossa I on esitetty tulokset haimatiehyiden rauhassyövälle nro 03 ja taulukossa 2 paksusuolen syövälle nro 38.

Taulukko 1

Esim. nro	T/C (%)	Painohäviö (g)*	Lääkekuolemat	Kokonaisannos (mg/kg) i.v. tai p.o.
1	0	1,6	0	1739
2	0	2,0	0	576
2	7	1,6	0	144
4	0	0,4	0	570
5	0	1,6	0	222
6	0	1,6	0	124
7	0	3,2	1/5	400
8	0	0,8	0	304
9	8	1,6	0	1395
10	0	2,4	0	540
11	0	0,8	0	855
12	36	3,2	0	1298
13	0	2,4	0	431
14	0	1,2	0	448
15	0	2,0	0	390
16(a)	21	+0,8	0	1171
17(f)	17	2,0	0	1060
18(e)	82	1,0	0	128
18(f)	0	5,2	2/5	256
19(e)	4	3,4	0	610
20(b)	10	0,4	0	383
21(c)	0	4,5	0	208
22	0	3,2	0	465
23	20	2,4	0	1212
24	0	2,3	0	203
25	0	4,6	0	288
26	13	2,2	0	654
27	5	+0,8	0	2594
28	0	2,8	0	552
29	6	2,4	0	2403

Taulukko 1 (jatkuu)

Esim. nro	T/C (%)	Painohäviö (g)*	Lääkekuolemat	Kokonaisannos (mg/kg) i.v. tai p.o.
31(c)	0	5,6	0	248
30(h)	0	1,4	0	880
33	28	2,0	0	1281
34	0	3,6	0	248
36	0	0,4	0	155
37	7	0	0	32

*Keskimääräinen elopaino oli 25 g.

Taulukko 2

Esim. nro	T/C (%)	Paino-häviö (g)*	Lääke-kuolemat	Kokonais-annos (mg/kg) i.v.
2	0	2,8	0	600
5	11	2,9	0	960
6	0	5,0	3/7	132
6	4	1,7	1/7	82
7	16	0,6	0	840
10	0	4,0	0	340(b)
	24	2,3	0	200(b)
	22	0,6	0	160(b)
	2	4,0	2/5	740(a)
	7	1,2	0	460(a)
	23	2,0	0	865(b)
11	0	2,0	0	1709(a)
	0	0,8	0	885(a)
	39	0,8	0	518(b)
16(a)	20	1,2	0	1000
	27	1,5	0	670
18(e)	51	2,2	4/5	180
	3	1,0	0	120
25	0	4,8	4/5	852(c)
	0	0,6	0	529(c)
	0	0,8	0	327(c)

*Keskimääräinen elopaino oli 20,5 - 25,5 g.

(a) = p.o. antomuoto.

(b) = i.p. antomuoto.

(c) = i.v. antomuoto päivinä 3 - 6 ja p.o. antomuoto päivinä 7 - 10.

Esimerkin 5 yhdiste testattiin laskimonsisäisellä infuusiolla monia kasvaimia vastaan, kuten taulukossa 3 on esitetty, ja oli vaikuttava annoksena 300 mg/kg p.o. paksusuolen syöpää nro 38 vastaan.

Esimerkin 6 yhdiste testattiin laskimonsisäisenä injektiona monia erilaisia kasvaimia vastaan, kuten taulukossa 4 on esitetty.

Esimerkin 8(a) yhdiste testattiin monia kasvaimia vastaan, kuten taulukossa 5 on esitetty.

Esimerkin 36 yhdiste testattiin monia kasvaimia vastaan, kuten taulukossa 6 on esitetty.

Edustavia keksinnön mukaisia yhdisteitä testattiin rintasyöpää 16/C/RP vastaan, kuten taulukossa 7 on esitetty.

Keksinnön mukaisia edustavia yhdisteitä testattiin P388/adriamysiini-resistenttiä leukemiaa vastaan, kuten taulukossa 8 on esitetty.

Taulukko 3

Kasvain	Kokonais-annos mg/kg	Toteutus	Nadiiri-painohäviö g/hiiri	T/C arvo %	Vapaa kasvai-mista	Tarkkailu/ päiviä
Ihmisen keuhkorauhaskasvain Lung nro 125	960	16 h infuusio päivinä 7,20	-0,4	16%	1/4	33
			-0,4	16%	0/4	132
	600		-0,4	15%	0/5	33
			-0,4	15%	0/5	132
Rinta-kasvain 16/C	720	4 h infuusio päivinä 1,4	-2,0	18%	0/7	13
	454		-1,2	16%	0/7	13
Rinta-kasvain 16/C/Adr*	960	3 h infuusio päivinä 1,4	-2,8	23%	0/7	27
Paksusuolikasvain nro 38	732	3-15 annosta	-2,0	0%	1/5	100
	477		-2,8	9%	0/5	100
Paksusuolikasvain nro 38	960	4 h infuusio päivinä 6,13	-2,9	11%	2/7	20
			-2,9	11%	1/7	100
	600		-2,0	26%	0/7	20
			-2,0	26%	0/7	100
Paksusuolikas-vain nro 51	720	3 h infuusio päivinä 3,7	-1,1	8%	0/5	50
	454		-2,8	12%	0/7	50
Panc 03	222	3 h infuusio	-1,6	0	1/4	108

* adriamysiiniresistentti

Taulukko 4

Kasvain	Kokonais-annos mg/kg	Toteutus	Nadiiri-painohäviö g/hiiri	T/C arvo %	Vapaa kas-vaimista	Tarkkailu/ päiviä
Paksusuolikasvain nro 38	82	päivinä 6-9	-1,7	1	2/7	132
	51	annos	-1,2	18	1/7	132
Rinta-kasvain 16/C	82	päivinä 1-4	-3,0	6	0/5	23
	51	annos	-1,2	13	0/5	23
Paksusuolikasvain 51/A	96	päivinä 3-6,9,11	-3,0	14	0/6	32
	66	annos	-2,3	28	0/6	32
Panc 02	82	päivinä 1-4	-2,0	23	0/5	28
	51	annos	-1,2	42	0/5	28
Panc 03	124	päivinä 3-4, 6-14	-1,6	0	3/5	245
	79	annos	-1,0	0	1/5	245

Taulukko 5

Kasvain	Kokonais-annos mg/kg	Lääke-reitti	Toteutus	Nadiiri-painohäviö g/hiiri	T/C arvo %	Lääke-kuolemat	Vapaa kasvaimista	Tarkkailu/ päiviä
Paksusuoli-kasvain nro 38	340	i.p.	päivinä 3-10	-2,0	0	0	5/5	168
	196	i.p.	päivinä 3-10	-0,0	0	0	1/5	168
	112	i.p.	päivinä 3-10	+0,4	3	0	- -	168
	550	p.o.	päivinä 3-7	-2,8	0	0	5/5	168
	275	p.o.	päivinä 3-7	-0,4	0	0	3/5	168
Paksusuoli-kasvain 51/A	500	p.o.	päivinä 3-7	-4,6	0	4/5	0/5	31
	250	p.o.	päivinä 3-7	-1,6	16	0	0/5	31
Rinta-kasvain 16/C/Adr*	340	i.v.→p.o.	i.v. 2X/päivä päivinä 1-4; p.o. päivä 5	-7,1	32	5/6	0/6	22
	284	i.v.→p.o.	i.v. 2X/päivä päivinä 1-4; p.o. päivinä 5-6	-2,3	61	3/6	0/6	22
	183	i.v.→p.o.	i.v. 2X/päivä päivinä 1-4; p.o. päivinä 5-6	-4,3	39	0/4	0/4	22

*adriamysiiniresistentti

Taulukko 6

Kasvain	Kokonais-annos mg/kg	Lääke-reitti[a]	Toteutus	Nadiiri-painohäviö g/hiiri	T/C arvo %	Lääke-kuolemat	Vapaa kasvai-mista	Tarkkailu/ päiviä
Panc 03	420	i.v.	päivinä 3-6	-5,6	0	3/5	2/5	45
	240	i.v.	päivinä 3-6	-0,4	0	0	5/5	45
	155	i.v.	päivinä 3-6	-0,4	0	0	5/5	45
Paksusuoli-kasvain nro 38	330	i.v.	päivinä 3-7	-3,2	0	0	5/5	33
	220	i.v.	päivinä 3-7	-0,8	0	0	5/5	33
	147	i.v.	päivinä 3-7	0	0	0	5/5	33
Rintakasvain 16/C	363	i.v.	päivinä 1-4	-2,4	2	2/5	2/5	21
	242	i.v.	päivinä 1-4	-1,2	8	1/5	0/5	21
	161	i.v.	päivinä 1-4	-0,4	9	0	0/5	21
Ihmisen MX-1 rintakasvain	297	i.v.	päivinä 1-6	-2,4	39	0	0/5	26
	132	i.v.	päivinä 1-6	-0,8	27	0	0/5	26

(a): Huomaa, että injektiot muutettiin p.o.:ksi 2-4 päivän injektioiden jälkeen, johtuen häntälaskimon vaurioista.

Taulukko 7

Esim. nro	Kokonais-annos mg/kg	Lääke-reitti	Toteutus		Nadiiri-painohäviö g/hiiri	T/C arvo %	Lääke-kuolemat	Vapaa kasvaimista	Tarkkailu/ päiviä
30(H)	900	i.v. infuusio	infuusio p:inä	1,4	0	29	1/6	0/5	63
	600	i.v. infuusio	infuusio p:inä	1,4	-0,7	23	0/5	0/5	63
	400	i.v. infuusio	infuusio p:inä	1,4	-1,0	46	0/5	0/5	63
31(C)	224	i.v.	2X/pv, p:inä	3-6	-4,4	0	0	1/5	28
	156,8	i.v.	2X/pv, p:inä	3-6	-1,6	5	0	0/5	28
	109,6	i.v.	2X/pv, p:inä	3-6	-1,6	6	0	1/5	28

Taulukko 8

Esim. nro	Nro P388/Adr solut istutettuna päivänä 0	Kokonaisannos mg/kg	Lääkereitti	Toteutus	Nadiiripainohäviö g/hiiri	Lääkekuolemat	% ILS	Log_{10} kasvainsolukuolemat	Kasvainsolu	Tarkkailu/päiviä
10	10^5	520	i.v. 3 h infuusio	päivinä 1,4	-3,75	3/7	54	3,5	0/7	129
	10^5	320	i.v. 3 h infuusio	päivinä 1,4	-1,75	0/5	23	1,5	0/5	129
	10^5	200	i.v. 3 h infuusio	päivinä 1,4	-1,5	0/7	8	0,5	0/7	129
13	10^5	450	i.v. 3 h infuusio	päivinä 1,4	-3,0	2/7	38	2,5	0/7	129
	10^5	300	i.v. 3 h infuusio	päivinä 1,4	-1,75	0/7	15	1,0	0/7	129
	10^5	150	i.v 3 h infuusio	päivinä 1,4	-1,75	0/8	8	0,5	0/8	129
30(H)	10^6	450	i.v. 3 h infuusio	päivänä 1	-2,3	0/7	62	5,3	0/7	43

Taulukko 8 (jatkuu)

Esim. nro	Nro P388/Adr solut istutettuna päivänä 0	Kokonaisannos mg/kg	Lääkereitti	Toteutus	Nadiiripainohäviö g/hiiri	Lääkekuolemat	% ILS	Log_{10} kasvainsolukuolemat	Kasvainsolu	Tarkkailu/ päiviä
	10^6	280	i.v. 3 h infuusio	päivänä 1	-1,7	0/7	69	6,0	2/7	43
31(C)	10^6	248	i.v.→p.o.*	päivinä 1,4	-3,0	1/6	0	0	0/6	43
	10^6	112	i.v.→p.o.*	päivinä 1,4	-2,7	0/6	0	0	0/6	43
34	10^6	320	i.v. 3,5 h infuusio	päivänä 1	-3,6	5/5	toxic	LD_{100}	0/5	23
		198	i.v. 3,5 h infuusio	päivänä 1	-1,2	0/5	41,7	3,3	0/5	23
		123	i.v. 3,5 h infuusio	päivänä 1	-1,2	0/5	8,3	0,7	0/5	23
		76	i.v. 3,5 h infuusio	päivänä 1	-0,4	0/5	0	0	0/5	23

*: p.o. injektio päivänä 4, johtuen häntälaskimovauriosta.

%ILS = prosentuaalinen kasvu eliniässä.

Tämän keksinnön farmaseuttiset koostumukset sisältävät yhtä tai useampia tämän keksinnön yhdisteitä formuloituina koostumuksiksi yhdessä yhden tai useamman ei-toksisen fysiologisesti hyväksyttävän kantoaineen, apuaineen tai liuottimen kanssa, joihin tämän jälkeen viitataan kollektiivisesti kantoaineina, ruoansulatuskanavan ulkopuolista injektiota varten, oraalista antomuotoa varten kiinteässä tai nestemäisessä muodossa, peräsuolensisäistä antomuotoa tai paikallista antomuotoa ja muita vastaavia antomuotoja varten.

Koostumukset voidaan antaa ihmisille tai eläimille joko oraalisesti, peräsuolensisäisesti, ruoansulatuskanavan ulkopuolisesti (laskimonsisäisesti, lihaksensisäisesti tai ihonalaisesti), niskapistona, emättimensisäisesti, vatsakalvonsisäisesti, paikallisesti (jauheina, voiteina tai tippoina) tai poskensisäisesti tai nenänsisäisesti suihkeena.

Koostumukset, jotka ovat sopivia ruoansulatuskanavan ulkopuolista injektiota varten, voivat käsittää fysiologisesti hyväksyttävän steriilin vesipitoisen tai ei-vesipitoisen liuoksen, dispersion, suspension tai emulsion ja steriilin jauheen, josta saadaan steriili injektoitava liuos tai dispersio. Esimerkkejä sopivista vesipitoisista tai ei-vesipitoisista kantoaineista, laimentimista, liuottimista tai apuaineista ovat vesi, etanoli, polyolit (propyleeniglykoli, polyetyleeniglykoli, glyseroli ja vastaavat), niiden sopivat seokset, kasviöljyt (kuten oliiviöljy) ja injektoitavat orgaaniset esterit, kuten etyylioleaatti. Oikea juoksevuus voidaan aikaansaada käyttäen esimerkiksi päällysteitä, kuten lesitiiniä, ylläpitäen haluttu partikkelikoko dispersioiden tapauksessa ja käyttäen pinta-aktiivisia aineita.

Nämä koostumukset voivat sisältää myös apuaineita, kuten säilöntäaineita, kostuttimia, emulgointiaineita ja dispergointiaineita. Mikro-organismien toiminnan esto voidaan varmistaa erilaisilla bakteereita ja sieniä vastusta-

villa aineilla, esimerkiksi parabeeneillä, klooributanolilla, fenolilla, sorbiinihapolla ja vastaavilla. Voi myös olla toivottavaa lisätä isotonisia aineita, esimerkiksi sokeria, natriumkloridia ja vastaavia. Injektoitavan farmaseuttisen muodon pidennetty absorptio voidaan aikaansaada käyttäen pidennettyä absorptiota aikaasaavia yhdisteitä, esimerkiksi alumiinimonostearaattia ja gelatiinia.

Haluttaessa ja tehokkaamman jakautumisen aikaansaamiseksi yhdisteet voidaan sisällyttää hitaan vapautumisen antojärjestelmiin, kuten polymeerimatriiseihin, liposomeihin ja mikropalloihin. Ne voidaan steriloida esimerkiksi suodattamalla bakteereita poistavan suodattimen läpi tai lisäten sterilointiaineita steriilien kiinteiden koostumusten, jotka voidaan liuottaa steriiliin veteen, muodossa tai lisäämällä jotakin muuta steriiliä injektoitavaa väliainetta välittömästi ennen käyttöä.

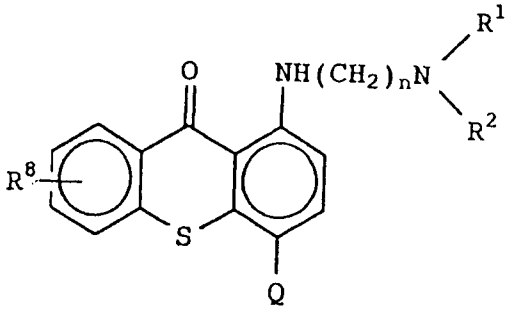
Kiinteitä annosmuotoja oraalista antomuotoa varten ovat kapselit, tabletit, pillerit, jauheet ja rakeet. Tällaisissa kiinteissä annosmuodoissa vaikuttava yhdiste sekoitetaan vähintään yhden inertin tavallisen täyteaineen (tai kantoaineen), kuten natriumsitraatin tai dikalsiumfosfaatin, kanssa tai (a) täyteaineiden tai jatkoaineiden, esim. tärkkelysten, laktoosin, sakkaroosin, glukoosin, mannitolin ja piihapon kanssa, (b) sideaineiden, esim. karboksimetyyliselluloosan, alginaattien, gelatiinin, polyvinyylipyrrolidonin, sakkaroosin ja arabikumin kanssa, (c) kostuttimien, esim. glyserolin, kanssa, (d) desintegrointiaineiden, esim. agar-agarin, kalsiumkarbonaatin, peruna- tai tapiokatärkkelyksen, algiinihapon, tiettyjen kompleksisilikaattien ja natriumkarbonaatin kanssa, (e) hidastimien, esim. parafiinin, kanssa, (f) absorptiota kiihdyttävien, esim. kvaternaaristen ammoniumyhdisteiden kanssa, (g) kostuttimien, esim. setyylialkoholin ja glyserolimonostearaatin, kanssa, (h) absorbenttien, esim. kaoliinin ja betoniitin, kanssa ja (i) voiteluaineiden, esim. talkin, kalsiumin, stearaatin, magnesiumstearaatin, kiinteiden poly-

etyleeniglykolien, natriumlauryylisulfaatin tai niiden seosten, kanssa. Kapseleiden, tablettien ja pillereiden tapauksessa annosmuodot voivat sisältää myös puskurointiaineita.

Vaikuttavan aineosan prosenttiosuus koostumuksessa ja menetelmässä kasvaimen tai syövän hoitamiseksi voi vaihdella niin, että aikaansaadaan sopiva annos. Annettava annos kyseiselle potilaalle vaihtelee riippuen lääkärin arviosta käyttäen seuraavia kriteereitä: antoreitti, hoidon kesto, potilaan kunto ja koko, vaikuttavan yhdisteen tehokkuus ja potilaan reaktio sille. Vaikuttavan yhdisteen tehokkaan annosmäärän voi lääkäri täten helposti määrittää ottaen huomioon kaikki kriteerit ja käyttäen parasta arvostelukykyään potilaan puolesta.

Patenttivaatimukset

1. Menetelmä terapeuttisesti käyttökelpoisen yhdisteen valmistamiseksi, jolla on kaava



(I)

jossa

n on 2 tai 3;

R^1 ja R^2 ovat riippumattomasti alempi alkyyli;

Q on $CH_2N=CH-N(R^9)(R^{10})$, $CH_2N(R^4)C(O)CF_3$ tai $CH_2N(R^4)C(O)OR^7$

R^4 on vety, alempi alkyyli tai Ar;

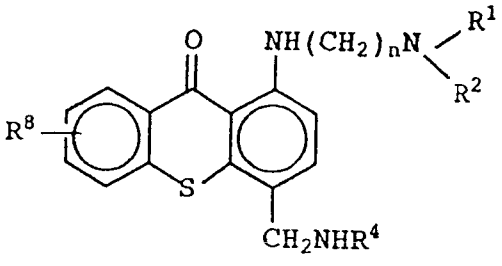
R^7 on alempi alkyyli tai Ar;

R^8 on vety, alempi alkyyli, alempi alkoksi tai hydroksi;

Ar on fenyyli tai fenyyli, joka on substituoitu metyylillä, metoksilla, hydroksilla, halogeenilla tai nitrolla;

R^9 ja R^{10} ovat riippumattomasti alempi alkyyli; tai sen farmaseuttisesti hyväksyttävän happoadditiosuolan tai solvaatin valmistamiseksi, t u n n e t t u siitä, että

I) yhdiste, jolla on kaava V



(V)

jossa n, R^1, R^2, R^4 ja R^8 ovat edellä määriteltyjä, saatetaan reagoimaan

(I) kaavan $CF_3C(O)X$ mukaisen trifluoriasetyylihalogenidin kanssa kaavan I mukaisen yhdisteen valmistamiseksi, jossa Q on $CH_2N(R^4)C(O)CF_3$; tai

(II) kaavan $R^7OC(O)X$ mukaisen halogeeniformiaatin kanssa kaavan I mukaisen yhdisteen valmistamiseksi, jossa Q on $CH_2N(R^4)C(O)OR^7$ tai

(III) mainittu kaavan V mukainen yhdiste, jossa R^4 on vety, saatetaan reagoimaan yhdisteen kanssa, jolla on kaava $(MeO)_2CHN(R^9)(R^7)$, kaavan I mukaisen yhdisteen valmistamiseksi, jossa Q on $CH_2N{=}CH{-}N(R^9)(R^{10})$; ja/tai

(i) käsitellään kaavan I mukaista yhdistettä, jossa R^8 on alempi alkoksi ja n, R^1, R^2, Q, R^4, R^7, R^9, R^{10} ja Ar ovat edellä määriteltyjä,

(a) vesipitoisella hapolla tai

(b) booritrihalogenidilla vastaavien kaavan I mukaisten yhdisteiden valmistamiseksi, joissa R^8 on hydroksi, ja/tai

(ii) muutetaan saatu kaavan I mukainen yhdiste sinänsä tunnetulla tavalla farmaseuttisesti hyväksyttäväksi happoadditiosuolaksi tai solvaatiksi.

2. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että R^8 on vety, alempi alkyyli tai alempi alkoksi; R^4 on vety ja Ar on fenyyli tai fenyyli, joka on substituoitu metyylillä, metoksilla, halogeenilla tai nitrolla.

3. Patenttivaatimuksen 2 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että n on 2 ja että molemmat R^1 ja R^2 ovat etyyli ja R^8 on vety tai metoksi.

4. Patenttivaatimuksen 3 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että Q on $CH_2N{=}CH{-}N(R^9)(R^{10})$ ja R^9 ja R^{10} ovat molemmat metyyli.

5. Patenttivaatimuksen 3 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että Q on $CH_2NHC(O)OR^7$.

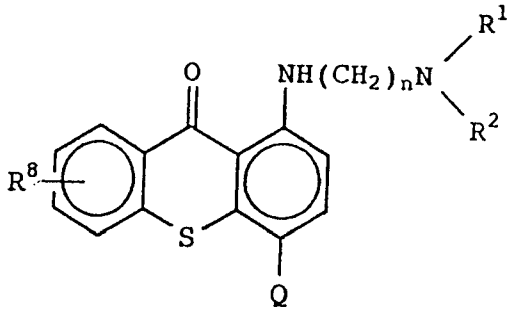
6. Patenttivaatimuksen 5 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että R^7 on alempi alkyyli.

7. Patenttivaatimuksen 6 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että valmistetaan metyyli-N-[{1-[[2-(dietyyliamino)etyyli]amino]-9-oksotioksanten-4-yyli]-metyyli]karbamaatti.

8. Patenttivaatimuksen 6 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että valmistetaan metyyli-N-[[1-[[2-(dietyyliamino)etyyli]amino]-7-metoksi-9-oksotioksanten-4-yyli]metyyli]karbamaatti.

Patentkrav

1. Förfarande för framställning av en terapeutiskt användbar förening med formeln



(I)

där

n är 2 eller 3;

R^1 och R^2 självständigt är lägre alkyl;

Q är $CH_2N{=}CH{-}N(R^9)(R^{10})$, $CH_2N(R^4)C(O)CF_3$ eller $CH_2N(R^4)C(O)OR^7$

R^4 är väte, lägre alkyl eller Ar;

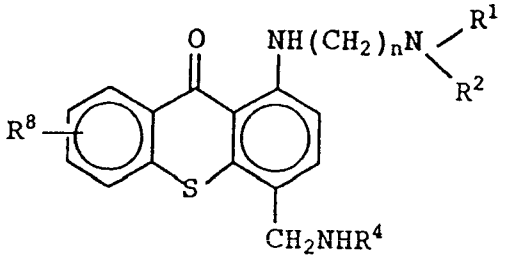
R^7 är lägre alkyl eller Ar;

R^8 är väte, lägre alkyl, lägre alkoxi eller hydroxi;

Ar är fenyl eller fenyl som har substituerats med metyl, metoxi, hydroxi, halogen eller nitro;

R^9 och R^{10} självständigt är lägre alkyl; eller för framtällning av ett farmaceutiskt godtagbart syra-additionssalt eller solvat, k ä n n e t e c k n a t av att

I) en förening med formeln V



(V)

där n, R^1, R^2, R^4 och R^8 ovan definierade, bringas att reagera med

(I) ett trifluoracetylhalogenid enligt formeln $CF_3C(O)X$ för framställning av en förening enligt formeln I, där Q är $CH_2N(R^4)C(O)CF_3$; eller

(II) ett halogenformiat enligt formeln $R^7OC(O)X$ för framställning av en förening enligt formeln I, där Q är $CH_2N(R^4)C(O)OR^7$, eller

(III) nämnda förening enligt formeln V, där R^4 är väte, bringas att reagera med en förening med formeln $(MeO)_2CHN(R^9)(R^7)$ för framställning av en förening enligt formeln I, där Q är $CH_2N=CH-N(R^9)(R^{10})$; och/eller

(i) en förening enligt formeln I, där R^8 är lägre alkoxi och n, R^1, R^2, Q, R^4, R^7, R^9, R^{10} och Ar är ovan definierade, behandlas

(a) med en vattenhaltig syra eller

(b) en bortrihalogenid för framställning av motsvarande föreningar enligt formeln I, där R^8 är hydroxi, och/eller

(ii) den erhållna föreningen enligt formeln I omvandlas på ett i och för sig känt sätt till ett farmaceutiskt användbart syraadditionssalt eller solvat.

2. Förfarande enligt patentkrav 1, k ä n n e t e c k n a t av att R^8 är väte, lägre alkyl eller lägre alkoxi; R^4 är väte och Ar är fenyl eller fenyl, som har substituerats med metyl, metoxi, halogen eller nitro.

3. Förfarande enligt patentkrav 2, k ä n n e t e c k n a t av att n är 2 och att både R^1 och R^2 är etyl och R^8 är väte eller metoxi.

4. Förfarande enligt patentkrav 3, k ä n n e t e c k n a t av att Q är $CH_2N=CH-N(R^9)(R^{10})$ och R^9 och R^{10} båda är metyl.

5. Förfarande enligt patentkrav 3, k ä n n e t e c k n a t av att Q är $CH_2NHC(O)OR^7$.

6. Förfarande enligt patentkrav 5, k ä n n e t e c k n a t av att R^7 är lägre alkyl.

7. Förfarande enligt patentkrav 6, k ä n n e t e c k n a t av att metyl-N-[{1-[[2-(dietylamino)etyl]-amino]-9-oxotioxanten-4-yl]metyl]karbamat framställs.

8. Förfarande enligt patentkrav 6, k ä n n e t e c k n a t av att metyl-N-[[1-[[2-(dietylamino)etyl]-amino]-7-metoxi-9-oxotioxanten-4-yl]metyl]karbamat framställs.

Hak.n:o 94/638

Viitejulkaisuja - Anförda publikationer

Julkisia suomalaisia patenttihakemuksia: - Offentliga finska patentansökningar

922694

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

FI

CH

DE

DK

FR

GB

NO

SE

US 4539412
4582651

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

Käännä Vänd

EP 518413 A

WO

Muita julkaisuja: - Andra publikationer:

Journal of Medicinal Chemistry 31 (1988) 254-260

Allekirjoitus