

(19)



SUOMI - FINLAND

(FI)

PATENTTI- JA REKISTERIHALLITUS

PATENT- OCH REGISTERSTYRELSEN

FINNISH PATENT AND REGISTRATION OFFICE

(10) **FI 956231 A7**

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

(21) Patentihakemus - Patentansökan - Patent application 956231

(51) Kansainvälinen patenttiluokitus - Internationell patentklassifikation -
International patent classification
C07D221/18

(22) Tekemispäivä - Ingivningsdag - Filing date **15.06.1994**

(23) Saapumispäivä - Ankomstdag - Reception date **22.12.1995**

(41) Tullut julkiseksi - Blivit offentlig - Available to the public **22.12.1995**

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

(86) Kansainvälinen hakemus - **15.06.1994 PCT/US1994/006442**
Internationell ansökan - International
application

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

24.06.1993 US 080862

(71) Hakija - Sökande - Applicant

1 • The Du Pont Merck Pharmaceutical Company, 1007 Market Street, Wilmington, Del. 19898, AMERIKAN YHDYSVALLAT, (US)

(72) Keksijä - Uppfinnare - Inventor

1 • Patten, Arthur David, USA, AMERIKAN YHDYSVALLAT, (US)

2 • Pacofsky, Gregory James, USA, AMERIKAN YHDYSVALLAT, (US)

3 • Seitz, Steven Paul, USA, AMERIKAN YHDYSVALLAT, (US)

4 • Akamike, Emeka Amaechi, USA, AMERIKAN YHDYSVALLAT, (US)

5 • Cherney, Robert Joseph, USA, AMERIKAN YHDYSVALLAT, (US)

6 • Kaltenbah, III, Robert Frank, USA, AMERIKAN YHDYSVALLAT, (US)

7 • Orwat, Michael James, Wilmington, DE 19808, AMERIKAN YHDYSVALLAT, (US)

(74) Asiamies - Ombud - Agent

Kolster Oy Ab, Salmisaarenaukio 1, 00180 Helsinki

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

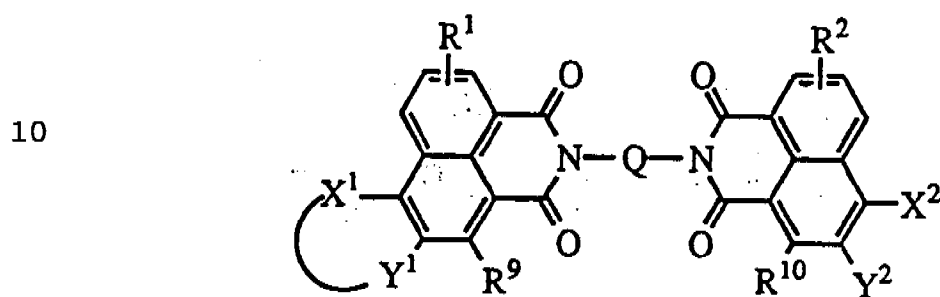
Kasvainmyrkyinä käyttökelpoisia bis-imidipolysyklisiä kromoforeja

Bis-imidipolycykliska och heterocykliska kromoforer användbara som tumöröricider

Kasvainmyrkkyyinä käyttökelpoisia bis-imidipolysyklisiä ja heterosyklisiä kromoforeja

Keksinnön alue

5 Tämä keksintö koskee tri- ja tetra-amiinien bis-imidijohdannaisia, joilla on kaava I:

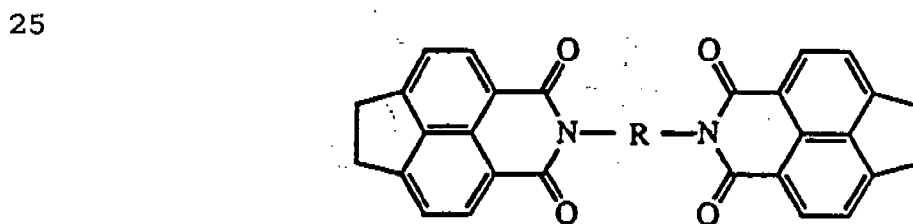


15 (I)

niitä sisältäviä farmaseuttisia koostumuksia ja menetelmiä niiden käyttämiseksi syövän, erityisesti kiinteiden kasvainten, hoitoon nisäkkäissä.

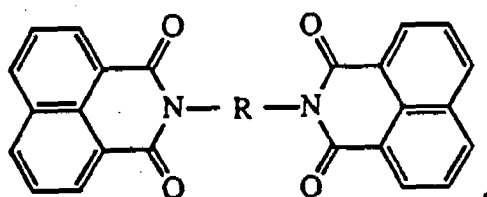
20 Keksinnön tausta

Julkaisussa R.J. Ardecky, A.D. Patten ja J-H Sun, US-patentti 5 086 059, myönnetty 4. helmikuuta 1992, esitetään syövän vastaiset aineet, joilla on kaava:



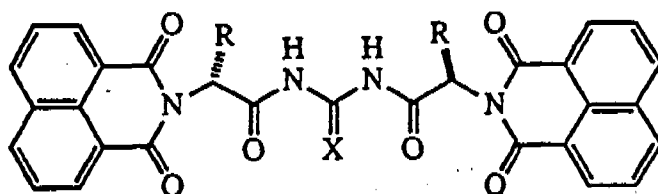
30 Julkaisussa Harnish et al., US-patentti 4 841 052, myönnetty 20. heinäkuuta 1989, esitetään fluoresoivat väimentaja-aineet, joilla on kaava:

5



Julkaisussa El-Nagger et al., Chem. Abstr. 1982, 99, 88558r, esitetään yhdisteet, joilla on kaava:

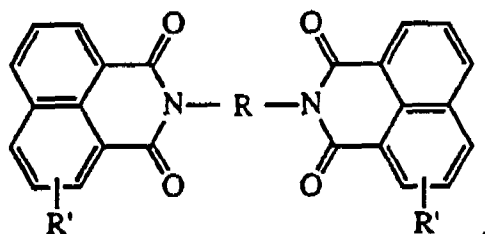
10



15

Julkaisussa Brana et al., US-patentti 4 874 863, myönnetty 17. lokakuuta 1989, esitetään syövän vastaiset aineet, joilla on kaava:

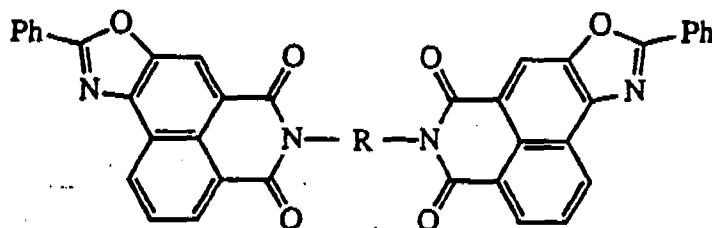
20



25

Julkaisussa Horiguchi et al., Chem. Abstr. 1972, 76, 87174a, esitetään fluoresoivat valkaisuaineet, joilla on kaava:

30

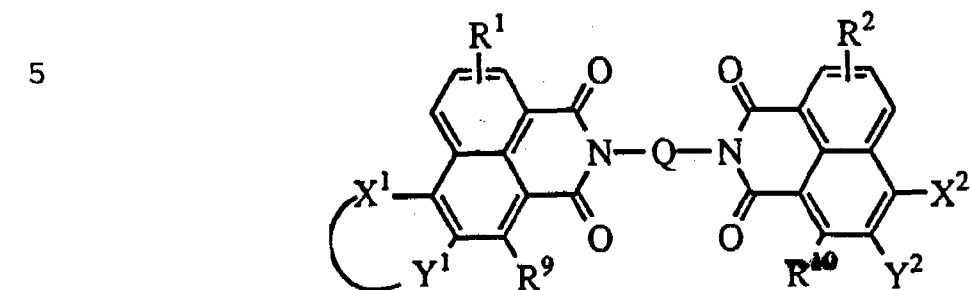


35

Keksinnön yksityiskohtainen kuvaus

Tämä keksintö tarjoaa bis-imidit, joilla on kaava

(I):



(I)

ja niiden farmaseuttisesti hyväksyttävät suolat, jossa kaavassa:

15 R^1 , R^2 , R^3 , R^9 ja R^{10} on valittu toisistaan riippumatta kussakin tapauksessa ryhmästä, jonka muodostavat:

H, C_{1-4} -alkyyli, OR^4 , $S(O)_qR^4$, $N(R^4)_2$, NO_2 , CN, F, Cl, Br, I, Ph, CF_3 ja $NHC(O)R^4$;

20 R^4 on valittu toisista riippumatta kussakin tapauksessa ryhmästä, jonka muodostavat:

H, C_{1-4} -alkyyli, Ph ja CH_2Ph ;

X^1 ja Y^1 yhteen liittyneinä muodostavat:

bentsenirenkään, joka on substituoitu 1 - 4 R^3 :lla;

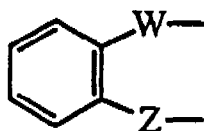
viisijäsenisen heterosyklin, joka sisältää 1 - 2

25 N:ä, NH:ta, O- tai S-atomia ja on substituoitu 1 - 2 R^3 :lla;

kuusijäsenisen heterosyklin, joka sisältää 1 - 2

N:ä ja on substituoitu 1 - 2 R^3 :lla; tai ryhmän:

30



35 jossa toinen radikaaleista W ja Z on C=O ja toinen on C=O, NH, S tai O;

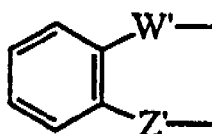
X^2 ja Y^2 ovat mahdollisesti läsnä, ja kun ne ovat läsnä, ne voivat yhteen liittyneinä muodostaa:

bentseenirenkaan, joka on substituoitu 1 - 4 R^3 :lla;

viisijäsenisen heterosyklin, joka sisältää 1 - 2
5 N:ä, NH:ta, O- tai S-atomia ja on substituoitu 1 - 2 R^3 :lla;

kuusijäsenisen heterosyklin, joka sisältää 1 - 2 N:ä ja on substituoitu 1 - 2 R^3 :lla; tai ryhmän:

10



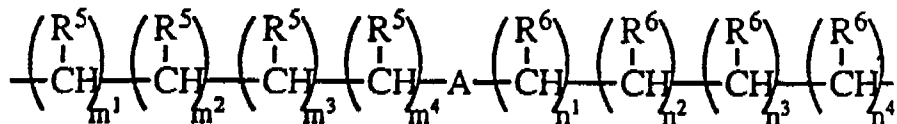
15

jossa toinen radikaaleista W' ja Z' on C=O ja toinen on C=O, NH, S tai O;

tai kun X^2 ja Y^2 eivät ole liittyneinä yhteen ja kun R^2 on 4-asemassa, niin X^2 ja R^2 voivat yhteen liittyneinä muodostaa etyleenisillan;

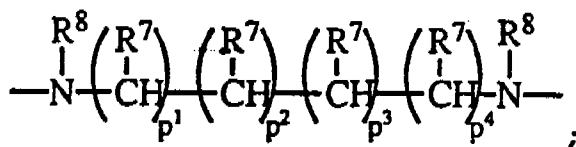
Q on:

20



jossa A on NR^8 tai

25



30

R^5 , R^6 ja R^7 on valittu toisistaan riippumatta kussakin tapauksessa ryhmästä, jonka muodostavat:

H, C_{1-3} -alkyyli, allyyli ja CH_2G , jossa G on OH, OCH_3 , CH_2SCH_3 , $(\text{CH}_2)_4\text{NH}_2$ tai fenyyli;

R^8 on valittu toisista riippumatta kussakin tapauksessa ryhmästä, jonka muodostavat:

35

H, C₁₋₃-alkyyli ja allyyli;

m¹, m², m³ ja m⁴ ovat toisistaan riippumatta 0 - 1, edellyttäen, että ainakin kaksi radikaaleista m¹, m², m³ ja m⁴ on 1;

5 n¹, n², n³ ja n⁴ ovat toisistaan riippumatta 0 - 1, edellyttäen, että ainakin kaksi radikaaleista n¹, n², n³ ja n⁴ on 1;

10 p¹, p², p³ ja p⁴ ovat toisistaan riippumatta 0 - 1, edellyttäen, että ainakin kaksi radikaaleista p¹, p², p³ ja p⁴ on 1;

q on toisista riippumatta kussakin tapauksessa 0 - 2.

Edullisia tämän keksinnön mukaisia yhdisteitä ovat ne kaavan (I) mukaiset yhdisteet, joissa:

15 R¹, R² ja R³ on valittu toisistaan riippumatta kussakin tapauksessa ryhmästä, jonka muodostavat:

H, CH₃, NH₂, NO₂ ja CN;

R⁹ ja R¹⁰ merkitsevät H:tä;

X¹ ja Y¹ yhteen liittyneinä muodostavat:

20 kuusijäsenisen heterosyklin, joka sisältää 1 N:n ja on substituoitu 1 - 2 R³:lla; tai ryhmän:



jossa toinen radikaaleista W ja Z on C=O ja toinen on C=O, NH, S tai O;

30 X² ja Y² ovat mahdollisesti läsnä, ja kun ne ovat läsnä, ne voivat yhteen liittyneinä muodostaa:

kuusijäsenisen heterosyklin, joka sisältää 1 N:n ja on substituoitu 1 - 2 R³:lla; tai ryhmän:



jossa toinen radikaaleista W' ja Z' on $C=O$ ja toinen on $C=O$, NH , S tai O ;

5 tai kun X^2 ja Y^2 eivät ole liittyneinä yhteen ja kun R^2 on 4-asemassa, niin X^2 ja R^2 voivat yhteen liittyneinä muodostaa etyleenisillan.

Edullisempia tämän keksinnön mukaisia yhdisteitä ovat ne edulliset yhdisteet, joissa:

R^1 ja R^2 on valittu toisistaan riippumatta kussakin tapauksessa ryhmästä, jonka muodostavat:

10 H , NH_2 ja NO_2 ;

X^1 ja Y^1 yhteen liittyneinä muodostavat:

kuusijäsenisen heterosyklin, joka sisältää 1 $N:n$ ja on substituoitu 1 - 2 R^3 :lla;

15 X^2 ja Y^2 ovat mahdollisesti läsnä, ja kun ne ovat läsnä, ne muodostavat yhteen liittyneinä:

kuusijäsenisen heterosyklin, joka sisältää 1 $N:n$ ja on substituoitu 1 - 2 R^3 :lla;

20 tai kun X^2 ja Y^2 eivät ole liittyneinä yhteen ja kun R^2 on 4-asemassa, niin X^2 ja R^2 voivat yhteen liittyneinä muodostaa etyleenisillan;

R^5 ja R^6 on valittu toisistaan riippumatta kussakin tapauksessa ryhmästä, jonka muodostavat:

H , CH_3 , CH_2CH_3 ja $CH_2CH_2SCH_3$;

25 R^8 on valittu toisista riippumatta kussakin tapauksessa ryhmästä, jonka muodostavat:

H ja CH_3 ; ja

lukujen m^1 , m^2 , m^3 , m^4 , n^1 , n^2 , n^3 ja n^4 arvojen summa on 4 - 7.

30 Edullisimpia tämän keksinnön mukaisia yhdisteitä ovat ne edullisemmat yhdisteet, joissa:

R^3 on valittu toisista riippumatta ryhmästä, jonka muodostavat:

H ja CH_3 ;

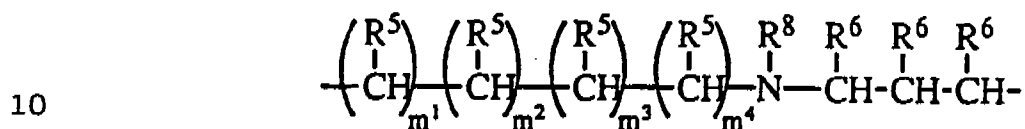
35 R^7 on valittu toisista riippumatta ryhmästä, jonka muodostavat:

H, CH₃, CH₂CH₃ ja CH₂CH₂SCH₃; ja

Q on valittu ryhmästä, jonka muodostavat:



ja



Erityisen edullisia tämän keksinnön mukaisia yhdisteitä ovat ne kaavan (I) mukaiset yhdisteet, jotka ovat:

15 (R,R)-1,2-bis-[2-(3-nitro-5-atsafenantreeni-1,10-dikarboksi-imido)propyyliamino]etaanin dihydrometaanisulfonaatti;

(R,R)-1,2-bis-[2-(3-nitro-7-metyyli-5-atsafenantreeni-1,10-dikarboksi-imido)propyyliamino]etaanin dihydrometaanisulfonaatti;

20 (S,S)-1,2-bis-[2-(3-nitro-5-atsafenantreeni-1,10-dikarboksi-imido)-1-metyylietyyliamino]etaanin dihydrometaanisulfonaatti;

25 (R,R)-1,2-bis-[2-(3-nitro-7-metyyli-5-atsafenantreeni-1,10-dikarboksi-imido)propyyliamino]-(R)-1-metyylietaanin dihydrometaanisulfonaatti;

4-[3-(3-nitro-5-atsafenantreeni-1,10-dikarboksi-imido)propyyliamino]-1-(3-nitronaftaleeni-1,8-dikarboksi-imido)butaanin hydrometaanisulfonaatti;

30 (R,R)-1-[2-(5-atsafenantreeni-1,10-dikarboksi-imido)propyyliamino]-2-[2-(3-nitronaftaleeni-1,8-dikarboksi-imido)propyyliamino]etaanin dihydrometaanisulfonaatti;

4-[3-(8-atsafenantreeni-1,10-dikarboksi-imido)propyyliamino]-1-(3-nitronaftaleeni-1,8-dikarboksi-imido)butaanin hydrometaanisulfonaatti;

(R,R)-1-[2-(3-nitro-7-metyyli-5-atsafenantreeni-1,10-dikarboksi-imido)propyyliamino]-2-[2-(3-nitronaftaleeni-1,8-dikarboksi-imido)propyyliamino]etaanin dihydrometaanisulfonaatti;

5 (R,R)-1-[2-(6-atsafenantreeni-1,10-dikarboksi-imido)propyyliamino]-2-[2-(3-nitronaftaleeni-1,8-dikarboksi-imido)propyyliamino]etaanin dihydrometaanisulfonaatti;

(R,R)-1-[3-nitro-6-atsafenantreeni-1,10-dikarboksi-imido)propyyliamino]-2-[2-(3-nitronaftaleeni-1,8-dikarboksi-imido)propyyliamino]etaanin dihydrometaanisulfonaatti.

10

On selvää, että yhdisteiden edellä identifioidut ryhmät ovat tämän keksinnön edullisia toteutusmuotoja, mutta että niiden kuvauksen tässä ei millään tavalla tarkoiteta rajoittavan tämän keksinnön kokonaispiiriä.

15 Tämä keksintö tarjoaa myös farmaseuttiset koostumukset, jotka koostuvat sopivasta farmaseuttisesta kantajasta ja yhden tai useamman edellä kuvatun yhdisteen määrästä, joka tarvitaan syövän tehokkaaseen hoitoon. Vielä edelleen tämä keksintö tarjoaa menetelmän syövän hoitamiseksi nisäkkäässä, joka menetelmä käsittää yhden tai

20

useamman edellä kuvatun yhdisteen terapeuttisesti tehokkaan määrän antamisen nisäkkäälle.

Tässä kuvatuissa yhdisteissä voi olla asymmetriakeskuksia. Kaikki kiraaliset, enantiomeeriset, diastereomeeriset ja raseemiset muodot sisältyvät tähän keksintöön. Siten kaavan (I) mukaiset yhdisteet voidaan tarjota yksittäisen stereoisomeerin, ei-raseemisen stereoisomeeriseoksen, raseemisen seoksen tai diastereomeerisen seoksen muodossa.

25

30 Kun mikä tahansa muuttuja esiintyy useammin kuin kerran missä tahansa aineosassa tai kaavassa (I) tai missä tahansa muussa kaavassa tässä, sen määritelmä kussakin tapauksessa on riippumaton sen määritelmästä jossakin toisessa tapauksessa. Substituenttien ja/tai muuttujien yh-

distelmät ovat myös sallittuja vain, jos tällaiset yhdistelmät johtavat stabiileihin yhdisteisiin.

Tässä käytettynä termi "symmetrinen", kun sitä käytetään viitattaessa kaavan (I) mukaiseen yhdisteeseen, tarkoittaa, että yhdisteessä on samanarvoisia substituenttipareja: R^1 , R^2 ; X^1 ja Y^1 , X^2 ja Y^2 ; ja R^9 , R^{10} . Toisin sanoen kaavan (I) mukaiset yhdisteet, joissa $R^1 = R^2$, X^1 ja $Y^1 = X^2$ ja Y^2 ja $R^9 = R^{10}$, ovat kaavan (I) mukaisia "symmetrisiä" yhdisteitä. Tässä käytettynä termi "epäsymmetrinen", kun sitä käytetään viitattaessa kaavan (I) mukaiseen yhdisteeseen, tarkoittaa, että ainakin yksi substituenttipareista R^1 , R^2 ; X^1 ja Y^1 , X^2 ja Y^2 ; ja R^9 , R^{10} ei sisällä samanarvoisia ryhmiä. Siten esimerkiksi kaavan (I) mukainen yhdiste, jossa $R^1 = R^2$, X^1 ja $Y^1 = X^2$ ja Y^2 ja R^9 ei ole $= R^{10}$, on kaavan (I) mukainen "epäsymmetrinen" yhdiste; samalla tavalla kaavan (I) mukainen yhdiste, jossa R^1 ei ole $= R^2$, X^1 ja Y^1 eivät ole $= X^2$ ja Y^2 ja $R^9 = R^{10}$, on kaavan (I) mukainen "epäsymmetrinen" yhdiste; jne.

Tässä käytettynä "alkyylin" tarkoitetaan käsittävän sekä haarautuneet että haarautumattomat tyydyttyneet alifaattiset hiilivetyryhmät, joissa on ilmoitettu määrä hiiliatomeja.

Tässä käytettynä termin "heterosykli" tai "heterosyklinen rengas" tarkoitetaan käsittävän stabiilit 5 - 7-jäseniset monosykliset tai bisykliset renkaat ja stabiilit 7 - 10-jäseniset bisykliset renkaat, jolloin heterosykli voi olla joko tyydyttynyt tai tyydyttymätön ja jolloin heterosykli käsittää 1 - 4 heteroatomia, jotka on valittu toisistaan riippumatta ryhmästä, jonka muodostavat N, O ja S, jolloin typpi- ja rikkiheteroatomit voivat mahdollisesti olla hapettuneita ja typpiheteroatomi voi mahdollisesti olla kvaternisoitunut, mukaan lukien bisyklisen ryhmän, jossa mikä tahansa edellä määritellyistä heterosyklisistä renkaista on fuusioitunut bentseeni- renkaaseen. Heterosyklinen rengas voi olla kiinnittynyt

sivuryhmäänsä mistä tahansa heteroatomista tai hiiliatomista, jolla aikaansaadaan stabiili rakenne. Tässä kuvattujen heterosyklisten renkaiden hiili- tai typpi-atomit voivat olla substituoitu, jos muodostuva yhdiste on stabiili.

5 Esimerkkejä tällaisista heterosykleistä ovat näihin kuitenkin rajoittumatta akridinyyli, atsosinyyli, bentsimidatsolyyli, bentsofuranyyli, bentsotiofenyyli, karbatsolyyli, 4aH-karbatsolyyli, β -karbolinyyli, kromanyyli, kromenyyli, kinnolinyyli, dekahydrokinolinyyli, 2H,6H-1,5,2-ditiatsinyyli, furanyyli, furatsinyyli, imidatsolidinyyli, imidatsolinyyli, imidatsolyyli, 1H-indatsolyyli, indole-
 10 nyyli, indolinyyli, indolitsinyyli, indolyyli, 3H-indolyyli, isobentsofuranyyli, isokromanyyli, isoindolinyyli, isoindolyyli, isokinolinyyli, isotiatsolyyli, isoksatsolyyli, morfolinyyli, naftyridinyyli, oktahydroisokinolinyyli, oksatsolidinyyliperimidinyyli, fenantridinyyli, fenantrolinyyli, fenarsatsinyyli, fenatsinyyli, fenotiat-
 15 sinyyli, fenoksatiinyyli, fenoksatsinyyli, ftalatsinyyli, piperatsinyyli, piperidinyyli, 4-piperidonyyli, pteridinyyli, purinyyli, pyranyyli, pyratsinyyli, pyratsolidinyyli, pyratsolinyyli, pyratsolyyli, pyridatsinyyli, pyridi-
 20 nyyli, pyridyyli, pyrimidinyyli, pyrrolidinyyli, pyrrolinyyli, 2-pyrrolidonyyli, pyrrolinyyli, pyrrolyyli, 2H-pyrrolyyli, kinatsolinyyli, kinolinyyli, 4H-kinolitsinyyli, kinoksalinyyli, kinuklidinyyli, tetrahydrofuranyyli, tetrahydroisokinolinyyli, tetrahydrokinolinyyli, tetratsolyyli, 6H-1,2,5-tiadiatsinyyli, tiantrenyyli, tienyyli, tio-
 25 fenyyli, triatsinyyli ja ksantenyyli. Mukaan luetaan myös fuusioituneen renkaan sisältävät ja spiroyhdisteet, jotka
 30 sisältävät esimerkiksi edellä esitettyjä heterosyklejä.

Termi "substituoitu" tässä käytettynä tarkoittaa, että yksi tai useampi vetyatomi ilmoitetussa atomissa on korvattu valinnalla ilmoitetusta ryhmästä, edellyttäen, että ilmoitetun atomin normaali valenssi ei ylitä ja että
 35 substituutio johtaa stabiiliin yhdisteeseen.

"Stabiililla yhdisteellä" tai "stabiililla rakenteella" tarkoitetaan tässä yhdistettä, joka on riittävän vahva kestääkseen erottamisen reaktioseoksesta käyttökelpoisella puhtausasteella ja formuloinnin tehokkaaksi terapeuttiseksi aineeksi.

Tässä käytettynä termit "farmaseuttisesti hyväksyttävät suolat" ja "farmaseuttisesti sopivat suolat" viittaavat esitettyjen yhdisteiden johdannaisiin, joita yhdisteitä on modifioitu valmistamalla happo- tai emässuoloja. Esimerkkejä ovat näihin kuitenkin rajoittumatta emäksisten ryhmien, kuten amiinien, mineraali- tai orgaanisen hapon suolat; happamien ryhmien, kuten karboksyylihappojen, alkali- tai orgaaniset suolat. Keksinnön mukaisten yhdisteiden farmaseuttisesti hyväksyttävät suolat voidaan valmistaa saattamalla näiden yhdisteiden vapaat happo- tai emäsmuodot reagoimaan sopivan määrän kanssa haluttua emästä tai happoa vedessä tai orgaanisessa liuottimessa tai näiden kahden seoksessa; yleensä ei-vesipitoiset väliaineet, kuten dietyylieetteri, etyyliasetaatti, etanoli, isopropanoli, tetrahydrofuraani, metyleenikloridi tai asetonitriili ovat edullisia. Luetteloja sopivista suoloista on esitetty julkaisussa Remington's Pharmaceutical Sciences, 17. painos, Mack Publishing Company, Easton, PA, 1985, s. 1418, jonka esitys sisällytetään täten viittauksella.

Tässä käytettynä termi "terapeuttisesti tehokas määrä" tarkoittaa sitä lääkkeen tai farmaseuttisen aineen määrää, joka tuo esiin kudos-, elin-, eläin- tai ihmiskohteen biologisen tai lääketieteellisen vasteen ja jonka klinikko tai tutkija hakee.

Tässä käytettynä termi "syöpä" viittaa ihmisen leukemiaan ja kiinteisiin kasvaimiin ja erityisesti rinta- ja koolonkasvaimiin.

Synteesi

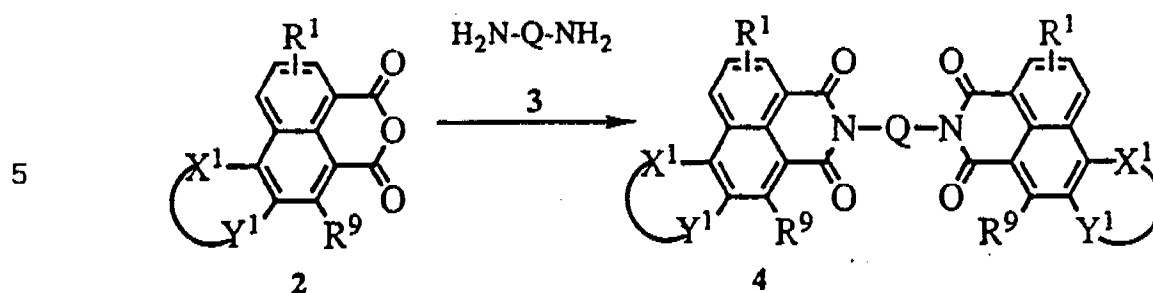
Tämän keksinnön mukaiset yhdisteet voidaan valmistaa seuraavien kaavioiden ja esimerkkien mukaisesti käyt-

täen sopivia aineita, ja niitä on edelleen valaistu seuraavien spesifisten esimerkkien avulla. Alan ammattimies ymmärtää hyvin, että näiden yhdisteiden valmistamiseksi voidaan käyttää seuraavien valmistusmenetelmien olosuhteiden ja prosessien tunnettuja muunnelmia. Tämän keksinnön mukaiset yhdisteet voidaan myös valmistaa käyttäen orgaanisen synteessin alalla tunnettuja menetelmiä. Jäljempänä mainitut viitteet sisällytetään kaikki tähän viittauksella.

10 Kaavan (I) mukaiset symmetriset yhdisteet voidaan valmistaa kondensoimalla kaavan 2 mukainen polysyklinen aromaattinen anhydridi kaavan 3 mukaisen polyamiinin kanssa sopivassa liuottimessa, kuten etanolissa, propanolissa, tetrahydrofuraanissa, dioksaanissa tai dimetyyliformamidissa, lämpötiloissa, jotka vaihtelevat ympäristön lämpötilasta liuottimen kiehumispisteeseen. Bis-imidijohdannaisen vapaa emäs voidaan erottaa tästä reaktioseoksesta tai seos voidaan tehdä happamaksi sopivalla mineraali- tai orgaanisella hapolla, jolloin muodostuu farmaseuttisesti hyväksyttävä suola. Aineet saadaan yleensä suodattamalla reaktioseos. Suolat voidaan myös valmistaa tekemällä erotetun vapaan emäksen suspensio tai liuos etanolissa tai dikloorimetaanissa happamaksi sopivalla hapolla ja ottamalla näin muodostunut kiinteä aine talteen suodattamalla.

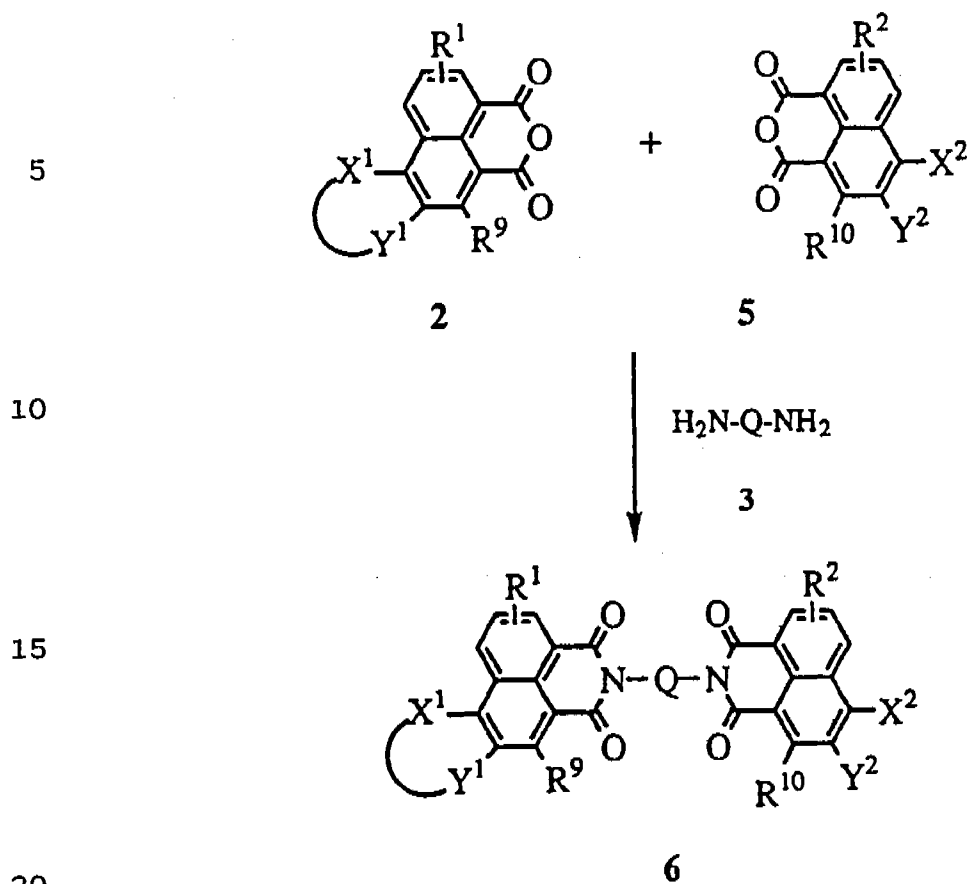
20 Joissakin tapauksissa vapaa emäs vaatii puhdistuksen pylväskromatografialla, ennen kuin sen suola voidaan valmistaa.

Polyamiinit ovat kaupallisesti saatavissa tai ne voidaan valmistaa julkaisun Bergeron, R.J. Accs. Chem. Res. 1986, 19, 105 mukaisesti tai kuten on kuvattu WO-hakemuksessa nro PCT/US92/02 134 (WO-92/17 453).



10 Kaavio 1. Kaavan (I) mukaisten symmetristen yhdis-
teiden synteesi

15 Kaavan (I) mukaiset epäsymmetriset yhdisteet voi-
daan valmistaa saattamalla polyamiini 3 reagoimaan ekvi-
molaaristen määrien kanssa kahta eri anhydridiä, 2 ja 5,
ja erottamalla tuotteiden tilastollinen seos pylväskroma-
tografialla, kuten kaaviossa 2 on esitetty.



Kaavio 2. Kaavan (I) mukaisten epäsymmetristen yhdisteiden synteesi

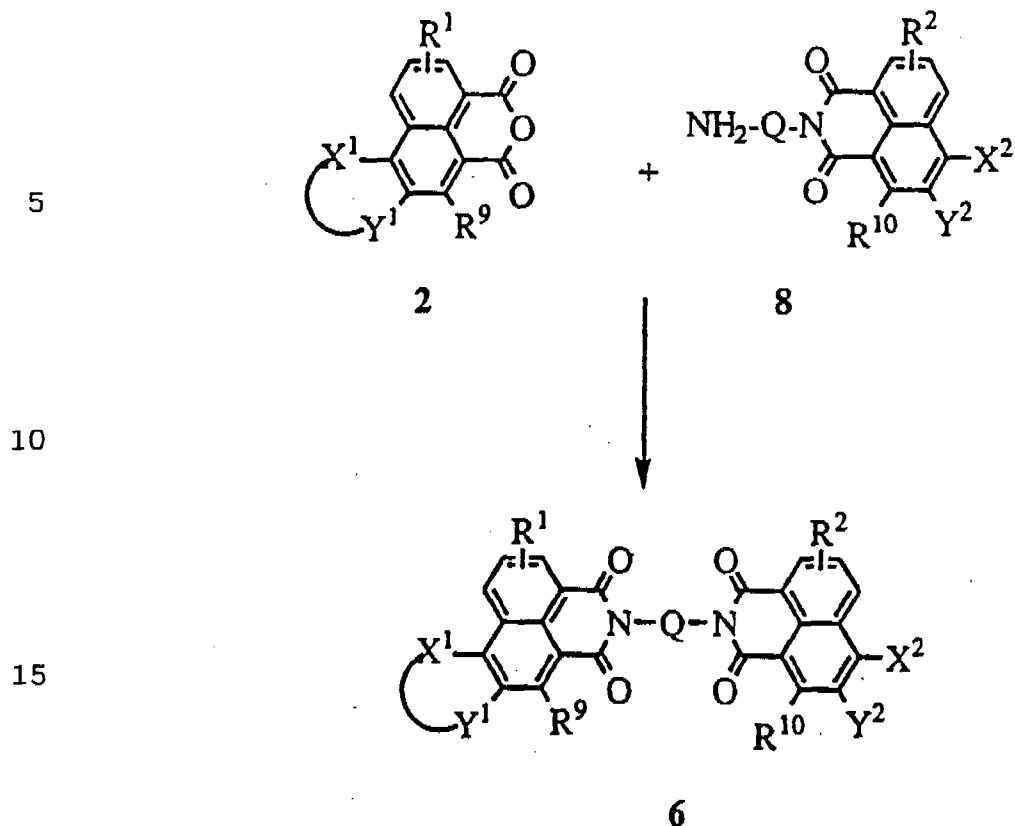
25 Kaavan (I) mukaiset epäsymmetriset yhdisteet voidaan myös valmistaa saattamalla sopiva monoimidi, joka on valmistettu kuten tässä on kuvattu tai kuten US-patentti-

hakemuksessa sarjanumero 07/919 227 on kuvattu, reagoimaan yhden ekvivalentin kanssa anhydridiä. Esimerkiksi kaavios-

sa 3 esitetään kaavan (I) mukaisen epäsymmetrisen yhdis-

30 teen synteesi polysyklisen anhydridin 2 reaktiolla mono-

imidin 8 kanssa, jolloin saadaan yhdiste 6, joka on kaavan (I) mukainen epäsymmetrinen yhdiste. Yhdiste 6 voidaan tietenkin valmistaa myös vastaavan monoimidin 2 reaktiolla yhdisteen 5 kanssa analogisella tavalla.

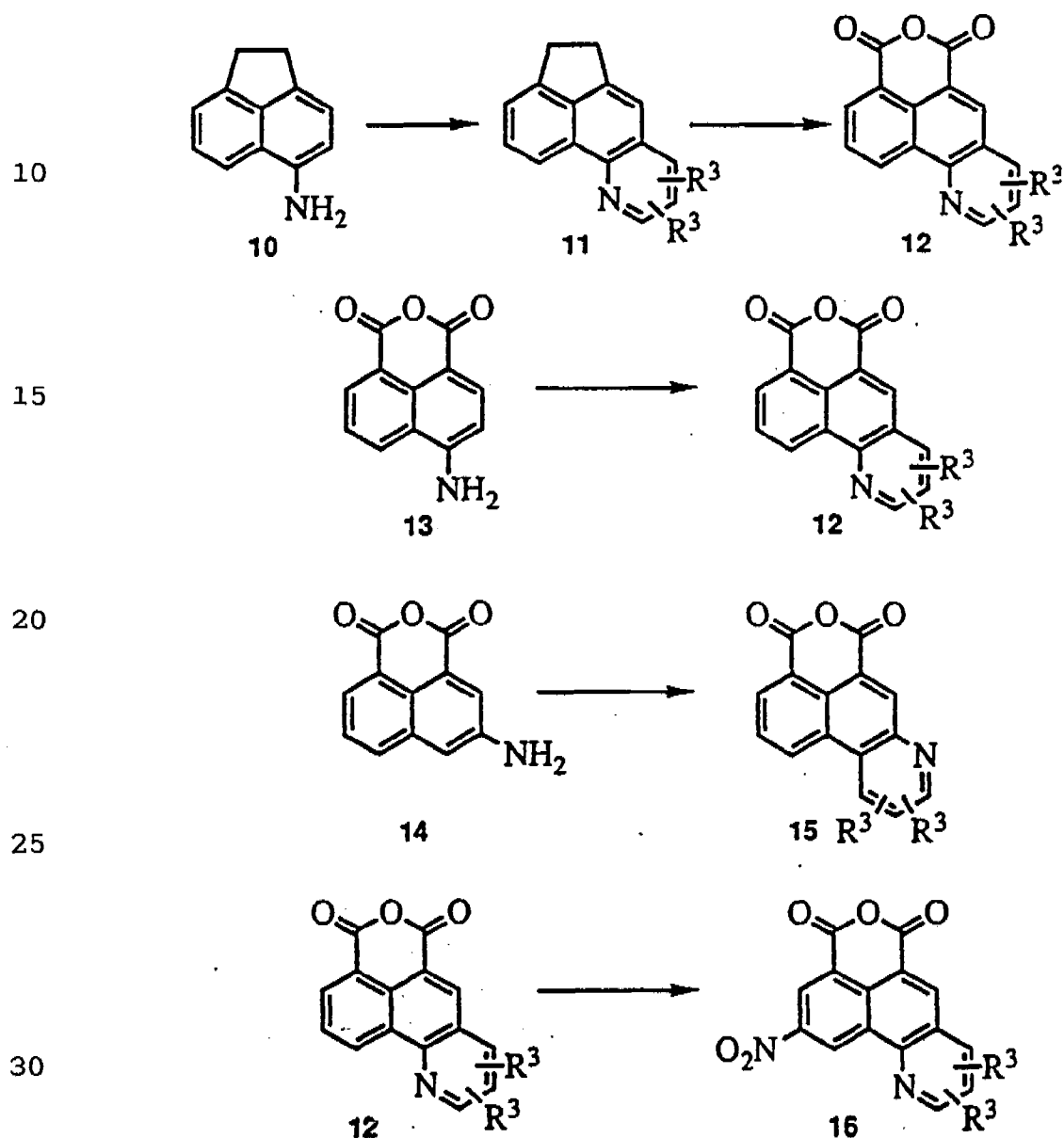


Kaavio 3. Kaavan (I) mukaisten epäsymmetristen yhdisteiden synteesi

Polysykliset anhydridit, joita käytetään tämän keksinnön tarjoamien yhdisteiden valmistukseen, voidaan puolestaan valmistaa useilla tavoilla, joista joitakin on esitetty esimerkinomaisesti tässä. Esimerkiksi 5- ja 8-atsafenantreenidikarboksyylihappoanhydridien johdannaiset voidaan valmistaa 5-aminoasenaftenista, 10, 4-aminonaf-taliinihappoanhydridistä, 13, ja 3-aminonaf-taliinihappoanhydridistä, 14, kuten kaaviossa 4 on esitetty, erilaisilla renkaanmuodostusreaktioilla (Jones, G, Chemistry of Heterocyclic Compounds, Volume 32, 1977, Weissberger, A.; Taylor, E.C. toimittajat; Jones, G. Comprehensive Heterocyclic Chemistry, Volume 2, 1984, 395, Katritzky, A.R.; Rees, C.W. toimittajat). 5-atsa-asefenantreenijohdannaiset, 11, voidaan hapettaa natriumdikromaatilla halutuiksi

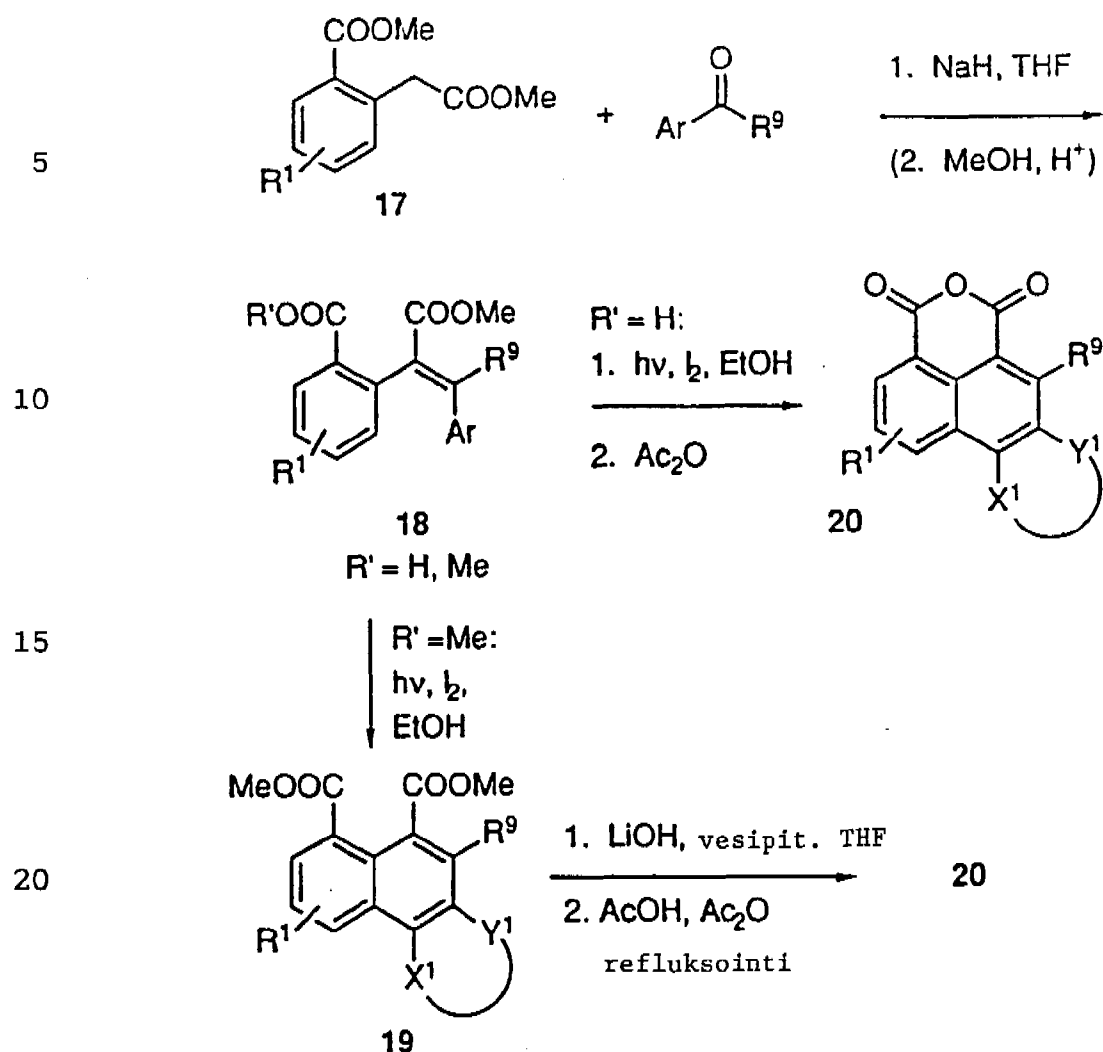
anhydridijohdannaisiksi 12. 5-, 6-, 7- ja 8-atsafenantreenidikarboksyylihappoanhydridit voidaan nitrata selektiivisesti, jolloin saadaan 3-nitrojohdannaisia, kuten 5-atsajohdannaiselle on esitetty. Nämä menetelmät on kuvattu

5 kaaviossa 4.



Kaavio 4. 5- ja 8-atsafenantreenianhydridien synteesi

Yleisempi tapa substituoiduille fenantreneille (Floyd, A.J.; Dyke, S.F.; Ward, S.E. Chem. Rev. 1976, 76, 509) ja erilaisille heterosyklisille johdannaisille on esitetty kaaviossa 5. Dimetyylihomoftalaatin johdannaiset, 5 17 (Ungnade, H.E.; Nightingale, D.V.; French, H.E. J. Org. Chem. 1945, 10, 533; Horeau, A.; Jacques, J. Bull. Soc. Chim. France, 1948, 53), voidaan yhdistää aromaattisten tai heteroaromaattisten karbonyyliyhdisteiden kanssa Stobbe-kondensaatiossa (El-Rayyes, N.R.; Ali, A.H.A. J. Prakt. 10 Chem. 1975, 317, 1040; J. Hetero. Chem. 1976, 13, 83), jolloin saadaan substituoituja stilbeenejä, 18. Aluksi muodostunut puolihamppoesteri voidaan joko fotolysoida (Mallory, F.B.; Mallory, C.W. Organic Reactions, 1984, 30, 1; Laarhoven, W.H. Recl. Trav. Chim. Pays-Bas, 1983, 102, 15 185) suoraan, jolloin muodostuu polysyklinen aromaattinen anhydridi 20, tai se voidaan muuttaa diesteriksi ja käsitellä samalla tavalla, jolloin saadaan anhydridi. Jälkimmäinen menetelmä sallii diesterivälituotteiden kromatografisen puhdistuksen.



25 Kaavio 5. Fotosyklisointireaktiotie polysyklisille
 anhydrideille.

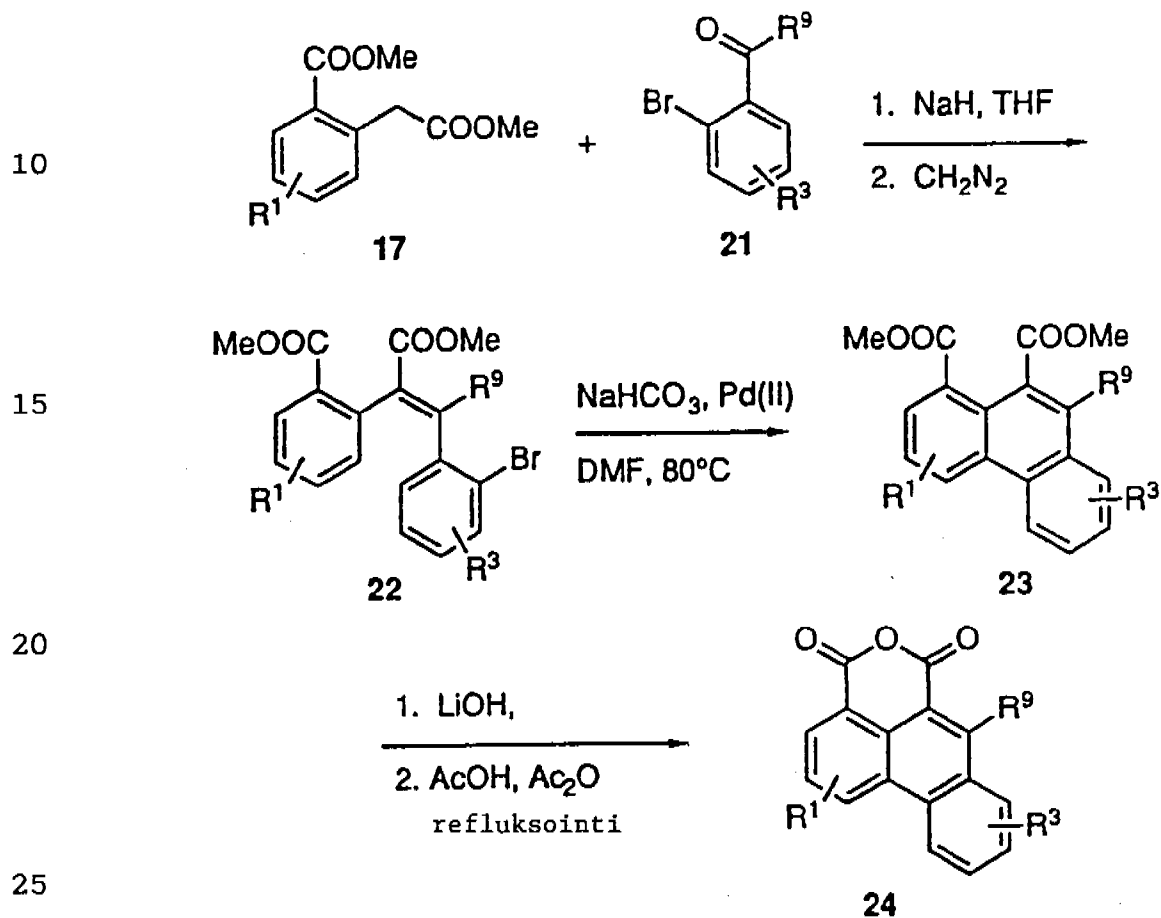
Samankaltainen reaktiotie polysyklisille anhydrideille käsittää orto-bromiaromaattisten tai -heteroaro-

30 maattisten aldehydien, 21, käytön Stobbe-kondensaatioissa dimetyylihomoftalaattijohdannaisten, 17, kanssa. Tässä prosessissa muodostuneet stilbeenidiesterit, 22, voidaan muuttaa polysyklisiksi systeemeiksi, 23, käyttäen palla-

diumkatalysoitua kytkentäreaktiota (Ames, D.E.; Opalko, A.

35 Tetrahedron, 1984, 40, 1919), kuten kaaviossa 6 on esitet-

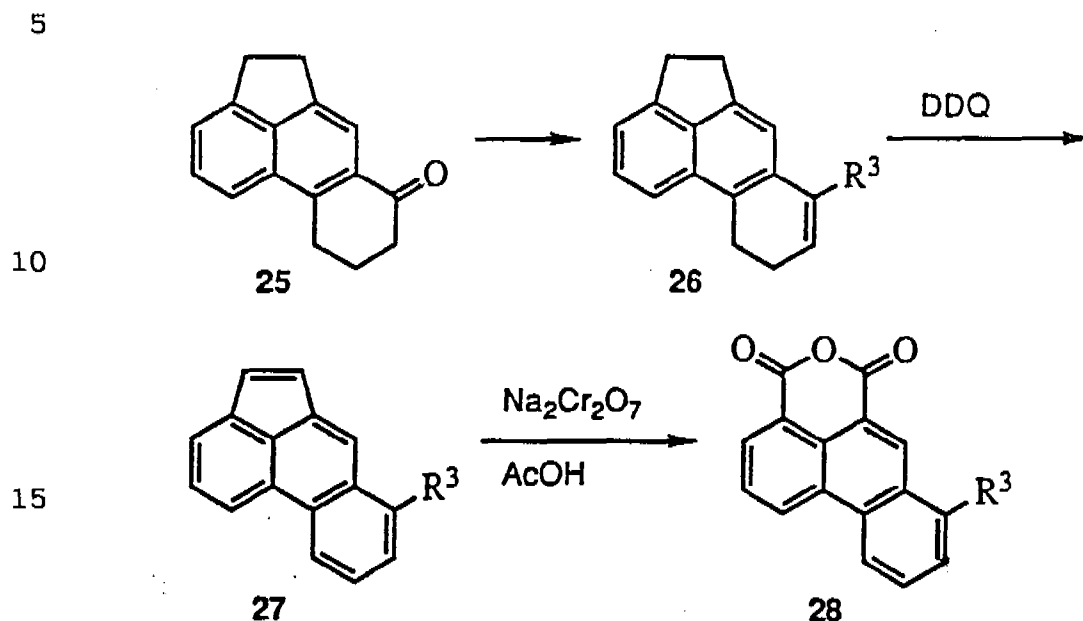
ty. Nämä diesterit voidaan muuttaa kuten edellä anhydrideiksi 24. Tämä reaktiotie on edullinen, kun kondensaatioaineosat sisältävät funktionaalisuuden, joka ei ole yhteensopiva fotosykliisointireaktion, erityisesti nitroryhmien, kanssa.



Kaavio 6. Palladiumsykliisointireaktiotie polysyklisille anhydrideille.

8-substituoidut fenantreeniyhdisteet voidaan myös valmistaa tunnetusta ketonista 25 (Scott, L.T.; Reinhardt, G.; Roelofs, N.H. J. Org. Chem. 1985, 50, 5886), kuten kaaviossa 7 on esitetty. Ketonin voidaan muuttaa olefiinijohdannaiseksi 26 joko nukleofiilin additiolla ketoniin ja poistamalla muodostunut alkoholi tai valmistamalla ketonin

enolijohdannainen. Tämä aine voidaan tehdä täysin aromaattiseksi käsittelemällä 2,3-dikloori-5,6-disyaani-1,4-bentsokinonilla (DDQ:lla) ja muuttaa anhydridiksi 28 hapettamalla natriumdikromaatilla.

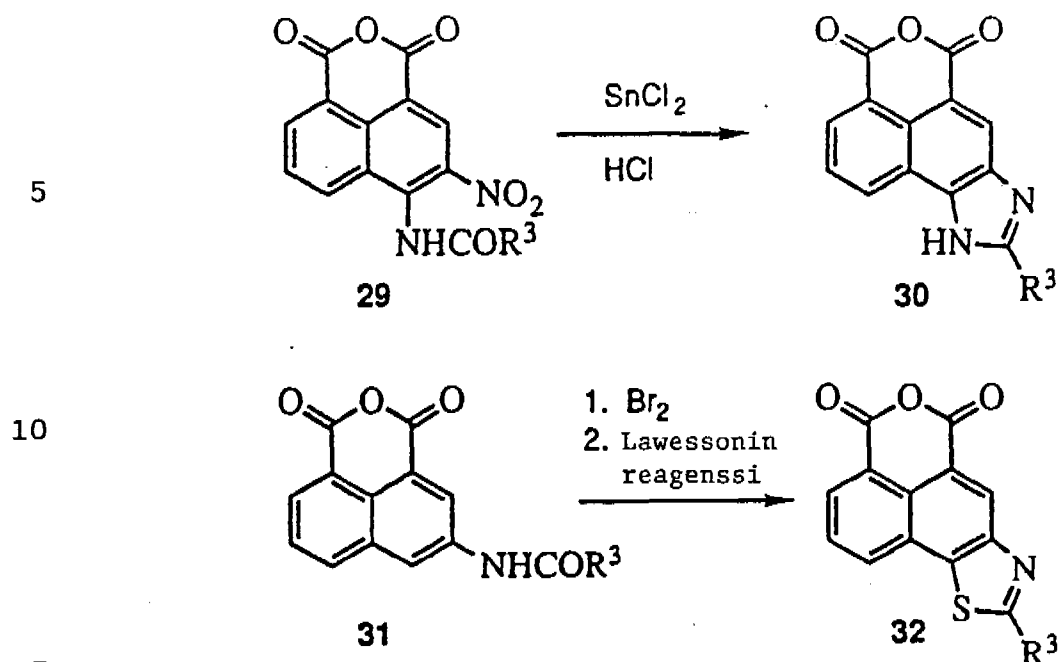


20 Kaavio 7. 8-substituoitujen fenantreenianhydridien synteesi.

Fotosyklisointimenetelmän ohella fuusioituneen 5-jäsenen renkaan sisältävät heterosykliset anhydridit voidaan valmistaa kuten reaktiokaaviossa 8 on esitetty.

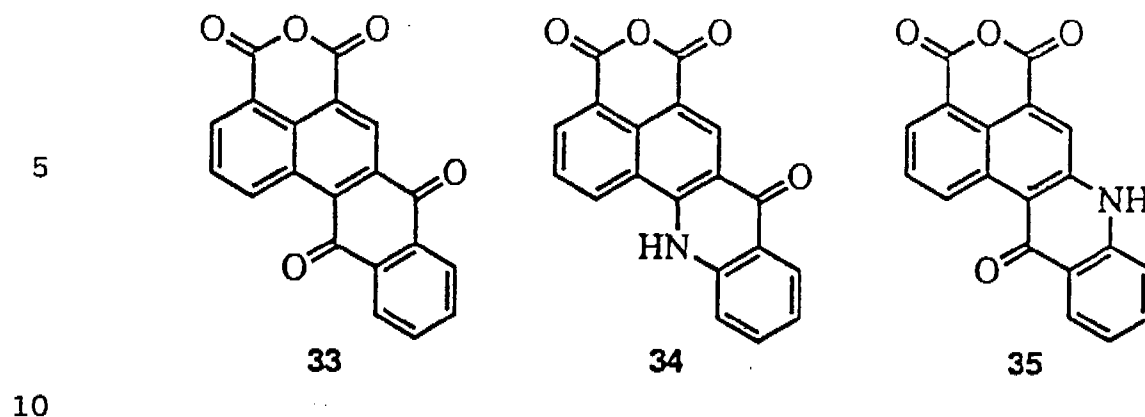
25 Fuusioituneet imidatsolianhydridit, 30, voidaan valmistaa pelkistämällä 3-nitro-4-asyyliaminonaftaliinihappoanhydridit, 29, tina(II)kloridilla ja syklisoimalla välituote-aminoamidit (Sachs, F.; Mosebach, G. Chem. Ber. 1911, 44, 2852). Fuusioituneet tiatsolihdisteet, 32, voidaan valmistaaabromaamalla 3-asyyliaminonaftaliinihappoanhydridit, 31, ja käsittelemällä muodostuneita 4-bromijohdannaisia Lawessonin reagenssilla (Mylari, B.L.; et al., J. Med. Chem. 1991, 34, 108).

30



Kaavio 8. 5-jäsenisen renkaan sisältävien heterosyklisten anhydridien synteesi.

20 Kaaviossa 9 esitetyt pentasykliset anhydridit voidaan valmistaa kirjallisuuden reaktioteillä (33: Kasai, T.; Ando, H.; Tsuruoka, S. Kogyo Kagaku Zasshi, 1968, 71, 1871, Chem. Abstr. 1969, 70, 77657x; Akiyoshi, S.; Tsuge, O. Kogyo Kagaku Zasshi, 1956, 59, 455, Chem. Abstr. 1958, 52, 3754b; Peters, A.T.; Rowe, F.M. J. Soc. Dyers Colour. 25 1943, 59, 52. 34, 35: Nishi, H.; Ehashi, S. Kogyo Kagaku Zasshi, 1970, 73, 2425, Chem. Abstr. 1971, 75, 5761). Tiajohdannaiset voidaan valmistaa käyttäen samanlaista menetelyä kuin atsayhdisteille 34 ja 35 käytettiin.



Kaavio 9. Pentasykliset anhydridit.

Esimerkit

15 Keksintöä voidaan ymmärtää paremmin viittaamalla seuraaviin esimerkkeihin. Seuraavat esimerkit ja valmistukset ovat kuitenkin ainoastaan valaiseviin tarkoituksiin, eikä niitä tule pitää keksintöä rajoittavina.

Yleiset kokeet

20 NMR-spektrit rekisteröitiin Varian VXR-300S -spektrometrillä $\pm 0,4$ Hz:n digitaalisella resoluutiolla. Infra-
 punaspektrit rekisteröitiin Perkin-Elmerin mallin 1600 FT-IR-spektrometrillä. Alhaisen erotuskyvyn massaspektrit (MS) rekisteröitiin Hewlett Packard 5988A:lla käyttäen
 25 hiukkassäde-LC/MS-rajapintaa tai Finnegan MAT 8230 -massaspektrometrillä. Suuren erotuskyvyn massaspektrit (HRMS) rekisteröitiin VG 70-VSE -massaspektrometrillä. Sulamispisteet ovat korjaamattomia. Saantojen prosentuaaliset osuudet on laskettu painosta, ekvivalentit viittaavat mo-
 30 lisuhteisiin ja liuotinseosten prosentuaaliset osuudet on laskettu tilavuudesta.

Yleinen menetelmä bis-imidien ja niiden suolojen valmistamiseksi

35 Seosta, jonka muodostavat anhydridi (1 ekvivalentti) ja polyamiini (0,52 ekvivalenttia), kuumennetaan palautusjäähdyttämällä etanolissa (0,1 M) 4 - 48 tuntia. Kiin-

teä aine suodatetaan kuumasta seoksesta ja kuivataan, jolloin saadaan vapaa emäs. Raakatuote puhdistetaan tarvittaessa kuumentamalla palautusjäähdyttään etanolissa, suodattamalla kuuma suspensio ja kuivaamalla kiinteä aine.

5 Joissakin tapauksissa vapaa emäs täytyy puhdistaa pylväskromatografialla silikageelillä käyttäen dikloorimetaanimetanoliseoksia eluenteina. Vapaa emäs suspendoidaan etanoliin (0,1 M) ja lisätään metaanisulfonihappoa (1,1 ekvivalenttia monoamiineille, 2,2 ekvivalenttia diamiineille).

10 Tätä seosta kuumentetaan palautusjäähdyttään 4 - 24 tuntia. Suspensio jäähdytetään huoneenlämpötilaan ja kiinteä aine otetaan talteen sintteriin, pestään etanolilla ja kuivataan. Kiinteä raakatuote puhdistetaan kuumentamalla palautusjäähdyttään etanolissa (0,1 M). Suspensio suodatetaan kuumana ja talteen otettu kiinteä aine kuivataan,

15 jolloin saadaan bis-imidisuola.

Esimerkki 1

4-[3-(5-atsafenantreeni-1,10-dikarboksi-imido)propyyliamino]-1-(5-atsafenantreeni-1,10-dikarboksi-imido)butaanin hydrometaanisulfonaatti

20

5-atsafenantreeni-1,10-dikarboksyylihappoanhydridi (Zinke, A.; Raith, E. Monatsh. Chem. 1919, 40, 271) kondensoitiin spermidiinin kanssa, jolloin saatiin vapaa emäs (99 %): sp. 186 - 189 °C; ¹H-NMR (TFA-d, 300 MHz) δ 2,18 - 2,33 (m, 4H), 2,55 - 2,66 (m, 2H), 3,53 - 3,65 (m, 4H), 4,55 - 4,71 (m, 4H), 7,38 - 7,53 (m, 1H), 8,41 - 8,63 (m, 4H), 9,14 - 9,28 (m, 2H), 9,45 - 9,60 (m, 6H), 9,61 - 9,70 (m, 2H); MS (CI, NH₃) m/e (%) 608 (M+H⁺, 100). Vapaa emäs muutettiin monometaanisulfonaattisuolaksi (83 %): sp.

25 252 - 257 °C (haj.); ¹H-NMR (DMSO-d₆, 300 MHz) δ 1,68 - 1,85 (m, 4H), 2,05 - 2,14 (m, 2H), 2,31 (s, 3H), 2,98 - 3,15 (m, 4H), 4,13 - 4,25 (m, 4H), 7,90 (dd, 2H, J = 8,0, 4,4 Hz), 8,09 (dd, 2H, J = 7,7, 7,3 Hz), 8,28 8,38 (m, 2H), 8,63 (d, 2H, J = 7,3 Hz), 8,84 (d, 2H, J = 7,6 Hz),

30 9,04 (s, 2H), 9,23 - 9,29 (m, 2H), 9,51 (d, 2H, J = 8,0

35

Hz); MS (CI, NH₃) m/e (%) 608 (M+H⁺, vapaa emäs, 100), 594 (8), 551 (6), 508 (5).

Esimerkki 2

Osa A: 3-nitro-5-atsafenantreeni-1,10-dikarboksyyli- 5 lihappoanhydridi

5-atsafenantreeni-1,10-dikarboksyylihappoanhydridi (17,0 g, 68,2 mmol) liuotettiin väkevään rikkihappoon (70 ml) ja lämpimään liuokseen lisättiin natriumnitraattia (2,90 g, 34,1 mmol). Tämä seos kuumennettiin 65 °C:seen ja lisättiin vielä kolme erää natriumnitraattia (2,90 g, 34,1 mmol) 5, 22 ja 30 tunnin kuluttua. Kukin erä aiheutti noin 20 °C:n lämpötilan nousun ja lämpötila stabiloitui jälleen noin 65 °C:ssa. Liuosta kuumennettiin vielä 14 tuntia viimeisen lisäyksen jälkeen. Kirkkaan oranssi liuos jäähdytettiin huoneenlämpötilaan ja kaadettiin veteen (500 ml) ja jäännös pestiin reaktiokolvista vedellä (5 x 40 ml). Vesipitoisen suspension annettiin jäähtyä huoneenlämpötilaan. Suspendoitunut kiinteä aine otettiin talteen sintteriin, pestiin vedellä (2 x 50 ml) ja kuivattiin. Tätä kermanväristä kiinteää ainetta kuumennettiin palautusjäähdyttäen etikkahapossa (100 ml), joka sisälsi etikkahappoanhydridiä (10 ml), 2 tuntia ja jäähdytettiin huoneenlämpötilaan. Kiinteä aine otettiin talteen sintteriin, pestiin etikkahapolla (25 ml) ja eetterillä (2 x 25 ml) ja kuivattiin, jolloin saatiin 18,31 g (91 %) nitroyhdistettä kermanvärisenä kiinteänä aineena: sp. 268 - 269 °C; ¹H-NMR (DMSO-d₆, 300 MHz) δ 8,05 (dd, 1H, J = 8,0, 4,4 Hz), 8,97 (dd, 1H, J = 8,0, 1,5 Hz), 9,11 (d, 1H, J = 2,2 Hz), 9,33 - 9,40 (m, 2H), 10,16 (d, 1H, J = 2,2 Hz); MS (CI, CH₄) m/e (%) 295 (M+H⁺, 100), 265 (6), 250 (5).

Osa B: 2-[3-(3-nitro-5-atsafenantreeni-1,10-dikarboksi-imido)etyyliamino]-1-(3-nitro-5-atsafenantreeni-1,10-dikarboksi-imido)etaanin hydrometaanisulfonaatti

3-nitro-5-atsafenantreeni-1,10-dikarboksyylihappoanhydridi kondensoitiin dietyleenitriamiinin kanssa, jol-

loin saatiin vapaa emäs (93 %): sp. 276 °C (haj.); ¹H-NMR (TFA-d, 300 MHz) δ 3,90 - 4,04 (br m, 4H), 4,79 - 4,93 (br m, 4H), 8,55 (dd, 2H, J = 7,5, 6,8 Hz), 9,36 (s, 2H), 9,50 - 9,63 (m, 4H), 9,54 (s, 2H), 10,35 (s, 2H); MS (CI, NH₃) m/e (%) 656 (M+H⁺, 100), 626 (12), 611 (4), 380 (6), 337 (10), 319 (2). Vapaa emäs muutettiin monometaanisulfonaattisuolaksi (42 %): sp. 272 - 275 °C (haj.); ¹H-NMR (DMSO-d₆, 300 MHz) δ 2,30 (s, 3H), 3,38 - 3,53 (br m, 4H), 4,39 - 4,48 (br m, 4H), 8,04 (dd, 2H, J = 8,1, 4,4 Hz), 8,62 (br s, 2H), 8,95 (dd, 2H, J = 8,1, 1,5 Hz), 9,10 (d, 2H, J = 2,6 Hz), 9,27 (s, 2H), 9,36 (dd, 2H, J = 4,4, 1,5 Hz), 10,15 (d, 2H, J = 2,6 Hz); MS (CI, NH₃) m/e (%) 656 (M+H⁺, vapaa emäs, 100), 626 (10), 337 (11), 319 (5), 294 (4).

15 Esimerkki 3

3-[2-(3-nitro-5-atsafenantreeni-1,10-dikarboksi-imido)etyyliamino]-1-(3-nitro-5-atsafenantreeni-1,10-dikarboksi-imido)propaanin hydrometaanisulfonaatti

3-nitro-5-atsafenantreeni-1,10-dikarboksyylihappo-anhydridi kondensoitiin N-(2-aminoetyyli)-1,3-propaanidiamiinin kanssa, jolloin saatiin vapaa emäs (96 %): sp. 257 °C (haj.); ¹H-NMR (TFA-d, 300 MHz) δ 2,46 - 2,59 (br m, 2H), 3,53 - 3,63 (br m, 2H), 3,86 - 3,95 (br m, 2H), 4,50 - 4,60 (br m, 2H), 4,89 - 4,98 (br m, 2H), 8,54 - 8,65 (m, 2H), 9,33 (br s, 1H), 9,53 - 9,70 (m, 6H), 9,73 (br s, 1H), 10,35 (br s, 1H), 10,45 (br s, 1H); MS (CI, NH₃) m/e (%) 670 (M+H⁺, 100), 640 (8), 624 (6), 613 (7), 432 (9), 404 (7), 394 (18), 351 (22), 337 (12). Vapaa emäs muutettiin monometaanisulfonaattisuolaksi (60 %): sp. 263 - 265 °C (haj.); ¹H-NMR (DMSO-d₆, 300 MHz) δ 2,03 - 2,15 (br m, 2H), 2,32 (s, 3H), 3,14 - 3,25 (br m, 2H), 3,30 - 3,45 (br m, veden epäselväksi tekemä), 4,21 (br t, 2H, J = 6,6 Hz), 4,39 - 4,48 (br m, 2H), 7,98 - 8,06 (m, 2H), 8,58 (br s, 2H), 8,95 (s, 1H), 8,98 (s, 1H), 9,10 (s, 2H), 9,26 (d, 2H, J = 8,1 Hz), 9,30 - 9,38 (m, 2H), 10,12

(d, 1H, J = 2,2 Hz), 10,15 (d, 1H, J = 1,9 Hz); MS (CI, NH₃) m/e (%) 670 (M+H⁺, vapaa emäs, 100), 640 (8), 625 (6), 375 (5), 351 (7), 327 (7), 294 (6).

Esimerkki 4

5 3-[3-(3-nitro-5-atsafenantreeni-1,10-dikarboksi-imido)propyyliamino]-1-(3-nitro-5-atsafenantreeni-1,10-dikarboksi-imido)propanin hydrometaanisulfonaatti

3-nitro-5-atsafenantreeni-1,10-dikarboksyylihappo-anhydridi kondensoitiin 3,3'-iminobispropyyliamiinin kanssa, jolloin saatiin vapaa emäs (95 %): sp. 228 °C (haj.); ¹H-NMR (TFA-d, 300 MHz) δ 2,48 - 2,61 (br m, 4H), 3,45 - 3,60 (br m, 4H), 4,58 - 4,70 (br m, 4H), 7,60 (br s, 1H), 8,58 (dd, 2H), J = 7,5, 6,8 Hz), 9,56 (d, 2H, J = 6,8 Hz), 9,60 (s, 2H), 9,64 (d, 2H, J = 7,5 Hz), 9,71 (s, 2H), 10,41 (s, 2H); MS (CI, NH₃) m/e (%) 684 (M+H⁺, 100), 654 (31), 624 (6), 389 (79), 351 (13), 294 (32), 264 (14), 96 (20). Vapaa emäs muutettiin monometaanisulfonaattisuolaksi (59 %): sp. 285 - 286 °C (haj.); ¹H-NMR (DMSO-d₆, 300 MHz) δ 2,03 - 2,15 (br m, 4H), 2,33 (s, 3H), 3,05 - 3,19 (br m, 4H), 4,20 (br t, 4H, J = 6,6 Hz), 7,98 (dd, 2H, J = 8,4, 4,4 Hz), 8,40 - 8,55 (br s, 2H), 8,88 (dd, 2H, J = 8,1, 1,5 Hz), 9,02 (d, 2H, J = 2,6 Hz), 9,14 (s, 2H), 9,29 (dd, 2H, J = 4,4, 1,5 Hz), 10,00 (d, 2H, J = 2,6 Hz); MS (CI, NH₃) m/e (%) 684 (M+H⁺, vapaa emäs, 92), 654 (13), 627 (10), 389 (100), 351 (15), 294 (37).

Esimerkki 5

4-[3-(3-nitro-5-atsafenantreeni-1,10-dikarboksi-imido)propyyliamino]-1-(3-nitro-5-atsafenantreeni-1,10-dikarboksi-imido)butaanin hydrometaanisulfonaatti

30 3-nitro-5-atsafenantreeni-1,10-dikarboksyylihappo-anhydridi kondensoitiin spermidiinin kanssa, jolloin saatiin vapaa emäs (100 %): sp. 127 - 128 °C (haj.); ¹H-NMR (TFA-d, 300 MHz) δ 1,98 - 2,13 (m, 4H), 2,34 - 2,46 (m, 2H), 3,33 - 3,45 (m, 4H), 4,35 - 4,51 (m, 4H), 7,20 - 7,35 (m, 1H), 8,51 (dd, 2H, J = 8,1, 5,8 Hz), 9,43 - 9,58 (m,

6H), 9,60 - 9,66 (m, 2H), 10,35 (d, 2H, $J = 1,1$ Hz); MS (CI, NH_3) m/e (%) 698 ($\text{M}+\text{H}^+$, 100), 403 (10), 351 (10), 294 (11). Vapaa emäs muutettiin monometaanisulfonaattisuolaksi (73 %): sp. 298 - 301 °C (haj.); ^1H -NMR ($\text{DMSO}-d_6$, 300 MHz) δ 1,71 - 1,88 (m, 4H), 2,05 - 2,16 (m, 2H), 2,32 (s, 3H), 3,03 - 3,20 (m, 4H), 4,13 - 4,25 (m, 4H), 7,97 (dd, 1H, $J = 8,1, 4,4$ Hz), 7,98 (dd, 1H, $J = 8,4, 4,4$ Hz), 8,36 - 8,48 (m, 1H), 8,88 (dd, 1H, $J = 8,1, 2,9$ Hz), 8,89 (dd, 1H, $J = 8,4, 2,9$ Hz), 9,00 - 9,03 (m, 2H), 9,13 (s, 1H), 9,15 (s, 1H), 9,99 (dd, 2H, $J = 6,6, 2,6$ Hz); MS (CI, NH_3) m/e (%) 698 ($\text{M}+\text{H}^+$, vapaa emäs, 100), 668 (16), 653 (7), 403 (44), 351 (24), 294 (20).

Esimerkki 6

1,2-bis-[2-(3-nitro-5-atsafenantreeni-1,10-dikarboksi-imido)etyyliamino]etaanin dihydrometaanisulfonaatti
3-nitro-5-atsafenantreeni-1,10-dikarboksyylihappo-anhydridi kondensoitiin trietyleenitetramiinin kanssa, jolloin saatiin vapaa emäs (96 %): sp. 230 - 235 °C (haj.); ^1H -NMR (TFA- d , 300 MHz) δ 3,81 - 3,90 (br m, 4H), 3,90 - 4,00 (br m, 4H), 4,73 - 4,83 (br m, 4H), 8,53 (dd, 2H, $J = 7,5, 6,8$ Hz), 9,48 (s, 2H), 9,46 - 9,59 (m, 4H), 9,63 (s, 2H), 10,35 (s, 2H); MS (CI, NH_3) m/e (%) 699 ($\text{M}+\text{H}^+$, 100) 681 (13), 449 (14), 380 (25), 337 (89). Vapaa emäs muutettiin dimetaanisulfonaattisuolaksi (81 %): sp. 284,5 - 287 °C (haj.); ^1H -NMR (TFA- d , 300 MHz) δ 3,20 (s, 6H, 4,02 - 4,10 (br m, 4H), 4,15 - 4,20 (m, 4H), 4,94 - 5,01 (br m, 4H), 8,72 (dd, 2H, $J = 8,4, 5,5$ Hz), 9,68 (s, 2H), 9,71 - 9,78 (m, 4H), 9,87 (d, 2H, $J = 2,2$ Hz), 10,60 (d, 2H, $J = 1,8$ Hz); MS (CI, NH_3) m/e (%) 699 ($\text{M}+\text{H}^+$, vapaa emäs, 21), 681 (23), 449 (5), 380 (29), 360 (42), 337 (100).

Esimerkki 7

(S,S)-1,2-bis-[2-(3-nitro-5-atsafenantreeni-1,10-dikarboksi-imido)propyyliamino]etaanin dihydrometaanisulfonaatti

5 3-nitro-5-atsafenantreeni-1,10-dikarboksyylihappo-anhydridikondensoitiin (S,S)-1,2-bis-(2-aminopropyyliamino)etaanin kanssa (US-patenttihakemus 92/02 134), jolloin saatiin vapaa emäs, joka muutettiin suoraan dimetaanisulfonaattisuolaksi (48 %): sp. 220 - 222 °C (haj.); ¹H-NMR
10 (DMSO-d₆, 300 MHz) δ 1,62 (d, 6H, J = 6,9 Hz), 2,26 (s, 6H), 3,25 - 3,38 (br m, 4H), 3,40 - 3,55 (br m, veden epäselväksi tekemä), 3,85 - 4,03 (br m, 2H), 5,45 - 5,58 (br m, 2H), 8,00 - 8,08 (m, 2H), 8,74 - 8,89 (br m, 2H), 8,97 (d, 2H, J = 8,1 Hz), 9,10 (d, 2H, J = 0,8 Hz), 9,25 (s,
15 2H), 9,37 (d, 2H, J = 2,9 Hz), 10,13 (br s, 2H); MS (FAB) m/e (%) 727 (M+H⁺, vapaa emäs, 100), 711 (17), 334 (96), 307 (19), 288 (25). [α]_D²⁵ +46,69° (c = 0,604 g/dl, DMSO).

Esimerkki 8

20 (R,R)-1,2-bis-[2-(3-nitro-5-atsafenantreeni-1,10-dikarboksi-imido)propyyliamino]etaanin dihydrometaanisulfonaatti

3-nitro-5-atsafenantreeni-1,10-dikarboksyylihappo-anhydridiä (11,08 g, 37,6 mmol) kuumennettiin palautusjäähdyttään dioksaanissa (160 ml) ja lisättiin liuos,
25 jonka muodosti (R,R)-1,2-bis-(2-aminopropyyliamino)etaani (US-patenttihakemus 92/02 134) (3,34 g, 19,2 mmol) dioksaanissa (30 ml). Tätä seosta kuumennettiin 2 tuntia ja jäähdytettiin. Lisättiin trietyyliamiinia (13,1 ml, 94,0 mmol) ja klooritrimetyylisilaania (10,5 ml, 82,7 mmol).
30 Oranssia seosta kuumennettiin palautusjäähdyttään 3 tuntia, jäähdytettiin huoneenlämpötilaan ja kaadettiin veteen (500 ml) ja kolvi huuhdottiin vedellä (50 ml). Oranssi suspendoitunut kiinteä aine otettiin talteen sintteriin ja kuivattiin. Tämä aine suspendoitiin 95-%:iseen vesipitoiseen etanoliin (375 ml) ja lisättiin metaanisulfonihappoa
35

(2,7 ml, 41,4 mmol). Kullanruskeaa suspensiota kuumennettiin palautusjäähdyttään 18 tuntia, jäähdytettiin huoneenlämpötilaan ja suodatettiin. Talteen otettu kiinteä aine pestiin etanolilla (2 x 50 ml) ja kuivattiin, jolloin saatiin 14,69 g vaaleanoranssia kiinteää ainetta. Raakatuotesuola suspendoitiin dikloorimetaaniin (200 ml) ja neutraloitiin lisäämällä trietyyliamiinia (10 ml). Samea ruskea seos pantiin 8 x 22 cm:n kolonniin ja flash-kromatografoitiin käyttäen emäsliuotinta, jonka muodosti 0,1 % trietyyliamiinia dikloorimetaanissa, ja eluoiden aluksi käyttäen 2 % lisättyä metanolia lisäten asteittain 4 %:iin lisättyä metanolia. Vapaa emäs saatiin vaaleanruskeana/oranssina kiinteänä aineena (9,24 g) sen jälkeen, kun jonkin verran oransseja epäpuhtauksia oli eluoitunut. Vapaa emäs suspendoitiin dikloorimetaaniin (200 ml), joka sisälsi metaanisulfonihappoa (1,7 ml, 26,8 mmol), ja sekoitettiin huoneenlämpötilassa 3 vuorokautta. Keltainen suspensio suodatettiin, talteen otettu kiinteä aine pestiin dikloorimetaanilla (50 ml) ja kuivattiin. Tätä ainetta kuumennettiin palautusjäähdyttään etanolissa (150 ml) 3 tuntia ja suodatettiin kuumana. Talteen otettu kiinteä aine pestiin etanolilla (50 ml) ja kuivattiin, mikä käsitti 5 vuorokautta 100 °C:ssa tyhjöissä, jolloin saatiin 10,11 g (58 %) kullanruskeaa kiinteää ainetta: sp. 211 - 215 °C (haj.); ¹H-NMR (TFA-d, 300 MHz) δ 1,82 (d, 6H, J = 7,0 Hz), 3,05 (s, 6H), 3,73 (br d, 2H, J = 12,1 Hz), 3,91 - 4,09 (m, 4H), 4,45 (dd, 2H, J = 12,8, 9,9 Hz), 5,79 - 5,92 (m, 2H), 8,59 (dd, 2H, J = 8,0, 5,9 Hz), 9,50 (s, 2H), 9,60 (d, 2H, J = 8,8 Hz), 9,63 (d, 2H, J = 5,5 Hz), 9,70 (d, 2H, J = 1,1 Hz), 10,45 (d, 2H, J = 1,4 Hz); MS (CI, NH₃) m/e (%) 727 (M+H⁺, vapaa emäs, 82), 709 (100), 707 (36), 697 (12), 377 (18), 374 (53), 351 (78), 349 (32), 333 (77); [α]_D²⁵ -30,07° (c = 0,616 g/dl, DMSO). Analyysi, laskettu yhdisteelle C₄₀H₃₈N₈O₈S₂: C 52,28; H 4,17; N 12,19; S 6,98. Todettu: C 52,23; H 4,13; N 12,15; S 6,94.

Esimerkki 9

Osa A: 3-amino-5-atsafenantreeni-1,10-dikarboksyylihappoanhydridin vetykloridi

Suspensio, jonka muodosti 3-nitro-5-atsafenantreeni-1,10-dikarboksyylihappoanhydridi (2,00 g, 6,8 mmol) 66-%:isessa vesipitoisessa etanolissa (39 ml), kuumennettiin noin 60 °C:seen mekaanisesti sekoitetussa 250 ml:n kolmikaulakolvissa. Lisättiin natriumditioniittia (3,43 g, 19,7 mmol) annoksittain 30 minuutin aikana ja seosta kuumennettiin palautusjäähdyttään 1 tunti. Oranssi suspensio jäähdytettiin huoneenlämpötilaan ja laimennettiin vedellä (150 ml). Suspendoitunut oranssi kiinteä aine otettiin talteen sintteriin, pestiin vedellä (50 ml) ja kuivattiin. Kiinteää ainetta kuumennettiin höyryhauteella väkevässä vetykloridihapossa (20 ml) 10 minuuttia ja suodatettiin kuumana liukenemattoman kiinteän aineen (pääasiassa reagoimatonta nitroyhdistettä) poistamiseksi. Suodos jäähdytettiin huoneenlämpötilaan ja kaadettiin veteen (50 ml). Saostunut oranssi kiinteä aine otettiin talteen sintteriin, pestiin vedellä (2 x 10 ml) ja kuivattiin. Tätä ainetta kuumennettiin väkevässä vetykloridihapossa (20 ml) ja käsiteltiin kuten edellä, jolloin saatiin 0,81 g (39 %) oranssia kiinteää ainetta: sp. >304 °C; ¹H-NMR (DMSO-d₆, 300 MHz) δ 5,55 (br s, 2H), 7,81 (dd, 1H, J = 8,0, 4,4 Hz), 7,96 (d, 1H, J = 2,2 Hz), 8,60 (d, 1H, J = 2,5 Hz), 8,66 (s, 1H), 8,70 (dd, 1H, J = 8,0, 1,5 Hz), 9,13 (dd, 1H, J = 4,4, 1,5 Hz); MS (CI, CH₄) m/e (%) 265 (M+H⁺, 100).

Osa B: 4-[3-(3-amino-5-atsafenantreeni-1,10-dikarboksi-imido)propyyliamino]-1-(3-amino-5-atsafenantreeni-1,10-dikarboksi-imido)butaanin trihydrometaanisulfonaatti

3-amino-5-atsafenantreeni-1,10-dikarboksyylihappoanhydridin vetykloridi kondensoitiin spermidiinin kanssa ja aluksi talteen saatu kiinteä aine suspendoitiin 0,1 M natriumhydroksidiliuokseen ja suodatettiin, jolloin saatiin vapaa emäs (62 %): sp. 263 - 267 °C (haj.); ¹H-NMR

(TFA-d, 300 MHz) δ 1,95 - 2,18 (br m, 4H), 2,38 - 2,53 (br m, 2H), 3,33 - 3,53 (br m, 4H), 4,38 - 4,56 (br m, 4H), 7,34 (br s, 1H), 8,50 - 8,60 (m, 2H), 9,27 (d, 2H, $J = 6,2$ Hz), 9,46 (br s, 1H), 9,48 (br s, 1H), 9,52 (s, 1H), 9,55 (s, 1H), 9,62 (d, 2H, $J = 7,7$ Hz), 9,83 (br s, 2H); MS (CI, NH_3) m/e (%) 638 ($\text{M}+\text{H}^+$, 100), 373 (3), 264 (5), 210 (3), 193 (14), 176 (4). Vapaa emäs saatettiin reagoimaan metaanisulfonihapon kanssa (3,1 ekvivalenttia), jolloin saatiin trimetaanisulfonaattisuola (13 %): sp. 285 - 288 °C (haj.); ^1H -NMR ($\text{DMSO}-d_6$, 300 MHz) δ 1,63 1,78 (br m, 4H), 1,96 - 2,08 (br m, 2H), 2,36 (s, 9H), 2,93 - 3,08 (br m, 4H), 4,06 - 4,18 (m, 4H), 7,79 (dd, 2H, $J = 8,1, 4,4$ Hz), 7,98 - 8,02 (m, 2H), 8,22 - 8,34 (br m, 1H), 8,58 - 8,62 (m, 4H), 8,70 (dd, 2H, $J = 8,1, 1,5$ Hz), 9,11 (dd, 2H, $J = 4,4, 1,5$ Hz); MS (CI, NH_3) m/e (%) 638 ($\text{M}+\text{H}^+$, vapaa emäs, 100), 373 (3), 321 (3), 303 (2), 264 (5).

Esimerkki 10

Osa A: 7-metyyli-5-atsafenantreeni-1,10-dikarboksyylihappoanhydridi

Seosta, jonka muodostivat 4-amino-1,8-naftaliinihappoanhydridi (Okazaki, M.; Ishikawa, N. Yuki Gosei Kagaku Kyokai Shi, 1956, 14, 398; Chem. Abstr. 1957, 51, 8051c) (28,0 g, 131 mmol), rauta(II)sulfaattiheptahydraatti (7,20 g, 25,8 mmol), väkevä rikkihappo (13 ml, 234 mmol) ja nitrobentseeni (27,0 ml, 262 mmol) etikkahapossa (260 ml), kuumennettiin palautusjäähdyttäen. Lisättiin metallylideenidiasetaattia (43,5 ml, 262 mmol) tipoittain 2,5 tunnin aikana käyttäen lisäyssuppiloa. Kun lisäys oli suoritettu, reaktioseosta kuumennettiin 1,5 tuntia ja se kaadettiin dekantterilasiin, jossa oli jäätä/vettä (500 ml). Vesipitoinen liuos laimennettiin edelleen 800 ml:ksi vedellä, sekoitettiin 1 tunti ja suodatettiin käyttäen imua. Jäännös pestiin vedellä ja kuivattiin tyhjässä, jolloin saatiin 32,3 g tummanruskeaa kiinteää ainetta. Kiinteää raakatuotetta kuumennettiin palautusjäähdyttäen etik-

kahapossa (80 ml) ja suodatettiin kuumana, jolloin saatiin 15,63 g (44 %) vaaleanruskeaa kiinteää ainetta: sp. >290 °C; MS m/e 264 (M+H⁺); ¹H-NMR (DMSO-d₆, 300 MHz) δ 2,60 (s, 3H), 8,10 (t, 1H), 8,60 (s, 1H), 8,62 (s, 1H), 9,01 (s, 1H), 9,12 (d, 1H), 9,45 (d, 1H).

Osa B: 4-[3-(7-metyyli-5-atsafenantreeni-1,10-dikarboksi-imido)propyyliamino]-1-(7-metyyli-5-atsafenantreeni-1,10-dikarboksi-imido)butaanin hydrometaanisulfo-naatti

7-metyyli-5-atsafenantreeni-1,10-dikarboksyylihap-poanhydridi kondensoitiin spermidinin kanssa, jolloin saatiin vapaa emäs (25 %): sp. 268 - 272 °C; MS m/e 636 (M+H⁺); ¹H-NMR (TFA-d, 300 MHz) δ 2,04 (br m, 4H), 2,50 (m, 2H), 2,90 (s, 6H), 3,70 (m, 4H), 4,50 (m, 4H), 7,30 (br s, 1H), 8,30 (br s, 2H), 9,02 (d, 2H), 9,20 (br s, 2H), 9,30 - 9,50 (br m, 6H). Vapaa emäs muutettiin monometaanisulfonaattisuolaksi (25 %): sp. 198 - 200 °C; MS m/e 636 (M+H⁺); ¹H-NMR (TFA-d, 300 MHz) δ 2,10 (br m, 4H), 2,50 (m, 2H), 2,90 (s, 6H), 3,10 (br s, 3H), 3,48 (m, 4H), 4,50 (m, 4H), 7,30 (t, 1H), 8,30 (br s, 2H), 9,08 (d, 2H), 9,20 - 9,50 (m, 8H).

Esimerkki 11

Osa A: 8-nitro-10-atsa-asefenantreeni

Seosta, jonka muodostivat 5-aminoasenafteeni (Grabe, C. Liebigs Ann. der Chemie, 1903, 327, 77) (5,0 g, 29,5 mmol) ja natriumnitromalonidialdehydimonohydraatti (Fanta, P.E. Org. Syntheses Coll. vol. 4, 1963, 844) (5,51 g, 35 mmol) etikkahapossa (140 ml), sekoitettiin 1 tunti huoneenlämpötilassa ja lisättiin aniliinivetykloridia (5,21 g, 40,2 mmol). Tätä seosta sekoitettiin 10 minuuttia ja kuumennettiin palautusjäähdyttään 2 tuntia. Lisättiin fosforioksikloridia (3 ml, 32,3 mmol) ja kuumentamista jatkettiin 3 tuntia. Saatu seos jäähdytettiin huoneenlämpötilaan ja kaadettiin jäähän/veteen (200 ml). Vesipitoi-nen seos neutraloitiin 2 M natriumhydroksidiliuoksella ja

uutettiin dikloorimetaanilla. Uutteet kuivattiin käyttäen natriumsulfaattia ja kondensoitiin kuiviin. Kondensoitu tuote puhdistettiin käyttäen flash-kromatografiaa (20 % heksaania dikloorimetaanissa, silikageeli), jolloin saatiin höytäleinen kirkkaan keltainen kiinteä aine, 3,20 g (43 %): MS m/e 251 (M+H)⁺; ¹H-NMR (CD₂Cl₂, 300 MHz) δ 3,48 - 3,55 (m, 4H), 7,56 (s, 1H), 7,68 (d, J = 7,0 Hz, 1H), 7,77 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 8,79 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 8,94 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 9,65 (d, J = 2,5 Hz, 1H).

10 **Osa B: 7-nitro-5-atsafenantreeni-1,10-dikarboksyli-**
lihappoanhydridi

8-nitro-10-atsa-asefenantreeni (3,0 g, 24 mmol) kuumennettiin 70 °C:seen etikkahapossa (100 ml) ja lisättiin natriumdikromaattidihydraattia (18,0 g, 60,4 mmol).
 15 Reaktioseosta kuumennettiin palautusjäähdyttämällä 4 tuntia ja se kaadettiin jäähän/veteen. Saostunut kiinteä aine otettiin talteen ja kuivattiin tyhjiössä, jolloin saatiin 1,64 g (34 %) keltaista kiinteää ainetta. Raakatuotetta kuumennettiin palautusjäähdyttämällä etikkahapon (25 ml) ja
 20 etikkahappoanhydridin (5 ml) seoksessa 3 tuntia. Seos suodatettiin kuumana ja talteen otettu kiinteä aine kuivattiin tyhjiössä, jolloin saatiin 0,90 g (17 %) vaaleanruskeaa kiinteää ainetta: sp. 290 - 292 °C; MS m/e 312 (M+NH₄)⁺; ¹H-NMR (DMSO-d₆, 300 MHz) δ 8,19 (t, J = 4,0 Hz, 1H), 8,73 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 9,33 (s, 1H), 9,54 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 9,80 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 9,90 (d, J = 2,0 Hz, 1H).

30 **Osa C: 4-[3-(7-nitro-5-atsafenantreeni-1,10-dikarboksi-imido)propyyliamino]-1-(7-nitro-5-atsafenantreeni-1,10-dikarboksi-imido)butaanin hydrometaanisulfonaatti**

7-nitro-5-atsafenantreeni-1,10-dikarboksylihappoanhydridi saatettiin reagoimaan spermidinin kanssa, jolloin saatiin vapaa emäs (75 %): MS m/e 698 (M+H)⁺; ¹H-NMR (TFA-d, 300 MHz) δ 2,19 (br s, 4H), 2,50 (m, 2H), 3,50 (br s, 4H), 4,55 (m, 4H), 7,45 (br s, 1H), 8,51 (t, 2H), 9,20

(m, 2H), 9,60 (d, 2H), 9,61 (d, 2H), 10,45 (s, 2H), 10,65 (s, 2H). Vapaa emäs muutettiin monometaanisulfonaattisuolaksi (92 %): sp. 228 - 230 °C; MS m/e 698 (M+H⁺); ¹H-NMR (TFA-d, 300 MHz) δ 2,19 (br m, 4H), 2,50 (m, 2H), 3,15 (s, 3H), 3,50 (br m, 4H), 4,55 (m, 4H), 7,38 (br s, 1H), 8,28 (t, 2H), 9,20 (m, 2H), 9,60 (d, 2H), 9,61 (d, 2H), 10,45 (s, 2H), 10,65 (s, 2H).

Esimerkki 12

10 Osa A: 3-nitro-7-metyyli-5-atsafenantreeni-1,10-dikarboksyylihappoanhydridi

7-metyyli-5-atsafenantreeni-1,10-dikarboksyylihappoanhydridi nitrattiin kuten esimerkin 2 osassa A 110 °C:ssa, jolloin saatiin nitratu johdannainen (78 %): sp. 261 - 262 °C; ¹H-NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 2,72 (s, 3H), 8,32 (m, 1H), 9,12 (s, 1H), 9,16 (d, 1H, J = 2,2 Hz), 9,45 (d, 1H, J = 2,2 Hz), 10,45 (d, 1H, J = 2,2 Hz); MS (CI, NH₃) m/e (%) 326 (M+NH₄⁺, 3), 309 (M+H⁺, 16), 279 (M+H⁺-NO, 100).

20 Osa B: 4-[3-(3-nitro-7-metyyli-5-atsafenantreeni-1,10-dikarboksi-imido)propyyliamino]-1-(3-nitro-7-metyyli-5-atsafenantreeni-1,10-dikarboksi-imido)butaanin hydrometaanisulfonaatti

3-nitro-7-metyyli-5-atsafenantreeni-1,10-dikarboksyylihappoanhydridi kondensoitiin spermidiinin kanssa, jolloin saatiin vapaa emäs (47 %): sp. 224 - 228 °C; MS m/e 726 (M+H⁺); ¹H-NMR (TFA-d, 300 MHz) δ 2,14 (br m, 4H), 2,47 - 2,49 (m, 2H), 2,94 (s, 6H), 3,48 (m, 4H), 4,50 - 4,56 (m, 4H), 7,40 (br s, 1H), 9,37 (br s, 2H), 9,44 (br s, 2H), 9,53 (d, 2H), 9,70 (d, 2H), 10,36 (br s, 2H). Vapaa emäs muutettiin monometaanisulfonaattisuolaksi (51 %): sp. >280 °C; MS m/e 726 (M+H⁺); ¹H-NMR (TFA-d, 300 MHz) δ 2,10 (br m, 4H), 2,50 (m, 2H), 2,95 (s, 6H), 3,20 (s, 3H), 3,45 (m, 4H), 4,50 (m, 4H), 7,40 (br s, 1H), 9,42 (br s, 4H), 9,52 (d, 2H), 9,70 (d, 2H), 10,40 (br s, 2H); HRMS, laskettu yhdisteelle C₃₉H₃₁N₇O₈: 726,2312. Todettu: 726,2329.

Esimerkki 13

(R,R)-1,2-bis-[2-(3-nitro-7-metyyli-5-atsafenantreeni-1,10-dikarboksi-imido)propyyliamino]etaanin dihydrometaanisulfonaatti

- 5 3-nitro-7-metyyli-5-atsafenantreeni-1,10-dikarboksyylihappoanhydridi (14,98 g, 48,6 mmol) suspendoitiin dioksaaniin (220 ml) ja kuumennettiin palautusjäähdyttäen. Lisättiin (R,R)-1,2-bis-(2-aminopropyyliamino)etaanin (US-patenttihakemus 92/02 134) (4,32 g, 24,8 mmol) liuos dioksaanissa (30 ml) ja seosta kuumennettiin 5 tuntia. Oranssi suspensio jäähdytettiin huoneenlämpötilaan ja lisättiin trietyyliamiinia (16,9 ml, 121,5 mmol) ja klooritrimetyylisililä (13,6 ml, 106,9 mmol). Tätä seosta kuumennettiin palautusjäähdyttäen 3 tuntia, jäähdytettiin huoneen-
- 10 lämpötilaan ja kaadettiin veteen (700 ml) ja kolvi huuhdottiin vedellä (50 ml). Suspendoitunut kiinteä aine otettiin talteen sintteriin, pestiin vedellä (2 x 100 ml) ja osittain kuivattiin. Tätä ainetta kuumennettiin palautusjäähdyttäen 95-%:isessä vesipitoisessa etanolissa (500
- 15 ml), joka sisälsi metaanisulfonihappoa (3,5 ml, 53,5 mmol), 18 tuntia 1 l:n 3-kaulaaisessa mekaanisesti sekoitetussa kolvissa, jolloin se muuttui asteittain tumman-oranssista vaaleankeltaiseksi. Keltainen kiinteä aine otettiin talteen kuumasta suspensiosta, pestiin etanolilla (2 x 100 ml) ja kuivattiin. Raakatuotetta kuumennettiin peräkkäin 95-%:isessä vesipitoisessa etanolissa (500 ml), 95-%:isessä vesipitoisessa asetonitriilissä (500 ml), 95-%:isessä vesipitoisessa isopropanolissa (500 ml), asetonitriilissä (500 ml) ja kloroformissa (500 ml), kullakin
- 20 kerralla kiinteä aine otettiin talteen kuumasta suspensiosta, pestiin pääliuottimella (25 ml) ja kuivattiin. Tämä aine suspendoitiin eetteriin (100 ml), suodatettiin ja saatua kiinteää ainetta kuumennettiin palautusjäähdyttäen etanolissa (150 ml), joka sisälsi metaanisulfonihappoa (0,1 ml), 3 tuntia ja suodatettiin kuumana. Kiinteä
- 25
- 30
- 35

aine pestiin etanolilla (2 x 25 ml) ja kuivattiin, mikä käsitti 3 vuorokautta 85 °C:ssa suurtyhjössä, jolloin saatiin 11,85 g (51 %) keltaista kiinteää ainetta: sp. 221 - 223,5 °C (haj.); ¹H-NMR (TFA-d, 300 MHz) δ 1,85 (d, 6H, J = 6,6 Hz), 3,02 (s, 6H), 3,08 (s, 6H), 3,74 (br d, 2H, J = 12,4 Hz), 3,92 - 4,12 (m, 4H), 4,44 (dd, 2H, J = 12,4, 10,2 Hz), 5,84 - 5,95 (br m, 2H), 9,39 (s, 2H), 9,45 (s, 2H), 9,47 (s, 2H), 9,70 (s, 2H), 10,43 (s, 2H); MS (CI, NH₃) m/e (%) 755 (M+H⁺, vapaa emäs, 45), 737 (75), 388 (34), 365 (43), 347 (55), 131 (100); [α]_D²⁵ -30,36° (c = 0,606 g/dl, DMSO).

Esimerkki 14

Osa A: Metyyli-α-[(4-pyridyyli)metyleeni]-(2-karboksifenyyli)asetaat

Dimetyylihomoftalaatti (Sheehan, J.C.; O'Neil, R.C. J. Am. Chem. Soc. 1950, 72, 4614) (13,25 g, 63,7 mmol) liuotettiin kuivaan tetrahydrofuraaniin (120 ml). Lisättiin pyridiini-4-karboksialdehydiä (6,1 ml, 63,7 mmol) ja saatu liuos jäähdytettiin 0 °C:seen käyttäen typpeä suoja-
 kaasuna. Lisättiin annoksittain natriumhydridiä (2,8 g 60-%:ista öljydispersiota, 70,0 mmol). Kun lisäys oli suoritettu, reaktioseoksen annettiin lämmitä huoneenlämpötilaan ja sitä sekoitettiin yhden tunnin ajan. Reaktioseos laimennettiin eetterillä (200 ml) ja suodatettiin. Jäännös
 liuotettiin veteen (250 ml) ja pH säädettiin arvoon 5 käyttäen 1 N vesipitoista oksaalihappoa. Sakka otettiin talteen ja kuivattiin tyhjössä käyttäen fosforipentoksidi-
 loukkua. Stilbeenituote erotettiin värittömänä kiinteänä aineena (14,28 g, 79 %): ¹H-NMR (300 MHz, CD₃OD) δ 8,31 (2H, d), 8,16 (1H, dd), 7,49 (2H, m), 7,29 (1H, s), 7,05 (1H, d), 6,97 (2H, d), 3,72 (3H, s); MS (CH₄, CI) m/e 284 (M+H), 312 (M+C₂H₅), 324 (M+C₃H₅).

Osa B: 6-atsafenantreeni-1,10-dikarboksyyliliippo-anhydridi

Metyyli-α-[(4-pyridyyli)metyleeni]-(2-karboksifenyyli)asetaat (147,6 mg, 0,522 mmol) suspendoitiin ab-

soluuttiseen etanoliin (200 ml) kvartsireaktiokolvissa. Lisättiin jodia (136,1 mg, 0,537 mmol) ja astiaa huuhdottiin typellä. Reaktioseosta fotolysoitiin kahden tunnin ajan käyttäen Rayonetin valokemiallista reaktoria (malli RPR-100, noin 35 wattia, 254 nm). Lisättiin natriumhydroksidiliuosta (1,1 ml, 1,0 N, 1,1 mmol) ja sen jälkeen kylmäistä natriumbisulfiittia (0,5 ml). Liuotin poistettiin kiertohaihduttimella ja jäännös suspendoitiin veteen (5,0 ml). Kiinteä aine otettiin talteen suodattamalla ja pestiin vedellä. Kun oli annettu seistä yön yli, emäliuoksesta erotettiin toinen erä kiinteää ainetta. Yhdistetyt kiinteät aineet suspendoitiin etikkahappoanhydridiin (2,0 ml) ja kuumennettiin höyryhauteella suunnilleen 15 minuuttia. Liuoksen annettiin seistä huoneenlämpötilassa yön yli. Tuoteanhydridi erotettiin suodattamalla ja pestiin etyyliasetaatilla. Jäljelle jäänyt liuotin poistettiin tyhjössä, jolloin saatiin haluttu tuote (73,3 mg, 56 %): ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 10,22 (1H, s), 9,23 (1H, d), 8,99 (1H, s), 8,98 (1H, d), 8,76 (1H, d), 8,10 (1H, t), 8,01 (1H, d); MS (CH₄, CI) m/e 250 (M+H), 278 (M+C₂H₅), 290 (M+C₃H₅); HRMS, laskettu yhdisteelle C₁₅H₇NO₃: 249,0426. To-dettu: 249,0433.

Osa C: 4-[3-(6-atsafenantreeni-1,10-dikarboksi-imido)propyyliamino]-1-(6-atsafenantreeni-1,10-dikarboksi-imido)butaanin trihydrometaanisulfonaatti

6-atsafenantreeni-1,10-dikarboksyylimahappoanhydridi kondensoitiin spermidiinin kanssa, jolloin saatiin vapaa emäs, joka muutettiin suoraan trimetaanisulfonaattisuolaksi reaktiolla metaanisulfonihapon (4 ekvivalenttia) kanssa (45 %): sp. 190 - 195 °C; ¹H-NMR (300 MHz, TFA-d) δ 10,57 (2H, s), 9,38 - 9,34 (4H, s+d, J = 8,8 Hz), 9,00 (4H, m), 8,84 (2H, d, J = 7,4 Hz), 8,40 (2H, t, J = 7,7 Hz), 7,24 (1H, m), 4,58 - 4,51 (2H, m), 4,50 - 4,40 (2H, m), 3,54 - 3,43 (4H, m), 3,17 (9H, s), 2,54 - 2,45 (2H, m), 2,18 -

2,10 (4H, m); MS (NH₃, CI) m/e 608 (M+H); IR (Nujol) 3 500 (br), 1 707, 1 666, 1 211, 1 153, 1 040 cm⁻¹.

Esimerkki 15

5 Osa A: 7-atsafenantreeni-1,10-dikarboksyylilihappoanhydridi

Seuraavat yhdisteet valmistettiin kuten esimerkissä 14 on kuvattu dimetyylihomoftalaatista ja pyridiini-3-karboksialdehydistä:

10 Metyyli- α -[(3-pyridyyli)metyleen]- (2-karboksifenyyli)asetatti: ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8,43 (1H, d), 8,38 (1H, s), 8,21 (1H, m), 7,78 (1H, s), 7,49 (2H, m), 7,10 (3H, m), 3,75 (3H, s); MS (CH₄, CI) m/e 284 (M+H), 312 (M+C₂H₅), 324 (M+C₃H₅); HRMS, laskettu yhdisteelle C₁₆H₁₃NO₄: 283,0844. Todettu: 283,0845.

15 7-atsafenantreeni-1,10-dikarboksyylilihappoanhydridi saatiin 5-atsaisomeerinkanassa metyyli- α -[(3-pyridyyli)metyleen]- (2-karboksifenyyli)asetatin fotolyysillä. Ne erotettiin kromatografoimalla silikageelillä käyttäen eluenttina isopropanolia/kloroformia: ¹H-NMR (300 MHz, 20 CDCl₃) δ 9,56 (1H, s), 9,13 (1H, s), 9,09 (1H, d), 9,04 (1H, d), 8,81 (1H, d), 8,52 (1H, d), 8,07 (1H, t); MS (CH₄, CI) m/e 250 (M+H), 278 (M+C₂H₅), 290 (M+C₃H₅).

25 Osa B: 4-[3-(7-atsafenantreeni-1,10-dikarboksiimido)propyyliamino]-1-(7-atsafenantreeni-1,10-dikarboksi-imido)butaanin 2,5-hydrometaanisulfonaatti

30 7-atsafenantreeni-1,10-dikarboksyylilihappoanhydridi kondensoitiin spermidiinin kanssa, jolloin saatiin vapaa emäs, joka muutettiin suoraan 2,5-metaanisulfonaattisuolaksi reaktiolla metaanisulfonihapon (4 ekvivalenttia) kanssa: sp. 265 - 272 °C (haj.).

Esimerkki 16

Osa A: 3-nitro-7-atsafenantreeni-1,10-dikarboksyylihappoanhydridi

7-atsafenantreeni-1,10-dikarboksyylihappoanhydridi
 5 nitrattiin samalla tavalla kuin 5-atsajohdannainen esimerkin 2 osassa A: $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 10,16 (1H, s), 9,83 (1H, s), 9,44 (1H, s), 9,16 (3H, m); MS (CH_4 , CI) m/e 295 (M+H), 323 (M+C₂H₅), 335 (M+C₃H₅).

Osa B: 4-[3-(3-nitro-7-atsafenantreeni-1,10-dikarboksi-imido)propyyliamino]-1-(3-nitro-7-atsafenantreeni-1,10-dikarboksi-imido)butaanin 2,6-hydrometaanisulfonaatti
 10

3-nitro-7-atsafenantreeni-1,10-dikarboksyylihappoanhydridi kondensoitiin spermidiinin kanssa, jolloin saatiin vapaa emäs, joka muutettiin suoraan 2,6-metaanisulfonaattisuolaksi reaktiolla metaanisulfonihapon (4 ekvivalenttia) kanssa: sp. 195 - 200 °C; $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, TFA-d) δ 10,24 (2H, d, J = 1,8 Hz), 10,15 (2H, s), 9,80 (2H, d, J = 1,8 Hz), 9,76 (2H, d, J = 1,1 Hz), 9,57 (2H, d, J = 5,2 Hz), 9,23 (2H, d, J = 6,2 Hz), 7,30 (1H, m),
 15 4,59 - 4,54 (2H, m), 4,53 - 4,48 (2H, m), 3,53 - 3,44 (4H, m), 3,16 (7,8H, s), 2,54 - 2,48 (2H, m), 2,19 - 2,14 (4H, m); MS (NH_3 , CI) m/e 698 (M+H); IR (KBr) 3 490 (br), 3 000 (br), 1 711, 1 666, 1 515, 1 345, 1 209, 1 192, 1 059 cm^{-1} .
 20

25 Esimerkki 17

4-[3-(8-atsafenantreeni-1,10-dikarboksi-imido)propyyliamino]-1-(8-atsafenantreeni-1,10-dikarboksi-imido)butaanin hydrometaanisulfonaatti

8-atsafenantreeni-1,10-dikarboksyylihappoanhydridi
 30 (Peters, A.T.; Bide, M.J. Dyes and Pigments, 1985, 6, 349) kondensoitiin spermidiinin kanssa, jolloin saatiin vapaa emäs (53 %): sp. 241 - 249 °C (haj.); $^1\text{H-NMR}$ (TFA-d, 300 MHz) δ 2,13 - 2,33 (br m, 4H), 2,48 - 2,68 (br m, 2H), 3,45 - 3,60 (m, 4H), 4,50 - 4,68 (br m, 4H), 8,38 - 8,48
 35 (br m, 2H), 8,55 - 8,66 (br m, 2H), 9,05 - 9,15 (br m,

2H), 9,38 - 9,63 (br m, 6H), 10,13 - 10,23 (br m, 2H); MS (CI, NH₃) m/e (%) 608 (M+H⁺, 100), 572 (5), 358 (2). Vapaa emäs muutettiin monometaanisulfonaattisuolaksi (86 %): sp. 243 - 247 °C (haj.); ¹H-NMR (DMSO-d₆, 300 MHz) δ 1,63 - 1,81 (br m, 4H), 1,98 - 2,10 (m, 2H), 2,94 - 3,10 (br m, 4H), 2,30 (s, 3H), 4,13 (t, 2H, J = 6,6 Hz), 4,16 (t, 2H, J = 6,6 Hz), 7,97 (dd, 2H, J = 8,4, 4,0 Hz), 8,09 (t, 2H, J = 7,7 Hz), 8,25 - 8,36 (br m, 2H), 8,60 (d, 2H, J = 7,3 Hz), 9,18 (d, 2H, J = 4,1 Hz), 9,33 (d, 2H, J = 8,5 Hz), 9,44 (d, 2H, J = 8,4 Hz); MS (CI, NH₃) m/e (%) 608 (M+H⁺, vapaa emäs, 100), 358 (5), 306 (3), 249 (7).

Esimerkki 18

Osa A: 3-nitro-8-atsafenantreeni-1,10-dikarboksyylihapoanhydridi

Kuten edellä esimerkin 2 osassa A, 8-atsafenantreeni-1,10-dikarboksyylihapoanhydridi (7,62 g, 30,6 mmol) nitrattiin väkevässä rikkihapossa (30 ml) 110 °C:ssa lisäämällä natriumnitraattia (6,50 g, 76,5 mmol) viidessä erässä 31 tunnin aikana. Happoliuos kaadettiin veteen (300 ml) ja jäännös huuhdottiin reaktiokolvista vedellä (4 x 25 ml). Vesipitoinen suspensio neutraloitiin noin pH-arvoon 4 väkevällä natriumhydroksidiliuoksella ja lisättiin natriumasetaattia (5 g) puskuriksi. Saostunut kiinteä aine otettiin talteen sintteriin ja kuivattiin. Raakatuotetta kuumennettiin palautusjäähdyttäen etikkahapossa (70 ml) ja etikkahappoanhydridissä (10 ml) 4 tuntia ja suspensio jäähdytettiin huoneenlämpötilaan. Ruskea kiinteä aine otettiin talteen sintteriin, pestiin etikkahapolla (20 ml) ja kuivattiin, jolloin saatiin 5,94 g (66 %) nitroyhdistettä: sp. >300 °C; ¹H-NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 7,97 (dd, 1H, J = 9,0, 4,5 Hz), 9,16 (d, 1H, J = 9,0 Hz), 9,33 (d, 1H, J = 4,5 Hz), 9,42 (s, 1H), 9,48 (d, 1H, J = 1,5 Hz), 9,87 (d, 1H, J = 1,5 Hz); MS (CI, CH₄) m/e (%) 295 (M+H⁺, 100) 250 (4), 121 (6), 103 (4), 93 (19).

Osa B: 4-[3-(3-nitro-8-atsafenantreeni-1,10-dikarboksi-imido)propyyliamino]-1-(3-nitro-8-atsafenantreeni-1,10-dikarboksi-imido)butaanin hydrometaanisulfonaatti

3-nitro-8-atsafenantreeni-1,10-dikarboksyylihappo-
 5 anhydridi kondensoitiin spermidiinin kanssa, jolloin saatiin vapaa emäs (93 %): sp. >300 °C; ¹H-NMR (TFA-d, 300 MHz) δ 2,06 - 2,18 (br m, 4H), 2,40 - 2,53 (br m, 2H), 3,40 - 3,53 (br m, 4H), 4,43 - 4,58 (br m, 4H), 7,25 - 7,35 (br m, 1H), 8,58 - 8,66 (m, 2H), 9,44 - 9,53 (br s, 2H), 9,61 (br d, 2H, J = 4,5 Hz), 9,64 - 9,70 (br s, 2H), 10,18 (br s, 2H), 10,23 (br d, 2H, J = 8,2 Hz); MS (CI, NH₃) m/e (%) 698 (M+H⁺, 50), 446 (10), 403 (65), 351 (62), 294 (100), 264 (21). Vapaa emäs muutettiin monometaanisulfonaattisuolaksi (84 %): sp. 212 - 215 °C (haj.); ¹H-NMR (DMSO-d₆, 300 MHz) δ 1,70 - 1,86 (br m, 4H), 2,03 - 2,15 (br m, 2H), 2,32 (s, 3H), 2,99 - 3,16 (m, 4H), 4,09 - 4,24 (m, 4H), 7,94 - 8,01 (m, 2H), 8,33 - 8,48 (br m, 1H), 8,88 (s, 2H), 9,02 (s, 2H), 9,22 (br s, 2H), 9,55 (dd, 2H, J = 7,7, 1,1 Hz), 9,93 (d, 2H, J = 2,6 Hz); MS (CI, CH₄) m/e (%) 698 (M+H⁺, vapaa emäs, 60), 668 (4), 403 (42), 365 (35), 351 (52), 294 (100).

Esimerkki 19

1,2-bis-[2-(3-nitro-8-atsafenantreeni-1,10-dikarboksi-imido)etyyliamino]etaanin dihydrometaanisulfonaatti
 25 3-nitro-8-atsafenantreeni-1,10-dikarboksyylihappo-
 anhydridi kondensoitiin trietyleenitetramiinin kanssa, jolloin saatiin vapaa emäs (81 %) sp. >295 °C; ¹H-NMR (TFA-d, 300 MHz) δ 3,88 - 3,95 (br m, 4H), 3,98 - 4,04 (m, 4H), 4,80 - 4,88 (br m, 4H), 8,68 (dd, 2H, J = 9,1, 5,5 Hz), 9,54 (d, 2H, J = 5,5 Hz), 9,60 (s, 2H), 9,69 (d, 2H, J = 2,2 Hz), 10,25 (d, 2H, J = 2,2 Hz), 10,29 (dd, 2H, J = 8,8, 0,8 Hz); MS (CI, NH₃) m/e (%) 699 (M+H⁺, 19), 681 (9), 449 (16), 380 (26), 354 (23), 337 (100). Vapaa emäs muutettiin dimetaanisulfonaattisuolaksi (28 %): sp. 267 -
 35 270 °C (haj.); ¹H-NMR (TFA-d, 300 MHz) δ 3,21 (s, 6H),

4,09 - 4,18 (br m, 4H), 4,20 - 4,26 (br m, 4H), 5,00 - 5,09 (br m, 4H), 8,80 - 8,88 (m, 2H), 9,72 (d, 2H, $J = 4,5$ Hz), 9,78 (s, 2H), 9,88 (s, 2H), 10,40 (s, 2H), 10,45 (d, 2H, $J = 8,2$ Hz); MS (CI, NH_3) m/e (%) 599 ($\text{M}+\text{H}^+$, vapaa emäs, 22), 681 (7), 656 (15), 380 (24), 337 (100), 319 (24), 294 (27).

Esimerkki 40

4-[3-(fenantreeni-1,10-dikarboksi-imido)propyyli-amino]-1-(fenantreeni-1,10-dikarboksi-imido)butaanin hydrometaanisulfonaatti

Fenantreeni-1,10-dikarboksyylihappoanhydridi (Fieser, L.F.; Peters, M.A. J. Am. Chem. Soc. 1932, 54, 4373) kondensoitiin spermidinin kanssa ja vapaa emäs muutettiin monometaanisulfonaattisuolaksi: MS (CI) m/e (%) 606 ($\text{M}+\text{H}^+$, 100); ^1H -NMR (TFA-d, 300 MHz) δ 9,15 (m, 4H), 8,69 (m, 4H), 8,20 (m, 2H), 8,00 (m, 4H), 7,80 (m, 2H), 7,30 (m, 2H), 4,50 (m, 4H), 3,50 (m, 4H), 3,20 (s, 3H), 2,45 (m, 2H), 2,19 (m, 4H).

Esimerkki 41

Osa A: 6-metyylifenantreeni-1,10-dikarboksyylihappoanhydridi

Seuraavat yhdisteet valmistettiin kuten esimerkissä 14 on kuvattu dimetyylihomoftalaatista ja p-tolualdehydistä:

Metyyli- α -[(4-metyylifenyyli)metyleen]- (2-karboksifenyyli)asetatti: ^1H -NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 8,24 (1H, br d), 7,80 (1H, s), 7,48 (2H, m), 7,15 (1H, d), 6,94 (2H, d), 6,83 (2H, d), 3,73 (3H, s), 2,25 (3H, s); MS (CH_4 , CI) m/e 265 ($\text{M}+\text{H}-\text{MeOH}$), 279 ($\text{M}+\text{H}-\text{H}_2\text{O}$), 293 ($\text{M}+\text{C}_2\text{H}_5-\text{MeOH}$), 297 ($\text{M}+\text{H}$), 305 ($\text{M}+\text{C}_3\text{H}_5-\text{MeOH}$), 325 ($\text{M}+\text{C}_2\text{H}_5$).

6-metyylifenantreeni-1,10-dikarboksyylihappoanhydridi: ^1H -NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 9,05 (1H, d), 8,98 (1H, s), 8,65 (1H, d), 8,54 (1H, s), 8,07 (1H, d), 7,94 (1H, t), 7,65 (1H, d), 2,73 (3H, s).

Osa B: 4-[3-(6-metyylifenantreeni-1,10-dikarboksi-imido)propyyliamino]-1-(6-metyylifenantreeni-1,10-dikarboksi-imido)butaanin hydrometaanisulfonaatti

5 6-metyylifenantreeni-1,10-dikarboksyylihappoanhydridi kondensoitiin spermidiinin kanssa ja vapaa emäs muutettiin suoraan monometaanisulfonaattisuolaksi: sp. 165 - 170 °C.

Esimerkki 42

10 Osa A: 7-hydroksi-7-metyyli-7,8,9,10-tetrahydroasefenantreeni

Metyylimagnesiumjodidi, joka oli eetterissä (1,51 ml, 3,0 M), lisättiin hitaasti jäähauteella jäähdytettyyn suspensioon, jonka muodosti 7,8,9,10-tetrahydroasefenantren-7-oni (Scott, L.T.; Reinhardt, G.; Roelofs, N.H. J. Org. Chem. 1985, 50, 5886) (0,25 g, 1,13 mmol) eetterissä 15 (10 ml). Haude poistettiin ja reaktioseoksen annettiin lämmitä huoneenlämpötilaan 1,5 tunnin aikana. Reaktioseos jäähdytettiin jälleen 0 °C:seen ja reaktio pysäytettiin kylläisellä ammoniumkloridin vesiliuoksella. Reaktioseos 20 väkevöitiin alipaineessa. Saatua kiinteä aine puhdistettiin flash-kromatografialla, jolloin saatiin 0,17 g (62 %) ki-teistä kiinteää ainetta: MS (CI) m/e (%) 239 (M+H⁺, 100); ¹H-NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 7,64 (d, 1H, J = 8,0 Hz), 7,57 (s, 1H), 7,46 (t, 1H, J = 8,4 Hz), 7,28 (d, 1H, J = 6,6 25 Hz), 3,37 (s, 4H), 3,08 (m, 2H), 2,02 (m, 4H), 1,80 (s, 1H), 1,63 (s, 3H).

Osa B: 7-metyyli-9,10-dihydroasefenantreeni

Liuosta, jonka muodostivat 7-hydroksi-7-metyyli-7,8,9,10-tetrahydroasefenantreeni (0,15 g, 0,64 mmol) ja 30 kamferisulfonihappo (0,02 g, 0,064 mmol) tolueenissa (20 ml), kuumennettiin palautusjäähdyttään 1 tunti. Reaktioseoksen annettiin jäähtyä ja se laimennettiin etyyliasetaatilla (20 ml). Orgaaninen liuos pestiin kylläisellä natriumkarbonaatin vesiliuoksella (3 x 15 ml) ja vedellä 35 (3 x 15 ml), kuivattiin magnesiumsulfaatilla ja väkevöi-

tiin alipaineessa. Reaktiotuote puhdistettiin flash-kromatografialla, jolloin saatiin 0,13 g (92 %) tuotetta: MS (CI) m/e (%) 221 (M+H⁺, 100); ¹H-NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 7,69 (d, 1H, J = 8,4 Hz), 7,44 (dd, 1H, J = 7,0, 8,4 Hz), 7,32 (s, 1H), 7,21 (d, 1H, J = 6,9 Hz), 5,94 (m, 1H), 3,38 (s, 4H), 3,09 (t, 2H, J = 8,5 Hz), 2,52 (m, 2H), 2,16 (m, 3H).

Osa C: 7-metyyliasefenantreeni

Liuosta, jonka muodostivat 7-metyyli-9,10-dihydro-asefenantreeni (0,13 g, 0,59 mmol) ja diklooridisyaanikini (0,27 g, 1,18 mmol) dioksaanissa (10 ml), kuumennettiin palautusjäähdyttään 0,5 tuntia. Reaktioseoksen annettiin jäähtyä ja se laimennettiin etyyliasetaatilla (50 ml) ja vedellä (20 ml). Orgaaninen kerros erotettiin, pestiin vedellä (3 x 20 ml) ja suolaliuoksella (3 x 20 ml), kuivattiin (MgSO₄) ja väkevöitiin alipaineessa. Saatu kiinteä aine puhdistettiin flash-kromatografialla, jolloin saatiin 0,07 g (57 %) tuotetta: ¹H-NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 8,54 (d, 1H, J = 8,0 Hz), 8,40 (dd, 1H, J = 7,3, 6,9 Hz), 8,24 (s, 1H), 7,66 (m, 2H), 7,58 (dd, 1H, J = 8,4, 7,3 Hz), 7,46 (d, 1H, J = 7,3 Hz), 7,20 (d, 1H, J = 5,1 Hz), 7,16 (d, 1H, J = 5,4 Hz), 2,82 (s, 3H).

Osa D: 8-metyylifenantreeni-1,10-dikarboksyylihap-poanhydridi

Suspensiota, jonka muodostivat 7-metyyliasefenantreeni (0,56 g, 2,59 mmol) ja natriumdikromaattidihydraatti (2,70 g, 9,07 mmol) jäätikassa (10 ml), kuumennettiin palautusjäähdyttään 4 tuntia. Reaktioseoksen annettiin jäähtyä ja saatu kiinteä aine otettiin talteen imusuodatuksella. Kiinteä aine kuivattiin, jolloin saatiin 0,56 g (80 %) anhydridiä: MS (CI) m/e (%) 263 (M+H⁺, 100); ¹H-NMR (DMSO-d₆, 300 MHz) δ 9,55 (d, 1H, J = 8,8 Hz), 9,04 (s, 1H), 8,89 (d, 1H, J = 8,5 Hz), 8,55 (d, 1H, J = 7,4 Hz), 7,75 (d, 1H, J = 7,3 Hz), 2,87 (s, 3H).

Osa E: 4-[3-(8-metyylifenantreeni-1,10-dikarboksi-imido)propyyliamino]-1-(8-metyylifenantreeni-1,10-dikarboksi-imido)butaanin hydrometaanisulfonaatti

8-metyylifenantreeni-1,10-dikarboksyylihappoanhydridi kondensoitiin spermidiinin kanssa, jolloin saatiin vapaa emäs: MS (CI) m/e (%) 634 (M+H⁺, 100); ¹H-NMR (TFA-d, 300 MHz) δ 9,06 (m, 4H), 8,56 (m, 3H), 8,44 (m, 1H), 7,71 (m, 7H), 7,30 (m, 1H), 4,45 (m, 4H), 3,45 (m, 4H), 2,76 (s, 3H), 2,74 (s, 3H), 2,51 (m, 2H), 2,11 (m, 4H). Vapaa emäs muutettiin monometaanisulfonaattisuolaksi: sp. 273 - 275 °C; MS (CI) m/e (%) 634 (M+H⁺, 100); ¹H-NMR (TFA-d, 300 MHz) δ 9,31 (s, 1H), 9,19 (s, 1H), 9,12 (d, 1H, J = 8,4 Hz), 9,03 (d, 1H, J = 8,4 Hz), 8,66 (m, 3H), 8,53 (d, 1H, J = 8,0 Hz), 7,91 (m, 4H), 7,70 (d, 1H, J = 7,3 Hz), 7,62 (d, 1H, J = 7,3 Hz), 7,38 (br s, 2H), 4,61 (m, 2H), 4,49 (m, 2H), 3,55 (m, 4H), 3,20 (s, 3H), 2,84 (s, 3H), 2,83 (s, 3H), 2,59 (m, 2H), 2,20 (m, 4H).

Esimerkki 43

Osa A: 9-metyylifenantreeni-1,10-dikarboksyylihappoanhydridi

Seuraavat yhdisteet valmistettiin kuten esimerkissä 14 on kuvattu dimetyylihomoftalaatista ja asetofenonista:

Metyyli-α-(1-fenyylietylideeni)-(2-karboksifenyyli)asetaat: ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) E/Z-isomeerien seos δ 11,30 (1H, br s), 8,22 + 8,03 (1H, d), 7,80 - 6,80 (8H, m), 3,74 + 3,46 (3H, s), 2,70 + 1,95 (3H, s); MS (CH₄, CI) m/e 265 (M+H-MeOH), 279 (M+H-H₂O), 293 (M+C₂H₅-MeOH), 297 (M+H), 305 (M+C₃H₅-MeOH), 325 (M+C₂H₅).

9-metyylifenantreeni-1,10-dikarboksyylihappoanhydridi: ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 9,03 (1H, d), 8,76 (1H, d), 8,64 (1H, d), 8,50 (1H, d), 7,88 (3H, m), 3,35 (3H, s); MS (CH₄, CI) m/e 263 (M+H), 291 (M+C₂H₅), 303 (M+C₃H₅).

Osa B: 4-[3-(9-metyylifenantreeni-1,10-dikarboksi-imido)propyyliamino]-1-(9-metyylifenantreeni-1,10-dikarboksi-imido)butaanin hydrometaanisulfonaatti

5 9-metyylifenantreeni-1,10-dikarboksyylihappoanhydridi kondensoitiin spermidiinin kanssa ja vapaa emäs muutettiin suoraan monometaanisulfonaattisuolaksi: sp. 271 - 274 °C (haj.).

Esimerkki 44

10 Osa A: 6-(trifluorimetyyli)fenantreeni-1,10-dikarboksyylihappoanhydridi

Seuraavat yhdisteet valmistettiin kuten esimerkissä 14 on kuvattu dimetyylihomoftalaatista ja p-(trifluorimetyyli)bentsaldehydistä:

15 Metyyli- α -([4-(trifluorimetyyli)fenyyli]metyyleeni)-(2-karboksifenyyli)asetaat: $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 8,24 (1H, m), 7,83 (1H, s), 7,51 (2H, m), 7,40 (2H, d), 7,08 (3H, m), 3,76 (3H, s); MS (CH_4 , CI) m/e 319 (M+H-MeOH), 331, 333 (M+H- H_2O), 347 (M+C₂H₅-MeOH), 351 (M+H), 359 (M+C₃H₅-MeOH), 379 (M+C₂H₅).

20 6-(trifluorimetyyli)fenantreeni-1,10-dikarboksyylihappoanhydridi: $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 9,13 (1H, d), 9,08 (1H, s), 9,04 (1H, s), 8,76 (1H, d), 8,34 (1H, d), 8,08 (2H, limittäiset t ja d); MS (CH_4 , CI) m/e 317 (M+H), 345 (M+C₂H₅), 357 (M+C₃H₅).

25 Osa B: 4-(3-[6-(trifluorimetyyli)fenantreeni-1,10-dikarboksi-imido]propyyliamino)-1-[6-(trifluorimetyyli)fenantreeni-1,10-dikarboksi-imido]butaanin hydrometaanisulfonaatti

30 6-(trifluorimetyyli)fenantreeni-1,10-dikarboksyylihappoanhydridi kondensoitiin spermidiinin kanssa ja vapaa emäs muutettiin suoraan monometaanisulfonaattisuolaksi: sp. 310 - 312 °C.

Esimerkki 45

Osa A: 9-(trifluorimetyyli)fenantreeni-1,10-dikarboksyylihapoanhydridi

Seuraavat yhdisteet valmistettiin kuten esimerkissä 14 on kuvattu dimetyylihomoftalaatista ja 2,2,2-trifluoriasetofenonista:

Metyyli- α -(1-fenyyli-2,2,2-trifluorietylideni)-(2-karboksifenyyli)asetatti: $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) E/Z-isomeerien seos δ 8,23 + 8,14 (1H, d), 7,90 - 7,20 (8H, m), 3,83 + 3,37 (3H, s); MS (CH_4 , CI) m/e 301, 331 (M+H-HF), 351 (M+H), 359 (M+C₂H₅-HF), 371 (M+C₃H₅-HF), 379 (M+C₂H₅).

9-(trifluorimetyyli)fenantreeni-1,10-dikarboksyylihapoanhydridi: $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 9,10 (1H, d), 8,83 (1H, d), 8,72 (1H, d), 8,53 (1H, br d), 8,07 (1H, t), 7,97 (1H, t), 7,87 (1H, t).

Osa B: 4-(3-[9-(trifluorimetyyli)fenantreeni-1,10-dikarboksi-imido]propyyliamino)-1-[9-(trifluorimetyyli)fenantreeni-1,10-dikarboksi-imido]butaanin hydrometaanisulfonaatti

9-(trifluorimetyyli)fenantreeni-1,10-dikarboksyylihapoanhydridi kondensoitiin spermidiinin kanssa ja vapaa emäs muutettiin suoraan monometaanisulfonaattisuolaksi: sp. 235 - 237 °C.

Esimerkki 46

Osa A: 6,9-dimetyylifenantreeni-1,10-dikarboksyylihapoanhydridi

Seuraavat yhdisteet valmistettiin kuten esimerkissä 14 on kuvattu dimetyylihomoftalaatista ja 4'-metyyliasetofenonista:

Metyyli- α -[1-(4-metyylifenyyli)etyleenin]-(2-karboksifenyyli)asetatti: $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) E/Z-isomeerien seos δ 8,16 + 7,99 (1H, d), 7,70 - 6,80 (7H, m), 3,67 + 3,43 (3H, s), 2,63 + 2,38 (3H, s), 2,20 + 1,88 (3H, s); MS

(CH₄, CI) m/e 279 (M+H-MeOH), 307 (M+C₂H₅-MeOH), 311 (M+H), 319 (M+C₃H₅-MeOH), 339 (M+C₂H₅).

5 6,9-dimetyylifenantreeni-1,10-dikarboksyylihappo-anhydridi: ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 9,02 (1H, d), 8,63 (1H, d), 8,54 (1H, s), 8,39 (1H, d), 7,86 (1H, t), 7,65 (1H, d), 3,33 (3H, s), 2,71 (3H, s); MS (CH₄, CI) m/e 277 (M+H), 305 (M+C₂H₅), 317 (M+C₃H₅).

10 Osa B: 4-[3-(6,9-dimetyylifenantreeni-1,10-dikarboksi-imido)propyyliamino]-1-(6,9-dimetyylifenantreeni-1,10-dikarboksi-imido)butaanin hydrometaanisulfonaatti

6,9-dimetyylifenantreeni-1,10-dikarboksyylihappo-anhydridi kondensoitiin spermidiinin kanssa ja vapaa emäs muutettiin suoraan monometaanisulfonaattisuolaksi: sp. 219 - 222 °C (haj.).

15 Esimerkki 47

Osa A: 6-etyylifenantreeni-1,10-dikarboksyylihappoanhydridi

20 Seuraavat yhdisteet valmistettiin kuten esimerkissä 14 on kuvattu dimetyylihomoftalaatista ja 4-etyylibentsaldehydistä:

25 Metyyli-α-[(4-etyylifenyyli)metyleen]- (2-karboksifenyyli)asetatti: ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8,22 (1H, d), 7,81 (1H, s), 7,48 (2H, m), 7,17 (1H, d), 3,73 (3H, s), 2,55 (2H, q), 1,15 (3H, t); MS (CH₄, CI) m/e 279 (M+H-MeOH), 293 (M+H-H₂O), 307 (M+C₂H₅-MeOH), 311 (M+H), 319 (M+C₃H₅-MeOH), 339 (M+C₂H₅).

30 6-etyylifenantreeni-1,10-dikarboksyylihappoanhydridi: ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 9,06 (1H, d), 8,96 (1H, s), 8,65 (1H, d), 8,54 (1H, s), 8,08 (1H, d), 7,93 (1H, t), 7,67 (1H, d), 3,01 (2H, q), 1,44 (3H, t).

Osa B: 4-[3-(6-etyylifenantreeni-1,10-dikarboksi-amido)propyyliamino]-1-(6-etyylifenantreeni-1,10-dikarboksi-amido)butaanin hydrometaanisulfonaatti

5 6-etyylifenantreeni-1,10-dikarboksyylihappoanhydridi kondensoitiin spermidiinin kanssa ja vapaa emäs muutettiin suoraan monometaanisulfonaattisuolaksi: sp. 197 - 199 °C.

Esimerkki 48

10 Osa A: 9-fenyyllifenantreeni-1,10-dikarboksyylihappoanhydridi

Seuraavat yhdisteet valmistettiin kuten esimerkissä 14 on kuvattu dimetyylihomoftalaatista ja bentsofenonista:

15 Metyyli- α -(difenyylimetyleeni)-(2-karboksifenyyli)-asetaatti: $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 8,00 (1H, d), 7,40 - 7,20 (7H, m), 7,14 (1H, d), 7,05 (3H, m), 6,92 (2H, m), 3,43 (3H, s); MS (NH_3 , CI) m/e 359 (M+H), 376 (M+ NH_4).

20 9-fenyyllifenantreeni-1,10-dikarboksyylihappoanhydridi: $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 9,14 (1H, d), 8,83 (1H, d), 7,97 (1H, t), 7,92 (1H, m), 7,70 - 7,50 (6H, m), 7,28 (2H, m); MS (CH_4 , CI) m/e 325 (M+H), 353 (M+C $_2\text{H}_5$), 365 (M+C $_3\text{H}_5$); HRMS, laskettu yhdisteelle C $_{22}\text{H}_{12}\text{O}_3$: 324,0787. Todettu: 324,0785.

25 Osa B: 4-[3-(9-fenyyllifenantreeni-1,10-dikarboksi-imido)propyyliamino]-1-(9-fenyyllifenantreeni-1,10-dikarboksi-imido)butaanin hydrometaanisulfonaatti

30 9-fenyyllifenantreeni-1,10-dikarboksyylihappoanhydridi kondensoitiin spermidiinin kanssa ja vapaa emäs muutettiin suoraan monometaanisulfonaattisuolaksi: sp. 158 - 161 °C.

Esimerkki 49

Osa A: 6-syaanifenantreeni-1,10-dikarboksyylihappoanhydridi

35 Seuraavat yhdisteet valmistettiin kuten esimerkissä 14 on kuvattu dimetyylihomoftalaatista ja 4-syaanibentsaldehydistä:

Metyyli- α -[(4-syaanifenyyli)metyleeni]-(2-karboksi-
sifenyyli)asetatti: $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) E/Z-isomee-
rien seos δ 8,20 (1H, m), 7,80 (1H, s), 7,50 (2H, m), 7,40
(2H, d), 7,05 (3H, m), 3,72 (3H, s); MS (CH_4 , CI) m/e 276
5 (M+H-MeOH), 290 (M+H-H₂O), 308 (M+H), 336 (M+C₂H₅), 348
(M+C₃H₅).

6-syaanifenantreeni-1,10-dikarboksyylihappoanhyd-
ridi: $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 9,09 (1H, d), 9,05 (1H, s),
8,78 (1H, d), 8,31 (1H, d), 8,09 (1H, t), 8,01 (1H, d).

10 Osa B: 4-[3-(6-syaanifenantreeni-1,10-dikarboksi-
imido)propyyliamino]-1-(6-syaanifenantreeni-1,10-dikarbok-
si-imido)butaanin hydrometaanisulfonaatti

6-syaanifenantreeni-1,10-dikarboksyylihappoanhyd-
ridi kondensoitiin spermidiinin kanssa ja vapaa emäs muu-
tettiin suoraan monometaanisulfonaattisuolaksi: sp.
15 >320 °C; $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, TFA-d) δ 9,31 (2H, d, J = 4,7
Hz), 9,23 (2H, d, J = 8,1 Hz), 9,21 (2H, s), 8,84 (2H, d,
J = 7,4 Hz), 8,43 (2H, dd, J = 8,2, 4,0 Hz), 8,18 - 8,07
(4H, m), 7,28 (1H, m), 4,60 - 4,56 (2H, m), 4,55 - 4,50
20 (2H, m), 3,55 - 3,43 (4H, m), 3,13 (3H, s), 2,56 - 2,48
(2H, m), 2,21 - 2,10 (4H, m); MS (NH_3 , CI) m/e 656 (M+H);
IR (KBr) 3 500 br, 2 229, 1 702, 1 660, 1 618, 1 599,
1 362, 1 208, 784 cm^{-1} .

Esimerkki 50

25 Osa A: Metyyli- α -[(2-bromifenyyli)metyleeni]-(2-
karboksi-4-nitrofenyyli)asetatti

Dimetyyli-4-nitrohomoftalaatti (Ghosh, C.K.; Muk-
herjee, K.K. J. Ind. Chem. Soc. 1976, 53, 662) (5 g, 0,02
mol), joka oli THF:ssa (20 ml), lisättiin suspensioon,
30 jonka muodosti natriumhydridi (0,85 g, 60-%:ista disper-
siota, 0,021 mol) THF:ssa (30 ml), sekoittaen 0 °C:ssa ja
käyttäen typpeä suojakaasuna. Saatua liuosta sekoitettiin
5 - 10 minuuttia ja lisättiin 2-bromibentsaldehydiä (2,3
ml, 0,02 mol) yhtenä annoksena. Jäähdytyschaude poistettiin
35 10 minuutin kuluttua ja reaktioseosta sekoitettiin huo-

neenlämpötilassa, kunnes seos muuttui kiinteäksi. Kiinteä aine liuotettiin veteen ja uutettiin dikloorimetaanilla (2 x). Vesifaasi tehtiin happamaksi ja uutettiin uudelleen 3 x tuoreilla dikloorimetaanierillä. Jälkimmäiset uutteen yhdistettiin, pestiin vedellä ja suolaliuoksella, kuivatettiin vedettömällä magnesiumsulfaatilla, suodatettiin ja haihdutettiin. Jäännös kiteytyi, kun sen annettiin seistä, jolloin saatiin 5,62 g (70 %) luonnonvalkoista tuotetta: ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 3,90 (3H, s), 6,66 (1H, d), 7,09 (1H, t), 7,16 - 7,23 (3H, m), 7,69 (1H, d), 7,86 (1H, s), 8,24 (1H, dd), 8,68 (1H, d); MS m/e 423 - 425 (M+NH₄⁺).

Osa B: Metyyli-α-[(2-bromifenyyli)metyleeni]-(2-metoksikarbonyyli-4-nitrofenyyli)asetaat

Liuosta, jonka muodosti metyyli-α-[(2-bromifenyyli)metyleeni]-(2-karboksi-4-nitrofenyyli)asetaat (5 g, 0,012 mol) 2:1-suhteisessa THF:n ja eetterin seoksessa (150 ml), käsiteltiin 0 °C:ssa eetteripitoisella liuoksella, jossa oli 2 ekvivalenttia diatsometaanin. 1 tunnin kuluttua ylimääräisen diatsometaanin reaktio pysäytettiin lisäämällä tipoittain jäätikkoa. Saatu liuos pestiin kyläisellä natriumbikarbonaattiliuoksella ja suolaliuoksella, kuivatettiin vedettömällä magnesiumsulfaatilla, suodatettiin ja haihdutettiin. Diesteri kromatografoitiin sili-kageelillä (heksaani/etyyliasetaat, 9:1), jolloin saatiin puhdas tuote värittömänä siirappimaisena aineena 82 %:n saannolla: IR (KBr) 1 730, 1 526, 1 348, 1 260 (br) cm⁻¹; ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 3,78 (3H, s), 3,94 (3H, s), 6,63 (1H, d), 6,95 (1H, t), 7,07 (1H, t), 7,14 (1H, t), 7,58 (1H, d), 8,03 (1H, s), 8,14 (1H, dd), 8,88 (1H, m); MS m/e 437 - 439 (M+NH₄⁺), 420 - 422 (M+H⁺).

Osa C: 1,10-di(metoksikarbonyyli)-3-nitrofenantreeni

Seosta, jonka muodostivat metyyli-α-[(2-bromifenyyli)metyleeni]-(2-metoksikarbonyyli-4-nitrofenyyli)asetaat (1,2 g, 2,8 mmol), natriumbikarbonaatti (0,5 g, 6,1

mmol) ja bis(trifenyylifosfiini)palladiumdiasetaatti (0,22 g, 0,5 mmol) kuivassa DMF:ssa (12 ml), kuumennettiin 36 tuntia 80 °C:ssa öljyhauteessa sekoittaen ja käyttäen typpeä suojakaasuna. Reaktioseos jäähdytettiin huoneenlämpötilaan ja kaadettiin suolaliuoksen ja etyyliasetaatin seokseen. Faasit erotettiin ja vesipitoista kerrosta uutettiin etyyliasetaatilla (2 x). Yhdistetyt uutteen pesiin 1 M vetykloridihapolla (2 x), vedellä ja suolaliuoksella, kuivattiin vedettömällä magnesiumsulfaatilla, suodatettiin ja haihdutettiin. Jäännös uudelleenkiteytettiin kuumasta etyyliasetaatista, jolloin saatiin syklisoitu tuote (0,43 g, 45 %): IR (KBr) 1 735, 1 712, 1 515, 1 345 cm^{-1} ; ^1H -NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 3,96 (3H, s), 3,98 (3H, s), 7,79 (1H, t), 7,90 (1H, t), 8,05 (1H, d), 8,53 (1H, s), 8,76 (1H, d), 8,84 (1H, d), 9,74 (1H, d); MS m/e 357 ($\text{M}+\text{NH}_4^+$). Reagoimaton lähtöaine voitiin ottaa talteen emäliuoksesta.

Osa D: 3-nitrofenantreeni-1,10-dikarboksyylihappoanhydridi

Suspensiota, jonka muodosti 1,10-di(metoksikarbonyyli)-3-nitrofenantreeni THF:ssa (25 ml) ja 1 M litiumhydroksidissa (10 ml), kuumennettiin palautusjäähdyttäen yön yli. Reaktioseos jäähdytettiin huoneenlämpötilaan, kaadettiin veteen ja uutettiin dikloorimetaanilla (2 x). Vesifaasi tehtiin happamaksi pH-arvoon 1 käyttäen 1 M vetykloridihappoa. Saatu kiinteä aine otettiin talteen suodattamalla, pestiin dikloorimetaanilla ja vedellä ja kuivattiin, jolloin saatiin tuote dihapon ja anhydridin seoksena (0,2 g, 73 %): IR (KBr) 1 783, 1 741, 1 704, 1 520, 1 345 cm^{-1} ; MS m/e 311 ($\text{M}+\text{NH}_4^+$), 281 ($\text{M}+\text{NH}_4^+-\text{NO}$), 264 ($\text{M}+\text{H}^+-\text{NO}$).

Raakatuotteena olevaa dihappoa (150 mg, 4,8 mmol) kuumennettiin 6 tuntia jääetikan (0,9 ml), etikkahappoanhydridin (0,1 ml) ja dioksaanin (1 ml) seoksessa. Seos jäähdytettiin huoneenlämpötilaan ja suodatettiin. Kiinteä

aine pestiin heksaanilla ja kuivattiin tyhjöissä, jolloin saatiin anhydridi vaaleankeltaisena kiinteänä aineena (0,13 g, 91 %): IR (KBr) 1 784, 1 741, 1 518, 1 345 cm^{-1} ; ^1H -NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7,98 (1H, t), 8,09 (1H, t), 8,53 (1H, d), 9,02 (1H, d), 9,24 (1H, d), 9,29 (1H, s), 10,03 (1H, d); MS m/e 311 ($\text{M}+\text{NH}_4^+$), 281 ($\text{M}+\text{NH}_4^+-\text{NO}$).

Osa E: 4-[3-(3-nitrofenantreeni-1,10-dikarboksi-imido)propyyliamino]-1-(3-nitrofenantreeni-1,10-dikarboksi-imido)butaanin hydrometaanisulfonaatti

3-nitrofenantreeni-1,10-dikarboksyylimahappoanhydridi kondensoitiin spermidiinin kanssa ja vapaa emäs muutettiin suoraan monometaanisulfonaattisuolaksi: sp. $>240^\circ\text{C}$ (haj.); IR (KBr) 3 450, 1 708, 1 663 cm^{-1} ; ^1H -NMR (300 MHz, TFA-d) δ 2,16 (4H, m), 2,52 (2H, m), 3,14 (3H, s), 3,48 (6H, m), 4,53 (4H, m), 7,96 (2H, m), 8,13 (2H, m), 8,30 (2H, m), 8,93 (2H, m), 9,32 (2H, m), 9,45 (2H, m), 10,05 (2H, m); MS m/e 696 ($\text{M}+\text{H}^+$), 666 ($\text{M}+\text{H}^+-\text{NO}$).

Esimerkki 51

Osa A: 5-nitrofenantreeni-1,10-dikarboksyylimahppoanhydridi

Seuraavat yhdisteet valmistettiin kuten esimerkissä 50 on kuvattu dimetyylimahoftalaatista ja 2-bromi-3-nitrobentsaldehydistä (Rahman, L.K.A.; Scrowston, R.M. J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1, 1984, 385):

Metyyli- α -[(2-bromi-3-nitrofenyyli)metyleeni]-(2-karboksifenyyli)asetatti: sp. $164 - 166^\circ\text{C}$.

Metyyli- α -[(2-bromi-3-nitrofenyyli)metyleeni]-(2-metoksikarbonyylifenyyli)asetatti: sp. 165°C .

1,10-di(metoksikarbonyyli)-5-nitrofenantreeni: sp. $184 - 185^\circ\text{C}$.

5-nitrofenantreeni-1,10-dikarboksyylimahppoanhydridi: sp. 246°C ; ^1H -NMR (300 MHz, TFA-d) δ 9,24 (1H, s), 8,83 (1H, d, $J = 7,7\text{ Hz}$), 8,67 (1H, d, $J = 8,8\text{ Hz}$), 8,47 (1H, d, $J = 8,1\text{ Hz}$), 8,16 (1H, d, $J = 7,7\text{ Hz}$), 8,00 (1H, t, $J = 7,7\text{ Hz}$), 7,95 (1H, t, $J = 8,1\text{ Hz}$); MS (NH_3 , CI) 311

($M+NH_4$), 281 ($M+NH_4-NO$); IR (KBr) 1 783, 1 746, 1 521, 1 376, 1 153, 1 071, 1 040, 775 cm^{-1} .

Osa B: 4-[3-(5-nitrofenantreeni-1,10-dikarboksi-imido)propyyliamino]-1-(5-nitrofenantreeni-1,10-dikarboksi-imido)butaanin hydrometaanisulfonaatti

5-nitrofenantreeni-1,10-dikarboksyylihappoanhydridi kondensoitiin spermidiinin kanssa ja vapaa emäs muutettiin suoraan monometaanisulfonaattisuolaksi (75 %): sp. 292 °C (haj.); ^1H -NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 9,12 (2H, s), 8,73 (2H, d, $J = 8,0$ Hz), 8,61 (2H, d, $J = 7,5$ Hz), 8,38 10 8,34 (4H, m), 8,25 (1H, m), 8,03 - 7,98 (4H, m), 4,20 (4H, m), 3,22 - 3,00 (2H, m), 3,00 - 2,90 (2H, m), 2,30 (3H, s), 2,10 - 1,98 (2H, m), 1,80 - 1,60 (4H, m); IR (KBr) 3 500 - 3 400 (br), 3 000 - 2 700 (br), 1 705, 1 661, 15 1 528, 1 367, 1 205, 780 cm^{-1} .

Esimerkki 52

Osa A: 6-nitrofenantreeni-1,10-dikarboksyylihappoanhydridi

Seuraavat yhdisteet valmistettiin kuten esimerkissä 50 on kuvattu dimetyylihomoftalaatista ja 2-bromi-4-nitrobentsaldehydistä (Dandegaonker, S.H. J. Ind. Chem. Soc. 1969, 46, 148):

Metyyli- α -[(2-bromi-4-nitrofenyyli)metyleeni]-(2-karboksifenyyli)asetatti: sp. 125 - 128 °C.

25 Metyyli- α -[(2-bromi-4-nitrofenyyli)metyleeni]-2-metoksikarbonyylifenyyli)asetatti: sp. 111 - 113 °C.

1,10-di(metoksikarbonyyli)-6-nitrofenantreeni: sp. 184 - 186 °C.

6-nitrofenantreeni-1,10-dikarboksyylihappoanhydridi: sp. >290 °C; ^1H -NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 9,79 (1H, d, $J = 1,8$ Hz), 9,56 (1H, d, $J = 7,7$ Hz), 9,20 (1H, s), 8,70 (1H, d, $J = 9,1$ Hz), 8,63 (1H, d, $J = 7,4$ Hz), 8,60 (1H, dd, $J = 8,8$ Hz, 1,8 Hz), 8,12 (1H, t, $J = 7,7$ Hz); MS (NH_3 , CI) m/e 311 ($M+NH_4$), 264 ($M+H-NO$), 281 ($M+NH_4-NO$); IR (KBr) 35 1 783, 1 742, 1 600, 1 547, 1 514, 1 350 cm^{-1} .

Osa B: (S,S)-1,2-bis-[2-(6-nitrofenantreeni-1,10-dikarboksi-imido)propyyliamino]etaanin dihydrometaanisulfonaatti

6-nitrofenantreeni-1,10-dikarbokyylihappoanhydridi
 5 kondensoitiin (S,S)-1,2-bis-(2-aminopropyyliamino)etaanin (US-patenttihakemus 92/02 134) kanssa. Raakatuote puhdistettiin flash-kromatografialla silikageelillä käyttäen 0,2 % trietyyliamiinia ja 5 % metanolia dikloorimetaanis-
 10 sa. Kolonnista eristetty aine liuotettiin kuumana dikloorimetaaniin, käsiteltiin puuhiilellä ja suodatettiin celi-
 ten läpi. Suodos laimennettiin dietyylieetterillä vapaan emäksen saostamiseksi: sp. 112 - 115 °C. Vapaata emästä käsiteltiin metaanisulfonihapolla (2,1 ekvivalenttia) di-
 15 kloorimetaanissa, jolloin saatiin dimetaanisulfonaattisuo-
 la (58 %): sp. 253 - 255 °C; MS (NH₃, CI) m/e 725 (M+H), 707 (M+H-H₂O); IR (KBr) 3 400 - 3 300 (br), 3 000 - 2 500 (br), 1 706, 1 663, 1 600, 1 545, 1 512, 1 348, 1 207, 784 cm⁻¹; Alkuaineanalyysi: laskettu yhdisteelle C₄₂H₄₀N₆O₁₄S₂: C 55,02; H 4,40; N 9,17; todettu: C 55,40; H 4,38; N 9,07.

20 **Esimerkki 53**

Osa A: Dimetyyli-4-asetamidohomoftalaatti

Dimetyyli-4-asetamidohomoftalaatti valmistettiin dimetyyli-4-nitrohomoftalaatista pelkistämällä ja asetyloimalla käyttäen tavanomaisia menetelmiä: ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 2,15 (s, 3H), 3,70 (s, 3H), 3,85 (s, 3H), 3,95 (s, 2H), 7,15 (d, 1H, J = 8,0 Hz), 7,50 (br s, 1H), 7,70 (dd, 1H, J = 8,0, 2,2 Hz), 7,99 (d, 1H, J = 2,2 Hz); MS m/e 266 (M+H⁺).

30 **Osa B: 3-asetamidofenantreeni-1,10-dikarboksylihappoanhydridi**

Seuraavat yhdisteet valmistettiin kuten esimerkis-
 sä 50 on kuvattu dimetyyli-4-asetamidohomoftalaatista ja 2-bromibentsaldehydistä:

35 **Metyyli-α-[(2-bromifenyyli)metyleeni]-(2-karboksi-4-asetamidofenyyli)asetatti:** ¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ

2,05 (3H, s), 3,63 (3H, s), 6,68 (1H, d), 6,80 (1H, d, J = 8 Hz), 7,04 - 7,20 (2H, m), 7,52 - 7,59 (1H, m), 7,65 (1H, d, J = 8 Hz), 7,70 (1H, s), 8,25 (1H, d, J = 2 Hz), 10,15 (1H, s), 13,10 (1H, br s).

5 Metyyli- α -[(2-bromifenyyli)metyleeni]-(2-metoksi-karboxyli-4-asetamidofenyyli)asetatti: ^1H -NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 2,17 (3H, s), 3,77 (3H, s), 3,86 (3H, s), 6,68 - 6,71 (1H, m), 6,89 - 6,92 (2H, m), 6,94 - 6,99 (1H, m), 7,23 - 7,25 (1H, m), 7,53 - 7,58 (2H, m), 7,92 (1H, s),
10 8,11 (1H, s); MS m/e 434 ($\text{M}+\text{H}^+$).

3-asetamidofenantreeni-1,10-dikarboksylihappoanhydridi

Metyyli- α -[(2-bromifenyyli)metyleeni]-(2-metoksi-karboxyli-4-asetamidofenyyli)asetatti syklistoitiin ja
15 muutettiin suoraan anhydridiksi eristämättä diesteriväli-tuotetta: ^1H -NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 2,20 (3H, s), 7,87 (1H, t), 8,01 (1H, t), 8,41 (1H, d), 8,68 (1H, d), 8,75 (1H, s), 8,95 (1H, s), 9,45 (1H, s), 10,70 (1H, s); MS m/e 323 ($\text{M}+\text{NH}_4^+$).

20 Osa C: 3-aminofenantreeni-1,10-dikarboksylihappo-anhydridi

3-asetamidofenantreeni-1,10-dikarboksylihappoanhydridi hydrolysoitiin tavanomaisissa olosuhteissa, jolloin saatiin amiini: ^1H -NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7,78 (1H, t), 7,90 (2H, s), 8,25 (2H, s), 8,30 (1H, d), 8,63 (1H, d), 8,65 (1H, s).
25

Osa D: 4-[3-(3-aminofenantreeni-1,10-dikarboksi-imido)propyyliamino]-1-(3-aminofenantreeni-1,10-dikarboksi-imido)butaanin trihydrometaanisulfonaatti

30 3-aminofenantreeni-1,10-dikarboksylihappoanhydridi kondensoitiin spermidinin kanssa, jolloin saatiin vapaa emäs: ^1H -NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 1,40 - 1,55 (2H, m), 1,60 - 1,75 (2H, m), 1,75 - 1,82 (2H, m), 2,55 - 2,70 (4H, m), 4,00 - 4,20 (4H, m), 6,10 (4H, s), 7,70 - 7,80 (2H, m),
35 7,80 - 7,90 (2H, m), 8,15 (2H, s), 8,25 (2H, d),

8,55 - 8,65 (2H, d ja 4H, s). Vapaata emästä käsiteltiin metaanisulfonihapolla (3,5 ekvivalenttia), jolloin saatiin trimetaanisulfonaattisuola: sp. 280 °C (haj.).

Esimerkki 54

5 Osa A: 7-metoksifenantreeni-1,10-dikarboksyylihappoanhydridi

Seuraavat yhdisteet valmistettiin kuten esimerkissä 50 on kuvattu dimetyylihomoftalaatista ja 2-bromi-5-metoksibentsaldehydistä (Handford, B.O.; Whalley, W.B. J. Chem. Soc. 1963, 3896):

Metyyli- α -[(2-bromi-5-metoksifenyyli)metyleeni]-(2-karboksifenyyli)asetatti: sp. 51 - 53 °C.

Metyyli- α -[(2-bromi-5-metoksifenyyli)metyleeni]-(2-metoksikarbonyylifenyyli)asetatti: sp. 75 - 77 °C.

15 1,10-di(metoksikarbonyyli)-7-metoksifenantreeni: sp. 148 - 149 °C.

7-metoksifenantreeni-1,10-dikarboksyylihappoanhydridi: sp. 292 - 293 °C; $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, TFA-d) δ 9,18 - 9,15 (2H, d + s), 8,83 (1H, d), 8,74 (1H, d), 8,04 (1H, t), 7,75 - 7,73 (2H, d + s), 4,20 (3H, s); MS (NH_3 , CI) 279 (M+H), 296 (M+ NH_4); IR (KBr) 1 775, 1 734, 1 599, 1 290, 720 cm^{-1} .

25 Osa B: 4-[3-(7-metoksifenantreeni-1,10-dikarboksiimido)propyyliamino]-1-(7-metoksifenantreeni-1,10-dikarboksi-imido)butaanin hydrometaanisulfonaatti

7-metoksifenantreeni-1,10-dikarboksyylihappoanhydridi kondensoitiin spermidiinin kanssa ja vapaa emäs muutettiin suoraan monometaanisulfonaattisuolaksi (77 %): sp. 162 - 165 °C; $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO- d_6) δ 9,18 (2H, d, J = 8,4 Hz), 8,93 (2H, d, J = 2,2 Hz), 8,90 (2H, d, J = 9,2 Hz), 8,45 (2H, d, J = 7,3 Hz), 7,94 (2H, dd, J = 8,1, 8 Hz), 7,90 (2H, t, J = 2,6 Hz), 7,59 - 7,55 (2H, dd, J = 9,2, 2,6 Hz), 4,17 - 4,12 (4H, m), 3,97 (6H, s), 3,04 - 2,96 (4H, m), 2,29 (3H, s), 2,08 - 1,99 (2H, m), 1,75 -

1,65 (4H, m); IR (KBr) 3 500 (br), 3 100 (br), 1 699, 1 657, 1 617, 1 599, 1 355, 1 230, 1 209, 780 cm^{-1} .

Esimerkki 55

5 Osa A: 6,7-dimetoksifenantreeni-1,10-dikarboksyylihappoanhydridi

Seuraavat yhdisteet valmistettiin kuten esimerkissä 50 on kuvattu dimetyylihomoftalaatista ja 6-bromiveratraldehydistä (Raiford, L.; Perry, R.P. J. Org. Chem. 1942, 7, 354):

10 Metyyli- α -[(2-bromi-4,5-dimetoksifenyyli)metyleenil]- (2-karboksifenyyli)asetatti: sp. 129 - 130 °C; ^1H -NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 8,15 (1H, dd, $J = 7,5, 1,4$ Hz), 7,98 (1H, s), 7,47 - 7,39 (2H, d + t), 7,09 (1H, dd, $J = 7,3, 1,4$ Hz), 6,99 (1H, s), 6,14 (1H, s), 3,83 (3H, s), 3,78
15 (3H, s), 3,21 (3H, s); MS (NH_3 , CI) m/e 440 ($\text{M}+\text{NH}_4$), 423 ($\text{M}+\text{H}$); IR (KBr) 3 400 - 3 300 (br), 1 720, 1 695, 1 510, 1 281, 1 220 cm^{-1} .

Metyyli- α -[(2-bromi-4,5-dimetoksifenyyli)metyleenil]- (2-metoksikarbonyylifenyyli)asetatti: sp. 117 -
20 119 °C; ^1H -NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 8,07 (1H, dd, $J = 7,2, 2,2$ Hz), 7,97 (1H, s), 7,46 - 7,36 (2H, m), 7,08 (1H, dd, $J = 7,1, 2,2$ Hz), 6,99 (1H, s), 6,14 (1H, s), 3,86 (3H, s), 3,83 (3H, s), 3,78 (3H, s), 3,19 (3H, s); MS (NH_3 , CI) m/e 454 ($\text{M}+\text{NH}_4$), 406 ($\text{M}+\text{H}-\text{OMe}$); IR (KBr) 1 725, 1 712,
25 1 510, 1 440, 1 282, 1 250, 1 220, 1 169 cm^{-1} .

1,10-di(metoksikarbonyyli)-6,7-dimetoksifenantreeni: sp. 192 - 193 °C; ^1H -NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 8,70 (1H, d, $J = 8,8$ Hz), 8,28 (1H, s), 8,01 (1H, d, $J = 7,3$ Hz), 7,96 (1H, s), 7,69 (1H, t, $J = 7,3$ Hz), 7,30 (1H, s), 4,14
30 (3H, s), 4,05 (3H, s), 3,93 (3H, s); MS (CH_4 , CI) m/e 355 ($\text{M}+\text{H}$), 323 ($\text{M}+\text{H}-\text{MeOH}$).

6,7-dimetoksifenantreeni-1,10-dikarboksyylihappoanhydridi: sp. >324 °C; ^1H -NMR (300 MHz, TFA-d) δ 9,10 (2H, s + d, $J = 7,7$ Hz), 8,72 (1H, d, $J = 7,3$ Hz), 8,25 (1H, s),
35 8,00 (1H, t, $J = 7,7$ Hz), 7,67 (1H, s), 4,25 (3H, s),

4,18 (3H, s); MS (NH₃, CI) m/e 309 (M+H), 326 (M+NH₄); IR (KBr) 1 761, 1 720, 1 601, 1 525, 1 511, 1 275, 1 265, 1 217, 1 004, 780 cm⁻¹.

Osa B: 4-[3-(6,7-dimetoksifenantreeni-1,10-dikarboksi-imido)propyyliamino]-1-(6,7-dimetoksifenantreeni-1,10-dikarboksi-imido)butaanin hydrometaanisulfonaatti

6,7-dimetoksifenantreeni-1,10-dikarboksyylihapoanhydridi kondensoitiin spermidiinin kanssa ja vapaa emäs muutettiin suoraan monometaanisulfonaattisuolaksi (59 %):
 10 sp. 254 - 257 °C; ¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 9,27 (2H, d), 8,90 (2H, s), 8,47 (2H, d), 8,31 (2H, s), 7,95 (2H, t), 7,88 (2H, s), 4,20 - 4,12 (4H, m), 4,11 (6H, s), 3,98 (6H, s), 3,06 - 2,90 (4H, m), 2,31 (3H, s), 2,08 - 1,95 (2H, m), 1,78 - 1,63 (4H, m); IR (KBr) 3 600 - 3 300 (br),
 15 2 900 - 3 000 (br), 1 695, 1 653, 1 599, 1 512, 1 420, 1 385, 1 342, 1 265, 1 216, 1 166, 781 cm⁻¹.

Esimerkki 56

Osa A: 6-fluorifenantreeni-1,10-dikarboksyylihapoanhydridi

20 Seuraavat yhdisteet valmistettiin kuten esimerkissä 14 on kuvattu dimetyylihomoftalaatista ja 4-fluoribentsaldehydistä:

Metyyli-α-[(4-fluorifenyyli)metyleenil]-(2-karboksifenyyli)asetaat: ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8,23 (1H, m),
 25 7,78 (1H, s), 7,50 (2H, m), 7,13 (1H, m), 6,93 (2H, dd), 6,82 (2H, t), 3,72 (3H, s); MS (CH₄, CI) m/e 269 (M+H-MeOH), 283 (M+H-H₂O), 297 (M+C₂H₅-MeOH), 300, 301 (M+H), 309 (M+C₃H₅-MeOH), 329 (M+C₂H₅).

6-fluorifenantreeni-1,10-dikarboksyylihapoanhydridi: ¹H-NMR (300 MHz, CD₃COCD₃) δ 9,34 (1H, dd), 9,09 (1H, s), 8,76 (1H, dd), 8,67 (1H, dd), 8,54 (1H, dd), 8,15 (1H, dd), 7,76 (1H, td); MS (CH₄, CI) m/e 267 (M+H), 295 (M+C₂H₅), 307 (M+C₃H₅); HRMS, laskettu yhdisteelle C₁₆H₇FO₃: 266,0379. Todettu: 266,0380.

Osa B: 4-[3-(6-fluorifenantreeni-1,10-dikarboksi-imido)propyyliamino]-1-(6-fluorifenantreeni-1,10-dikarboksi-imido)butaanin hydrometaanisulfonaatti

6-fluorifenantreeni-1,10-dikarboksyylihappoanhydridi kondensoitiin spermidiinin kanssa ja vapaa emäs muutettiin suoraan monometaanisulfonaattisuolaksi: sp. 300 - 306 °C (haj.).

Esimerkki 80

Osa A: Nafto[1,2-b]furaani-5,6-dikarboksyylihappoanhydridi

Seuraavat yhdisteet valmistettiin kuten esimerkissä 14 on kuvattu dimetyylihomoftalaatsista ja 3-furaldehydistä:

Metyyli- α -[(3-furyyli)metyleenin]-2-karboksifenyyli)asetaat: $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 8,19 (1H, d), 7,66 (1H, s), 7,58 (1H, t), 7,50 (1H, t), 7,25 (2H, limittäin), 7,11 (1H, s), 5,39 (1H, s), 3,70 (3H, s); MS (CH_4 , CI) m/e 273 (M+H), 301 (M+C₂H₅), 313 (M+C₃H₅).

Nafto[1,2-b]furaani-5,6-dikarboksyylihappoanhydridi: $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 8,95 (1H, s), 8,76 (1H, d), 8,66 (1H, d), 7,98 (1H, d), 7,93 (1H, t), 7,16 (1H, d); MS (CH_4 , CI) m/e 239 (M+H), 267 (M+C₂H₅), 279 (M+C₃H₅); HRMS, laskettu yhdisteelle C₁₄H₆O₄: 238,0266. Todettu: 238,0263.

Osa B: 4-[3-(nafto[1,2-b]furaani-5,6-dikarboksi-imido)propyyliamino]-1-(nafto[1,2-b]furaani-5,6-dikarboksi-imido)butaanin hydrometaanisulfonaatti

Nafto[1,2-b]furaani-5,6-dikarboksyylihappoanhydridi kondensoitiin spermidiinin kanssa ja vapaa emäs muutettiin suoraan monometaanisulfonaattisuolaksi: sp. 273 - 276 °C (haj.).

Esimerkki 81

Osa A: 2-metyyli-1H-naft[1,2-d]imidatsoli-5,6-dikarboksyylihappoanhydridi

Väkevää vetykloridihappoa (16,9 ml, 204 mmol) lisättiin tipoittain suspensioon, jonka muodostivat 3-nit-

ro-4-asetamido-1,8-naftaliinihappoanhydridi (Jones, L.A.; Kim, H.K.; Watson, R. J. Chem. Soc. C 1971, 3891; Mosebach, G.; Sachs, F. Chem. Ber. 1911, 44, 2852) (3,9 g, 13,5 mmol) ja tina(II)klorididihydraatti (15,27 g, 67,7 mmol) etanolissa (25 ml), ja saatua oranssia suspensiota kuumennettiin 50 °C:ssa 50 minuuttia. Seos jäädytettiin huoneenlämpötilaan ja kaadettiin veteen (85 ml). Suspendoitunut ruskea kiinteä aine otettiin talteen sintteriin ja pestiin 0,1 M vesipitoisella natriumhydroksidilla (3 x 25 ml) ja vedellä (50 ml). Kuivattua kiinteää ainetta kuumennettiin palautusjäädyttären etikkahapossa (80 ml) 2 tuntia ja kuuma suspensio suodatettiin, jolloin saatiin kyllanruskea kiinteä aine. Tämä aine suspendoitiin veteen (50 ml) ja seos neutraloitiin 0,1 M vesipitoisella natriumhydroksidilla. Suspendoitunut kiinteä aine otettiin talteen, pestiin vedellä (25 ml) ja kuivattiin, jolloin saatiin 2,90 g (85 %) vaaleanoranssia kiinteää ainetta: sp. >300 °C (kirj. sp. 340 - 342 °C: Podrezova, T.N. Khim. Geterotsikl. Soedin. 1973, 566; Chem. Abstr. 1973, 79, 31988p); ¹H-NMR (DMSO-d₆, 300 MHz) δ 2,69 (s, 3H), 7,95 (dd, 1H, J = 8,1, 7,3 Hz), 8,46 (dd, 1H, J = 7,3, 1,1 Hz), 8,51 (s, 1H), 8,85 (dd, 1H, J = 8,0, 1,1 Hz); MS (CI, CH₄) m/e (%) 253 (M+H⁺, 100).

Osa B: 4-[3-(2-metyyli-1H-naft[1,2-d]imidatsoli-5,6-dikarboksi-imido)propyyliamino]-1-(2-metyyli-1H-naft[1,2-d]imidatsoli-5,6-dikarboksi-imido)butaanin trihydrometaanisulfonaatti

2-metyyli-1H-naft[1,2-d]imidatsoli-5,6-dikarboksyylihappoanhydridi kondensoitiin spermidiinin kanssa, jolloin saatiin vapaa emäs, joka muutettiin suoraan trimetaanisulfonaattisuolaksi käsittelemällä metaanisulfonihapolla (3,2 ekvivalenttia) (28 %): sp. 260 - 261 °C (haj.); ¹H-NMR (DMSO-d₆, 300 MHz) δ 1,62 - 1,80 (br m, 4H), 1,98 - 2,10 (br m, 2H), 2,37 (s, 9H), 2,74 (s, 6H), 2,92 - 3,09 (br m, 4H), 4,08 - 4,20 (br m, 4H), 7,98 (t, 2H, J = 7,7 Hz),

8,24 - 8,38 (br m, 2H), 8,50 (d, 2H, $J = 6,9$ Hz), 8,58 (s, 2H), 8,83 (d, 2H, $J = 8,1$ Hz), 12,5 (hyvin leveä, 2H); MS (CI, NH_3) m/e (%) 614 ($\text{M}+\text{H}^+$, vapaa emäs, 17), 361 (8), 323 (30), 309 (30), 284 (24), 267 (50), 252 (100).

5 **Esimerkki 82**

Osa A: 3-asetamido-4-bromi-1,8-naftaliinihappoanhydridi

Bromia (0,11 ml, 2,20 mmol) lisättiin tipoittein suspensioon, jota sekoitettiin ja jonka muodosti 3-asetamido-1,8-naftaliinihappoanhydridi (Middleton, R.W.; Par-
 10 rick, J.; Clarke, E.D.; Wardman, P. J. Heterocyclic Chem. 1986, 23, 849) (255 mg, 1,00 mmol) jääetikassa (60 ml). Reaktioseosta kuumennettiin palautusjäähdyttään 4 tuntia, sitten annettiin jäähtyä huoneenlämpötilaan. Lisättiin
 15 etikkahappoanhydridiä (5,0 ml, 53 mmol) ja jääetikkaa (5 ml). Seosta kuumennettiin palautusjäähdyttään vielä 2 tuntia, sitten annettiin jäähtyä huoneenlämpötilaan. Saostunut kiinteä aine otettiin talteen imusuodatuksella ja pestiin peräkkäin jääetikalla ja heksaaneilla, jolloin
 20 saatiin 110 mg (33 %) kiinteää ainetta: sp. 286 - 288 °C; IR (KBr) 3 402, 3 090, 1 776, 1 737, 1 696, 1 620, 1 595, 1 573, 1 504, 1 448, 1 413, 1 389, 1 275, 1 148, 1 015, 784 cm^{-1} ; ^1H -NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 10,16 (br s, 1H), 8,69 (s, 1H), 8,65 (d, 1H, $J = 8,4$ Hz), 8,54 (d, 1H, $J = 7,7$
 25 Hz), 8,02 (dd, 1H, $J = 8,4, 7,7$ Hz), 2,22 (s, 3H); MS (CI) m/e 334 ($\text{M}+\text{H}$), 254 (emäs).

Osa B: 2-metyylinafto[2,1-d]tiatsoli-5,6-dikarboksyylilihappoanhydridi

Lawessonin reagenssia (0,78 g, 1,92 mmol) lisättiin
 30 yhtenä eränä suspensioon, jota sekoitettiin ja jonka muodosti 3-asetamido-4-bromi-1,8-naftaliinihappoanhydridi (1,00 g, 2,99 mmol) tolueenissa (30 ml). Reaktioseosta kuumennettiin palautusjäähdyttään 2,5 tuntia, jona aikana lisättiin vielä Lawessonin reagenssia (0,12 g, 0,29 mmol).
 35 Seosta kuumennettiin palautusjäähdyttään 1 tunti, annet-

tiin jäähtyä huoneenlämpötilaan ja puhdistettiin välittömästi käyttäen flash-kromatografiaa (eluointi 9:1-suhteisella CH_2Cl_2 :n ja MeOH :n seoksella), jolloin saatiin 270 mg (34 %) kiinteää tuotetta: sp. 289 - 292 °C; IR (KBr) 3 073, 2 930, 1 780, 1 737, 1 596, 1 412, 1 302, 1 262, 1 195, 1 166, 1 149, 1 074, 1 050, 1 022, 780 cm^{-1} ; ^1H -NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8,89 (s, 1H), 8,68 (d, 1H, $J = 8,4$ Hz), 8,56 (d, 1H, $J = 7,3$ Hz), 8,02 (dd, 1H, $J = 8,4, 7,3$ Hz), 2,99 (s, 3H); MS (CI) m/e 287 ($\text{M}+\text{NH}_4$, emäs), 270 ($\text{M}+\text{H}$).

Osa C: 4-[3-(2-metyyli-nafto[2,1-d]tiatsoli-5,6-dikarboksi-imido)propyyliamino]-1-(2-metyyli-nafto[2,1-d]tiatsoli-5,6-dikarboksi-imido)butaanin hydrometaanisulfonaatti

2-metyyli-nafto[2,1-d]tiatsoli-5,6-dikarboksyylimahapoanhydridi kondensoitiin spermiidiinin kanssa, jolloin saatiin vapaa emäs (92 %): sp. 275 - 278 °C; IR (KBr) 2 954, 1 695, 1 661, 1 593, 1 434, 1 333, 1 175, 782 cm^{-1} ; ^1H -NMR (300 MHz, $\text{TFA}-d$) δ 9,33 (d, 2H, $J = 11,7$ Hz), 8,99 (m, 2H), 8,70 (d, 2H, $J = 8,5$ Hz), 8,24 (m, 2H), 7,30 (br s, 1H), 4,49 (m, 4H), 3,43 (br s, 10H), 2,45 (m, 2H), 2,12 (m, 4H); MS (CI) m/e 648 ($\text{M}+\text{H}$, emäs). Vapaa emäs muutettiin monometaanisulfonaattisuolaksi (93 %): sp. 318 - 321 °C (haj.); IR (KBr) 2 959, 2 782, 1 698, 1 656, 1 613, 1 591, 1 452, 1 433, 1 333, 1 285, 1 208, 1 193, 1 058, 783 cm^{-1} ; ^1H -NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8,79 (s, 2H), 8,52 (m, 4H), 8,26 (br s, 2H), 7,95 (m, 2H), 4,13 (m, 4H), 3,04 (m, 4H), 2,97 (s, 6H), 2,29 (s, 3H), 2,02 (m, 2H), 1,73 (m, 4H); MS (CI) m/e 648 ($\text{M}+\text{H}$, emäs).

Esimerkki 83

(R,R)-1,2-bis-[2-(2-metyyli-nafto[2,1-d]tiatsoli-5,6-dikarboksi-imido)propyyliamino]etaanin dihydrometaanisulfonaatti

2-metyyli-nafto[2,1-d]tiatsoli-5,6-dikarboksyylimahapoanhydridi kondensoitiin (R,R)-1,2-bis-(2-aminopropyyli-

amino)etaanin (US-patenttihakemus 92/02 134) kanssa, jolloin saatiin vapaa emäs (50 %): sp. 238 - 241 °C; IR (KBr) 2 970, 2 931, 1 697, 1 661, 1 615, 1 591, 1 452, 1 421, 1 329, 1 284, 1 237, 1 197, 1 173, 1 078, 782, 750 cm⁻¹;
 5 ¹H-NMR (300 MHz, TFA-d) δ 9,23 (s, 2H), 8,88 (d, 2H, J = 7,7 Hz), 8,64 (d, 2H, J = 8,1 Hz), 8,20 (dd, 2H, J = 8,1, 7,7 Hz), 5,84 (m, 2H), 4,43 (dd, 2H, J = 13,6, 10,2 Hz), 3,88 (m, 4H), 3,60 (m, 2H), 3,41 (s, 6H), 1,76 (d, 6H, J = 7,3 Hz); MS (CI) m/e 677 (M+H), 308 (emäs). Vapaa emäs
 10 muutettiin dimetaanisulfonaattisuolaksi (35 %): sp. >215 °C (haj.); IR (KBr) 2 934, 2 729, 1 702, 1 661, 1 616, 1 591, 1 452, 1 421, 1 382, 1 329, 1 285, 1 195, 1 058, 784 cm⁻¹; ¹H-NMR (300 MHz, TFA-d) δ 9,24 (s, 2H), 8,88 (d, 2H, J = 7,7 Hz), 8,66 (d, 2H, J = 8,4 Hz), 8,19
 15 (dd, 2H, J = 8,4, 7,7 Hz), 5,83 (m, 2H), 4,39 (m, 2H), 3,90 (m, 4H), 3,41 (s, 6H), 2,91 (s, 6H), 1,75 (d, 6H, J = 6,9 Hz); MS (CI) m/e 677 (M+H), 245 (emäs).

Esimerkki 90

Osa A: Nafto[2,1-b]furaani-5,6-dikarboksyylihappo-
 20 anhydridi

Seuraavat yhdisteet valmistettiin kuten esimerkissä 14 on kuvattu dimetyylihomoftalaatista ja 2-furaldehydistä:

Metyyli-α-[(2-furyyli)metyleeni]-(2-karboksifenyyli)asetatti: ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8,20 (1H, d), 7,65 (1H, s), 7,60 (1H, t), 7,51 (1H, t), 7,29 (2H, m), 6,24 (1H, m), 5,74 (1H, d), 3,74 (1H, d), 3,74 (3H, s).

Nafto[2,1-b]furaani-5,6-dikarboksyylihappoanhydridi: ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8,84 (1H, s), 8,65 (1H, d), 8,59 (1H, d), 8,10 (1H, d), 7,91 (1H, t), 7,45 (1H, d); MS (CH₄, CI) m/e 239 (M+H), 267 (M+C₂H₅), 279 (M+C₃H₅); HRMS, laskettu yhdisteelle C₁₄H₆O₄: 238,0266. Todettu: 238,0261.

Osa B: 4-[3-(nafto[2,1-b]furaani-5,6-dikarboksi-imido)propyyliamino]-1-(nafto[2,1-b]furaani-5,6-dikarboksi-imido)butaanin hydrometaanisulfonaatti

Nafto[2,1-b]furaani-5,6-dikarboksylihappoanhydridi kondensoitiin spermidiinin kanssa ja vapaa emäs muutettiin suoraan monometaanisulfonaattisuolaksi: sp. 160 - 165 °C.

Esimerkki 100

4-[3-(7,12-dihydro-7,12-dioksobents[a]antraseeni-4,5-dikarboksi-imido)propyyliamino]-1-(7,12-dihydro-7,12-dioksobents[a]antraseeni-4,5-dikarboksi-imido)butaanin hydrometaanisulfonaatti

7,12-dihydro-7,12-dioksobents[a]antraseeni-4,5-dikarboksylihappoanhydridi, 33 (Kasai, T.; Ando, H.; Tsuruoka, S. Kogyo Kagaku Zasshi 1968, 71, 1871, Chem. Abstr. 1969, 70, 77657x; Akiyoshi, S.; Tsuge, O. Kogyo Kagaku Zasshi 1956, 56, 455, Chem. Abstr. 1958, 52, 3754b; Peters, A.T.; Rowe, F.M. J. Soc. Dyers Colour. 1943, 59, 52), kondensoitiin spermidiinin kanssa, jolloin saatiin vapaa emäs (25 %): sp. 257 - 259 °C; MS m/e 766 (M+H⁺); ¹H-NMR (TFA-d, 300 MHz) δ 2,35 (br m, 4H), 2,70 (br m, 2H), 3,70 (br m, 4H), 4,50 - 4,65 (m, 4H), 8,00 - 8,20 (m, 4H), 8,21 (m, 2H), 8,39 - 8,60 (m, 4H), 8,91 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 9,52 (s, 1H), 9,54 (s, 1H), 10,00 (d, J = 9,0 Hz, 2H). Vapaa emäs muutettiin monometaanisulfonaattisuolaksi (81 %): sp. 266 - 268 °C; MS m/e 766 (M+H⁺); ¹H-NMR (TFA-d, 300 MHz) δ 2,35 (br m, 4H), 2,70 (br m, 2H), 3,28 (s, 3H), 3,70 (br m, 4H), 4,50 - 4,65 (m, 4H), 8,00 - 8,20 (m, 4H), 8,21 (m, 2H), 8,39 - 8,60 (m, 4H), 8,91 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 9,52 (s, 1H), 9,54 (s, 1H), 10,0 (d, J = 9,0 Hz, 2H).

Esimerkki 101

(R,R)-1,2-bis-[2-(7,12-dihydro-7,12-dioksobents[a]antraseeni-4,5-dikarboksi-imido)propyyliamino]etaanin dihydrometaanisulfonaatti

7,12-dihydro-7,12-dioksobents[a]antraseeni-4,5-dikarboksylihappoanhydridi kondensoitiin (R,R)-1,2-bis-(2-

- aminopropyyliamino)etaanin (US-patenttihakemus 92/092 134) kanssa. Raakatuote puhdistettiin flash-kromatografialla silikageelillä käyttäen 5-%:ista metanolia dikloorimetaanissa lisäten 25-%:iseksi metanoliksi dikloorimetaanissa (20 %): so. >300 °C; $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6 , 300 MHz) δ 1,60 (d, $J = 6,6$ Hz, 6H), 3,31 (m, 4H), 3,45 (br m, 2H), 3,90 (m, 2H), 5,52 (m, 2H), 8,00 (m, 4H), 8,14 (t, $J = 7,4$ Hz, 2H), 8,25 (m, 4H), 8,66 (d, $J = 7,2$ Hz, 2H), 9,11 (s, 2H), 9,89 (d, $J = 7,5$ Hz, 2H); $[\alpha]_D^{25} -16,35^\circ$ ($c = 0,104$ g/dl, DMSO).
- 10 Vapaa emäs muutettiin dimetaanisulfonaattisuolaksi (60 %): sp. 208 - 210 °C; MS m/e 795 ($\text{M}+\text{H}^+$); $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6 , 300 MHz) δ 1,60 (d, $J = 6,6$ Hz, 6H), 2,28 (s, 6H), 3,31 (m, 4H), 3,45 (br m, 2H), 3,90 (m, 2H), 5,52 (m, 2H), 8,00 (m, 4H), 8,14 (t, $J = 7,4$ Hz, 2H), 8,25 (m, 4H), 8,66 (d, $J = 7,2$ Hz, 2H), 9,11 (s, 2H), 9,89 (d, $J = 7,5$ Hz, 2H); $[\alpha]_D^{25} -35,28^\circ$ ($c = 0,326$ g/dl, DMSO).
- 15

Esimerkki 110

- (R,R)-1-[2-(5-atsafenantreeni-1,10-dikarboksi-imido)propyyliamino]-2-[2-(3-nitronaftaleeni-1,8-dikarboksi-imido)proyyliamino]etaanin dihydrometaanisulfonaatti
- 20 3-nitro-1,8-naftaliinihappoanhydridiä (Anselm, F.; Zuckmayer, F. Chem. Ber. 1899, 32, 3283) (75 mg, 0,31 mmol) ja 5-atsafenantreeni-1,10-dikarboksylihappoanhydridiä (77 mg, 0,31 mmol) lisättiin samanaikaisesti liuokseen, jonka muodosti (R,R)-1,2-bis-(2-aminopropyyliamino)-etaani (US-patenttihakemus 92/02 134) (54 mg, 0,31 mmol) 3 ml:ssa THF:a. Seosta kuumennettiin palautusjäähdyttämällä ylös ja tumma suspensio jäähdytettiin huoneenlämpötilaan. Liuotin poistettiin alipaineessa ja jäännös kromatografoitiin silikageelillä. Eluoitiin 5-%:isella metanolilla dikloorimetaanissa, jolloin saatiin 29 mg (15 %) vapaa-
- 25 ta emästä: $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 9,42 (d, 1H), 9,13 (m, 2H), 8,98 (d, 1H), 8,78 (s, 1H), 8,60 (dd, 2H), 8,40 (dd, 1H), 8,28 (d, 1H), 7,83 (m, 2H), 7,65 (dd, 1H), 5,22 (m, 2H), 3,41 (m, 2H), 2,92 (m, 2H), 2,77 (m, 4H), 1,90 (br s,
- 30
- 35

2H), 1,43 (d, 3H), 1,42 (d, 3H); MS (CI, NH₃) m/e 631 (M+H⁺). Vapaa emäs muutettiin dimetaanisulfonaattisuolaksi käsittelemällä metaanisulfonihapolla (6,0 µl, 0,09 mmol) dikloorimetaanissa (2 ml). Kun oli sekoitettu yön yli, reaktioseos väkevöitiin alipaineessa, jolloin saatiin 35 mg suolaa: sp. 167 - 172 °C (haj.).

Esimerkki 111

Osa A: 4-(3-aminopropyliamino)-1-(3-nitronaftaleeni-1,8-dikarboksi-imido)butaanin dihydrometaanisulfonaatti

Formaliinia (3,4 ml, 45,0 mmol) lisättiin liuokseen, jonka muodosti spermidiini (6,53 g, 45,0 mmol) etanolissa (50 ml) ja saatua seosta sekoitettiin huoneenlämpötilassa 13 tuntia (McManis, J.S.; Ganem, B. J. Org. Chem. 1980, 45, 2042). Tämä seos laimennettiin etanolilla (100 ml) ja lisättiin 3-nitro-1,8-naftaliinihappoanhydridiä (10,94 g, 45,0 mmol). Ruskeaa seosta kuumennettiin palautusjäähdyttään 4 tuntia, jäähdytettiin jonkin verran ja lisättiin metaanisulfonihappoa (7,3 ml, 112,5 mmol) ja vettä (10 ml). Tätä seosta kuumennettiin palautusjäähdyttään 14 tuntia, suodatettiin kuumana ja suodoksen annettiin jäähtyä huoneenlämpötilaan. Saostunut kiinteä aine otettiin talteen sintteriin, pestiin etanolilla (2 x 20 ml) ja kuivattiin. Tätä oranssia kiinteää ainetta kuumennettiin palautusjäähdyttään etanolissa (150 ml) 30 minuuttia ja kuuma suspensio suodatettiin. Vaaleanruskea kiinteä aine pestiin kuumalla etanolilla (50 ml) ja kuivattiin, jolloin saatiin 10,09 g (39 %) tuotetta: sp. 143 - 147 °C; ¹H-NMR (DMSO-d₆, 300 MHz) δ 1,65 - 1,80 (br m, 4H), 1,88 (pentetti, 2H, J = 7,0 Hz), 2,35 (s, 6H), 2,84 - 3,06 (br m, 6H), 4,13 (t, 2H, J = 6,2 Hz), 7,0 - 7,85 (br m, 3H), 8,10 (dd, 1H, J = 8,1, 7,7 Hz), 8,31 - 8,45 (br m, 2H), 8,72 (dd, 1H, J = 7,3, 1,1 Hz), 8,83 (dd, 1H, J = 8,1, 0,8 Hz), 8,99 (d, 1H, J = 2,2 Hz), 9,54 (d, 1H, J = 2,2 Hz); MS (CI, NH₃) m/e (%) 371 (M+H⁺, vapaa emäs, 65), 341 (100), 284 (18).

Osa B: 4-[3-(3-nitro-5-atsafenantreeni-1,10-dikarboksi-imido)propyyliamino]-1-(3-nitronaftaleeni-1,8-dikarboksi-imido)butaanin hydrometaanisulfonaatti

Trietyyliamiinia (0,42 ml, 3,0 mmol) lisättiin suspensioon, jonka muodostivat osan A monoimidi (1,12 g, 2,0 mmol) ja 3-nitro-5-atsafenantreeni-1,10-dikarboksyylihap-
 poanhydridi (0,59 g, 2,0 mmol) etanolissa (20 ml). Saatua suspensiota kuumennettiin palautusjäähdyttään 15 tuntia, jäähdytettiin ja lisättiin metaanisulfonihappoa (0,19 ml, 3,0 mmol). Seosta kuumennettiin palautusjäähdyttään 8 tun-
 tia ja suodatettiin kuumana. Kiinteä aine pestiin etanolilla (10 ml) ja kuivattiin. Raakatuotesuolaa kuumennettiin palautusjäähdyttään etanolissa (25 ml) 7,5 tuntia ja suodatettiin kuumana. Kiinteä aine pestiin etanolilla (10 ml) ja kuivattiin, jolloin saatiin 1,07 g (72 %) bis-
 imidisuolaa: sp. 210 - 212 °C; ¹H-NMR (DMSO-d₆, 300 MHz) δ 1,65 - 1,81 (m, 4H), 2,02 - 2,12 (m, 2H), 2,32 (s, 3H), 2,94 - 3,15 (m, 4H), 4,12 (br t, 2H, J = 7,5 Hz), 4,20 (br t, 2H, J = 7,5 Hz), 8,04 (dd, 1H, J = 8,4, 4,8 Hz), 8,08 (dd, 1H, epäselvä, J = 8,0 Hz), 8,29 - 8,40 (br m, 1H), 8,70 (d, 1H, J = 7,4 Hz), 8,81 (d, 1H, J = 8,4 Hz), 8,95 - 9,00 (m, 2H), 9,14 (d, 1H, J = 2,2 Hz), 9,29 (s, 1H), 9,36 (dd, 1H, J = 4,4, 1,4 Hz), 9,52 (d, 1H, J = 2,2 Hz), 10,16 (d, 1H, J = 2,2 Hz); MS (CI, NH₃) m/e (%) 647 (M+H⁺, vapaa emäs, 100), 618 (6), 352 (26), 351 (29).

Esimerkki 112

4-[3-(3-amino-5-atsafenantreeni-1,10-dikarboksi-imido)propyyliamino]-1-(3-nitronaftaleeni-1,8-dikarboksi-imido)butaanin dihydrometaanisulfonaatti

Kuten esimerkissä 111, 3-amino-5-atsafenantreeni-1,10-dikarboksyylihapoanhydridin vetykloridi kondensoitiin monoimidin kanssa, paitsi että käytettiin 2,5 ekvivalenttia trietyyliamiinia ja 3 ekvivalenttia metaanisulfonihappoa, jolloin saatiin bis-imidin dimetaanisulfonaattisuola (69 %): sp. 247 - 252 °C (haj.); ¹H-NMR (DMSO-d₆,

300 MHz) δ 1,58 - 1,76 (br m, 4H), 1,94 - 2,06 (br m, 2H), 2,30 (s, 6H), 2,89 - 3,08 (br m, 4H), 4,04 - 4,15 (m, 4H), 7,76 (dd, 1H, J = 8,1, 4,4 Hz), 7,97 (d, 1H, J = 2,2 Hz), 8,05 (dd, 1H, J = 8,1, 7,7 Hz), 8,22 - 8,32 (br m, 2H), 8,54 (d, 1H, J = 2,2 Hz), 8,56 (s, 1H), 8,64 - 8,70 (m, 2H), 8,78 (d, 1H, J = 8,4 Hz), 8,94 (d, 1H, J = 2,6 Hz), 9,08 (dd, 1H, J = 4,4, 1,8 Hz), 9,49 (d, 1H, J = 2,6 Hz); MS (CI, NH_3) m/e (%) 647 (7), 617 ($\text{M}+\text{H}^+$, vapaa emäs, 100), 587 (20), 352 (12), 321 (13), 264 (28).

10 Esimerkki 113

(R,R)-1-[2-(7-atsafenantreeni-1,10-dikarboksi-imido)propyyliamino]-2-[2-(3-nitronaftaleeni-1,8-dikarboksi-imido)propyyliamino]etaanin dihydrometaanisulfonaatti

Kuten esimerkissä 110, 3-nitro-1,8-naftaliinihappoanhydridi ja 7-atsafenantreeni-1,10-dikarboksyylihappoanhydridi kondensoitiin (R,R)-1,2-bis-(2-aminopropyyliamino)etaanin (US-patenttihakemus 92/02 134) kanssa, jolloin saatiin vapaa emäs (14 %): ^1H -NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 9,45 (s, 1H), 9,29 (d, 1H), 9,02 (d, 1H), 8,93 (m, 3H), 8,67 (d, 2H), 8,41 (d, 1H), 8,33 (d, 1H), 7,92 (t, 1H), 7,87 (t, 1H), 5,25 (m, 2H), 3,42 (m, 2H), 2,93 (m, 2H), 2,75 (m, 4H), 1,98 (br s, 2H), 1,47 (d, 3H), 1,42 (d, 3H). Vapaa emäs muutettiin dimetaanisulfonaattisuolaksi (78 %): sp. 193 - 205 °C (haj.); MS (CI, NH_3) m/e 631 ($\text{M}+\text{H}^+$, vapaa emäs).

Esimerkki 114

4-[3-(8-atsafenantreeni-1,10-dikarboksi-imido)propyyliamino]-1-(3-nitronaftaleeni-1,8-dikarboksi-imido)butaanihydrometaanisulfonaatti

Kuten esimerkissä 121, 8-atsafenantreeni-1,10-dikarboksyylihappoanhydridi kondensoitiin monoimidin kanssa, jolloin saatiin bis-imidin monometaanisulfonaattisuola (53 %), joka sisälsi pienen määrän symmetristä bis-imidiä: sp. 255 - 258 °C (haj.); ^1H -NMR ($\text{DMSO}-d_6$, 300 MHz) δ 1,61 - 1,80 (br m, 4H), 2,01 - 2,12 (m, 2H), 2,32 (s,

3H), 2,92 - 3,12 (br m, 4H), 4,06 - 4,21 (m, 4H), 7,97 (dd, 1H, J = 8,4, 4,4 Hz), 8,03 - 8,14 (m, 2H), 8,25 - 8,38 (br m, 2H), 8,60 (d, 1H, J = 7,3 Hz), 8,69 (d, 1H, J = 7,3 Hz), 8,80 (d, 1H, J = 8,1 Hz), 8,86 (s, 1H), 8,96 (d, 1H, J = 2,2 Hz), 9,19 (d, 1H, J = 3,7 Hz), 9,34 (d, 1H, J = 8,0 Hz), 9,44 (d, 1H, J = 8,1 Hz), 9,50 (d, 1H, J = 2,2 Hz); MS (CI, NH₃) m/e (%) 608 (10), 602 (M+H⁺, vapaa emäs, 100), 572 (7), 313 (6), 306 (14).

Esimerkki 115

10 4-[3-(3-nitro-8-atsafenantreeni-1,10-dikarboksi-imido)propyyliamino]-1-(3-nitronaftaleeni-1,8-dikarboksi-imido)butaanin hydrometaanisulfonaatti

Kuten esimerkissä 111, 3-nitro-8-atsafenantreeni-1,10-dikarboksyylihappoanhydridi kondensoitiin monoimidin kanssa, jolloin saatiin bis-imidin monometaanisulfonaattisuola (71 %), joka sisälsi pienen määrän symmetristä bis-imidiä: sp. 219 - 223 °C (haj.); ¹H-NMR (DMSO-d₆, 300 MHz) δ 1,61 - 1,82 (br m, 4H), 2,02 - 2,14 (br m, 2H), 2,32 (s, 3H), 2,95 - 3,15 (br m, 4H), 4,08 - 4,25 (br m, 4H), 8,00 - 8,11 (m, 2H), 8,32 - 8,45 (br m, 1H), 8,70 (d, 1H, J = 7,7 Hz), 8,80 (d, 1H, J = 8,1 Hz), 8,97 (d, 1H, J = 2,2 Hz), 9,01 (s, 1H), 9,11 (d, 1H, J = 1,8 Hz), 9,28 (d, 1H, J = 4,4 Hz), 9,52 (d, 1H, J = 2,2 Hz), 9,70 (d, 1H, J = 7,7 Hz), 10,09 (d, 1H, J = 1,8 Hz); MS (CI, NH₃) m/e (%) 698 (12), 647 (M+H⁺, vapaa emäs, 100), 617 (34), 352 (50), 311 (23), 294 (28), 264 (13).

Esimerkki 116

30 (R,R)-1-[2-(3-nitro-8-atsafenantreeni-1,10-dikarboksi-imido)propyyliamino]-2-[2-(3-nitronaftaleeni-1,8-dikarboksi-imido)propyyliamino]etaanin dihydrometaanisulfonaatti

3-nitro-8-atsafenantreeni-1,10-dikarboksyylihappoanhydridi kondensoitiin (R,R)-1-[2-aminopropyyliamino]-2-[2-(3-nitronaftaleeni-1,8-dikarboksi-imido)propyyliamino]-etaanin (US-patenttihakemus 07/919 227) kanssa. Kiinteä

raakatuote kromatografoitiin silikageelillä käyttäen gradienttiliuotinsysteemiä aloittaen 2-%:isella metanolilla dikloorimetaanissa ja lopettaen 10-%:iseen metanoliin dikloorimetaanissa, jolloin saatiin vapaa emäs (9 %). Vapaa emäs muutettiin suoraan dimetaanisulfonaattisuolaksi (33 %): sp. 185 - 186 °C; ¹H-NMR (DMSO-d₆, 300 MHz) δ 10,11 (s, 1H), 9,73 (d, 1H), 9,53 (s, 1H), 9,28 (d, 1H), 9,11 (s, 1H), 9,02 (s, 1H), 8,96 (d, 1H), 8,81 (d, 1H), 8,69 (d, 1H), 8,08 (m, 2H), 5,47 (m, 2H), 3,93 - 3,28 (m, 8H), 2,25 (s, 6H), 1,59 (m, 6H); MS (CI, NH₃) m/e 676 (M+H⁺, vapaa emäs).

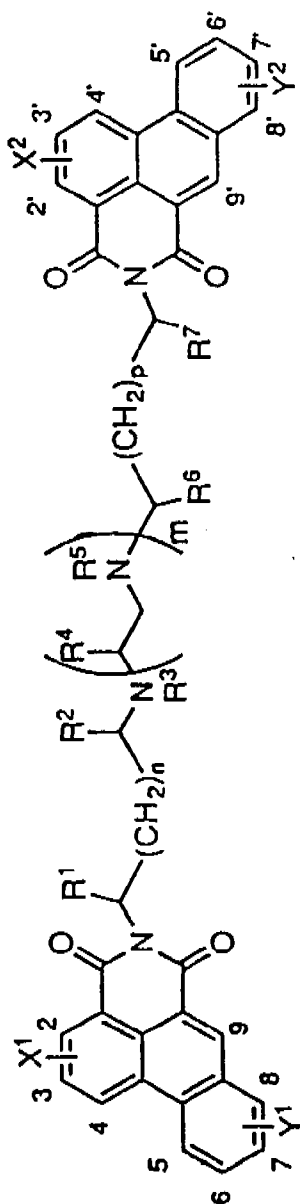
Esimerkki 140

4-[3-(2-metyyli-1H-naft[1,2-d]imidatsoli-5,6-dikarboksi-imido)propyyliamino]-1-(3-nitronaftaleeni-1,8-dikarboksi-imido)butaanin dihydrometaanisulfonaatti

Kuten esimerkissä 111, 2-metyyli-1H-naft[1,2-d]imidatsoli-5,6-dikarboksyylihappoanhydridi kondensoitiin monoimidin kanssa, paitsi että käytettiin 2 ekvivalenttia metaanisulfonihappoa, jolloin saatiin bis-imidin dimetaanisulfonaattisuola (63 %), joka sisälsi pienen määrän symmetristä bis-imidiä: sp. 232 - 234 °C (haj.); ¹H-NMR (DMSO-d₆, 300 MHz) δ 1,59 - 1,75 (br m, 4H), 1,95 - 2,05 (br m, 2H), 2,30 (s, 6H), 2,68 (s, 3H), 2,89 - 3,05 (br m, 4H), 4,07 (br t, 2H, J = 7,5 Hz), 4,12 (br t, 2H, J = 6,0 Hz), 7,93 (dd, 1H, J = 8,1, 7,7 Hz), 8,04 (dd, 1H, J = 8,1, 7,6 Hz), 8,21 - 8,32 (br m, 1H), 8,46 (dd, 1H, J = 7,3, 0,7 Hz), 8,54 (s, 1H), 8,66 (dd, 1H, J = 7,7, 0,7 Hz), 8,74 - 8,82 (m, 2H), 8,92 (d, 1H, J = 2,6 Hz), 9,48 (d, 1H, J = 2,2 Hz); MS (CI, NH₃), m/e (%) 605 (M+H⁺, vapaa emäs, 44), 596 (20), 352 (29), 314 (100), 309 (58), 285 (30), 252 (28).

Taulukoissa 1 - 8 esitetään tämän keksinnön mukaiset yhdisteet, joista on esitetty tässä esimerkit tai jotka voidaan valmistaa käyttäen tässä esitettyjä menetelmiä.

Taulukko I. Atsafenantreeniyhdisteet.



Esim.	N-asetat	X ¹	Y ¹	X ²	Y ²	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	R ⁶	R ⁷	n	m	p	sp.
1	5	5'	H	H	H	H	H	H	-	-	H	H	2	0	1	252-257
2	5	5'	3-NO ₂	H	3'-NO ₂	H	H	H	-	-	H	H	0	0	0	272-275
3	5	5'	3-NO ₂	H	3'-NO ₂	H	H	H	-	-	H	H	0	0	1	263-265
4	5	5'	3-NO ₂	H	3'-NO ₂	H	H	H	-	-	H	H	1	0	1	285-286
5	5	5'	3-NO ₂	H	3'-NO ₂	H	H	H	-	-	H	H	2	0	1	298-301
6	5	5'	3-NO ₂	H	3'-NO ₂	H	H	H	H	H	H	H	0	1	0	284, 5-287
7	5	5'	3-NO ₂	H	3'-NO ₂	(S)-Me	H	H	H	H	H	(S)-Me	0	1	0	220-222
8	5	5'	3-NO ₂	H	3'-NO ₂	(R)-Me	H	H	H	H	H	(R)-Me	0	1	0	211-215
9	5	5'	3-NH ₂	H	3'-NH ₂	H	H	H	-	-	H	H	2	0	1	285-288
10	5	5'	H	7-Me	H	7'-Me	H	H	-	-	H	H	2	0	1	198-200
11	5	5'	H	7-NO ₂	H	7'-NO ₂	H	H	-	-	H	H	2	0	1	228-230
12	5	5'	3-NO ₂	7-Me	3'-NO ₂	7'-Me	H	H	-	-	H	H	2	0	1	>280
13	5	5'	3-NO ₂	7-Me	3'-NO ₂	7'-Me	(R)-Me	H	H	H	H	(R)-Me	0	1	0	221-223, 5
14	6	6'	H	H	H	H	H	H	-	-	H	H	2	0	1	190-195

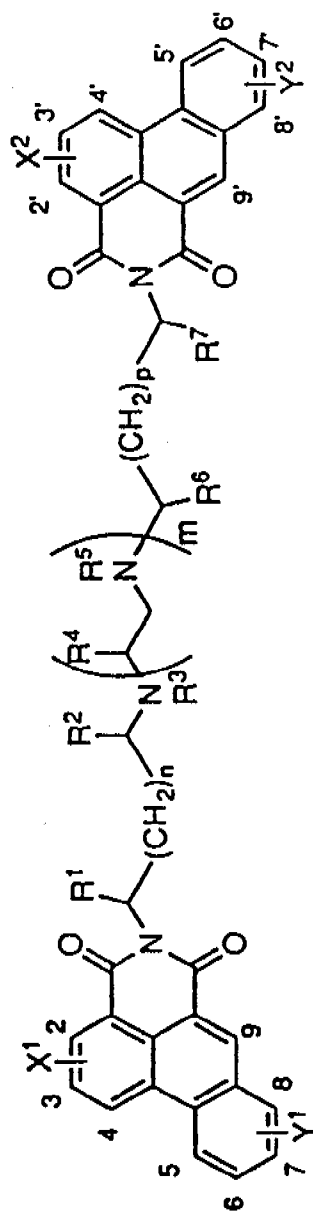
Taulukko I. Atsafenantreeniyhdisteet, jatkoa

Esim. N-asemat	X ¹	Y ¹	X ²	Y ²	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	R ⁶	R ⁷	n	m	p	sp.
15 7	7'	H	H	H	H	H	H	-	-	H	H	2	0	1	265-272
16 7	7' 3-NO ₂	H	3'-NO ₂	H	H	H	H	-	-	H	H	2	0	1	195-200
17 8	8'	H	H	H	H	H	H	-	-	H	H	2	0	1	243-247
18 8	8' 3-NO ₂	H	3'-NO ₂	H	H	H	H	-	-	H	H	2	0	1	212-215
19 8	8' 3-NO ₂	H	3'-NO ₂	H	H	H	H	H	H	H	H	0	1	0	267-270
20 5	5' 3-NO ₂	H	3'-NO ₂	H	H	(S)-Me	H	H	H	(S)-Me	H	0	1	0	>275
21 5	5' 3-NO ₂	H	3'-NO ₂	H	(R)-Me	H	H	(R)-Me	H	H	(R)-Me	0	1	0	245-246
22 5	5' 3-NO ₂	7-Me	3'-NO ₂ 7'-Me	H	H	H	H	-	-	H	H	0	0	1	271-273
23 5	5' 3-NO ₂	7-Me	3'-NO ₂ 7'-Me	H	H	H	H	H	H	H	H	0	1	0	265-267
24 5	5' 3-NO ₂	7-Me	3'-NO ₂ 7'-Me	(R)-Et	H	H	H	H	H	H	(R)-Et	0	1	0	243-244
25 5	5' 3-NO ₂	7-Me	3'-NO ₂ 7'-Me	(R)-Me	H	H	H	(S)-Me	H	H	(R)-Me	0	1	0	246-247
26 5	5' 3-NO ₂	7-Me	3'-NO ₂ 7'-Me	H	(S)-Me	H	H	H	H	(S)-Me	H	0	1	0	250-253
27 5	6' 3-NO ₂	H	H	H	(R)-Me	H	H	H	H	H	(R)-Me	0	1	0	
28 5	7' 3-NO ₂	H	H	(R)-CH ₂ OH	H	H	H	H	H	H	(R)-Me	0	1	0	
29 5	8' 3-NH ₂	H	3'-NO ₂	H	H	(R)-Me	H	(R)-Me	H	(R)-Me	H	0	1	0	
30 5,8 5',8'	H	H	H	H	(R)-Me	H	H	-	-	H	(R)-Me	1	0	1	
31 5,8 5',8' 3-NO ₂	H	3'-NO ₂	H	(S)-CH ₂ -	H	H	H	H	H	H	(S)-CH ₂ -	0	1	0	
				CH ₂ SMe							CH ₂ SMe				
32 5,8 5',8' 3-NO ₂	7-Me	3'-NO ₂	7'-Me	(S)-CH ₂ -	H	H	H	H	H	H	(S)-CH ₂ -	0	1	0	
				NH ₂							NH ₂				
33 6,8 6',8'	H	H	H	(R)-Et	H	H	H	H	H	H	(R)-Me	0	1	0	

Taulukko I. Atsafenantreeniyhdisteet, jatkoa

Esim. N-asetat	X ¹	Y ¹	X ²	Y ²	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	R ⁶	R ⁷	n	m	p	sp.
34	6,8	6',8'3-NO ₂	H	3'-NO ₂	H	(R)-Me	H	H	H	H	(R)-CH ₂ -CH ₂ -Me	0	1	0	
											CH ₂ SMe				
35	5	5' 3-NO ₂	H	H	6'-NH ₂	H	(S)-Me	H	-	(S)-Me	H	1	0	1	
36	8	8' H 7-SO ₂ Me	H	H	7'-SO ₂ Me	H	H	Et	Et	H	H	0	1	0	
37	5	5' H 7-CN	H	H	7'-CN	(S)-Me	H	H	-	H	(S)-Me	0	0	0	
38	5	5' 3-NO ₂	H	H	8'-NH ₂	(R)-CH ₂ -H	H	H	H	H	(R)-Me	0	1	0	
						CH=CH ₂									
39	5	5' 3-NO ₂	H	H	8'-OMe	H	H	H	H	H	(S)-Me	0	1	0	

Taulukko II. Fenantreeniyhdisteet, jatkoa



Esim.	X ¹	Y ¹	X ²	Y ²	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	R ⁶	R ⁷	n	m	p	sp.
40	H	H	H	H	H	H	H	-	-	H	H	2	0	1	
41	H	6-Me	H	6'-Me	H	H	H	-	-	H	H	2	0	1	165-170
42	H	8-Me	H	8'-Me	H	H	H	-	-	H	H	2	0	1	273-275
43	H	9-Me	H	9'-Me	H	H	H	-	-	H	H	2	0	1	271-274
44	H	6-CF ₃	H	6'-CF ₃	H	H	H	-	-	H	H	2	0	1	310-312
45	H	9-CF ₃	H	9'-CF ₃	H	H	H	-	-	H	H	2	0	1	235-237
46	6-Me	9-Me	6'-Me	9'-Me	H	H	H	-	-	H	H	2	0	1	219-222
47	H	6-Et	H	6'-Et	H	H	H	-	-	H	H	2	0	1	197-199
48	H	9-Ph	H	9'-Ph	H	H	H	-	-	H	H	2	0	1	158-161
49	H	6-CN	H	6'-CN	H	H	H	-	-	H	H	2	0	1	>320
50	3-NO ₂	H	3'-NO ₂	H	H	H	H	-	-	H	H	2	0	1	>240
51	H	5-NO ₂	H	5'-NO ₂	H	H	H	-	-	H	H	2	0	1	292
52	H	6-NO ₂	H	6'-NO ₂ (S)-Me	H	H	H	H	H	H	(S)-Me	0	1	0	253-255
53	3-NH ₂	H	3'-NH ₂	H	H	H	H	-	-	H	H	2	0	1	280

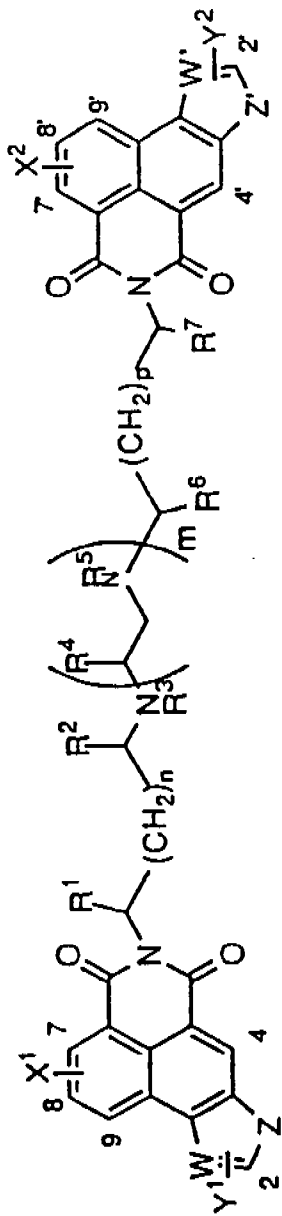
Taulukko II. Fenantreeniyhdisteet, jatkoa

Esim. X ¹	Y ¹	X ²	Y ²	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	R ⁶	R ⁷	n	m	p	sp.
54	H	7-OMe	H	7'-OMe	H	H	-	-	H	H	2	0	1	162-165
55	6-OMe	7-OMe	6'-OMe	7'-OMe	H	H	-	-	H	H	2	0	1	254-257
56	H	6-F	H	6'-F	H	H	-	-	H	H	2	0	1	300-306
57	3-NO ₂	6-CF ₃	3'-NO ₂	6'-CF ₃	H	H	-	-	H	H	0	0	0	
58	3-NO ₂	6-CN	3'-NO ₂	6'-CN	H	H	-	-	H	H	1	0	1	
59	H	8-CN	H	8'-CN	(R)-Me	H	-	-	H	(R)-Me	0	0	0	
60	H	8-CF ₃	H	8'-CF ₃	(S)-CH ₂ -CH ₂ -Me	H	-	-	H	(S)-CH ₂ -CH ₂ -Me	1	0	1	
					CH ₂ SMe					CH ₂ SMe				
61	3-NO ₂	8-CN	3'-NO ₂	8'-CN	(R)-CH ₂ -CH ₂ -Me	H	H	H	H	(R)-CH ₂ -CH ₂ -Me	0	1	0	
					CH ₂ NH ₂					CH ₂ NH ₂				
62	3-NO ₂	8-CF ₃	3'-NO ₂	8'-CF ₃	(S)-Et	H	H	H	H	(S)-Et	0	1	0	
63	3-NO ₂	6-NO ₂	3'-NO ₂	6'-NO ₂	(R)-Me	H	-	-	H	(R)-CH ₂ -CH ₂ -Me	0	0	0	
										NH ₂				
64	H	8-NO ₂	H	8'-NO ₂	(R)-Et	H	H	H	H	(S)-CH ₂ -CH ₂ -Me	0	1	0	
										OH				
65	3-NO ₂	8-NO ₂	3'-NO ₂	8'-NO ₂	(S)-Et	H	(S)-Et	H	H	(S)-Et	0	1	0	
66	H	6-CN	H	6'-CF ₃	(S)-Me	H	H	H	H	(S)-Me	0	1	0	
67	H	6-CN	H	8'-CF ₃	(R)-Me	H	H	H	(R)-Me	H	0	1	0	
68	3-NO ₂	6-CN	H	8'-CN	(R)-Me	H	H	H	H	(R)-Me	0	1	0	
69	H	6-SO ₂ Me	H	6'-SO ₂ Me	(S)-Me	H	(S)-Me	H	(S)-Me	H	0	1	0	

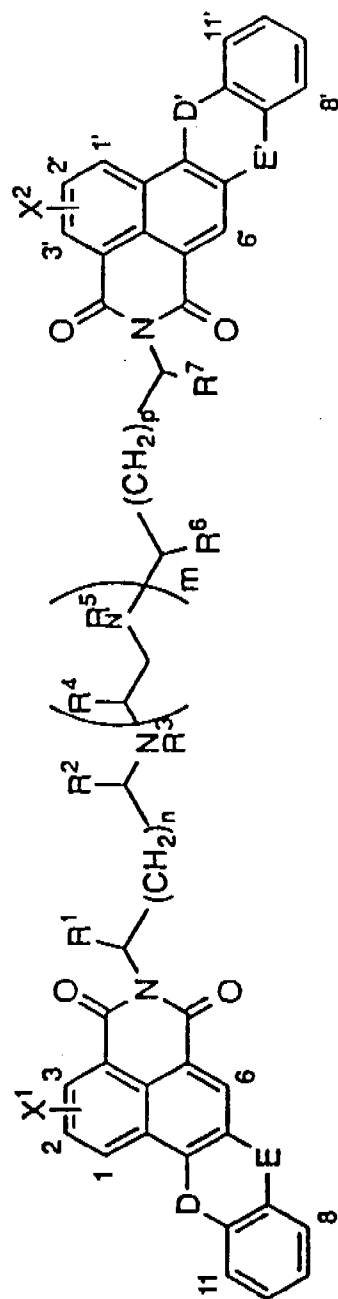
Taulukko II. Fenantreeniyhdisteet, jatkoa

Esim.	X ¹	Y ¹	X ²	Y ²	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	R ⁶	R ⁷	n	m	p	sp.
70	H	6-CN	H	6'-F	(R)-CH ₂ - OH	H	H	(R)-Me	H	H	(R)-CH ₂ - OH	0	1	0	
71	H	6-CN	H	6'-SO ₂ Me	H	H	H	-	-	H	H	2	0	1	
72	3-NO ₂	6-NH ₂	3'-NO ₂	6'-NH ₂	(R)-Me	H	H	-	-	H	H	0	0	0	
73	3-NO ₂	8-NH ₂	3'-NO ₂	6'-NH ₂	(S)-CH ₂ - OMe	H	H	H	H	H	(R)-Me	0	1	0	
74	3-NO ₂	H	H	6'-NH ₂	(R)-Me	H	H	H	H	H	(R)-i-Pr	0	0	2	
75	3-NO ₂	H	H	8'-NH ₂	H	H	CH ₂ - CH=CH ₂	H	H	H	(R)-Me	0	1	0	
76	H	6-CN	H	8'-NH ₂	(R)-CH ₂ - Ph	H	H	H	H	H	(R)-CH ₂ - CH ₂ NH ₂	0	1	0	
77	H	8-CN	H	8'-NH ₂	(R)-Me	(R)-Me	H	H	H	(R)-Me	(R)-Me	0	1	0	
78	3-NO ₂	6-CN	H	6'-NH ₂	(R)-Me	H	H	(S)-CH ₂ - CH ₂ SMe	H	H	(R)-Me	0	1	0	
79	3-NO ₂	8-NO ₂	H	8'-SO ₂ Me	H	(R)-Me	H	-	-	(R)-Me	H	0	0	0	

Taulukko IV. Viisijäsenisen renkaan sisältävät heterosyylit I.

[illegible]

Taulukko V. Pentasykliset kromoforit.



Esim.	D	E	X ¹	D'	E'	X ²	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	R ⁶	R ⁷	n	m	p	sp.
100	C=O	C=O	H	C=O	C=O	H	H	H	H	-	-	H	H	2	0	1	266-268
101	C=O	C=O	H	C=O	C=O	H	(R)-Me	H	H	H	H	H	(R)-Me	0	1	0	208-210
102	NH	C=O	H	NH	C=O	H	H	H	H	-	-	H	H	1	0	1	
103	C=O	NH	H	C=O	NH	H	H	H	H	-	-	H	H	0	0	1	
104	S	C=O	H	S	C=O	H	H	(S)-CH ₂ -H	-	-	-	H	H	1	0	0	
								OH									
105	C=O	S	H	C=O	S	H	H	H	H	H	H	H	H	0	1	0	
106	C=O	C=O	H	NH	C=O	H	(R)-Me	H	H	(R)-Me	H	H	(R)-Me	0	1	0	
107	C=O	C=O	2-NO ₂	C=O	C=O	2'-NO ₂ (S)-Me	H	H	H	H	H	H	(S)-Me	0	1	0	
108	C=O	C=O	H	NH	C=O	2'-NO ₂ (R)-Et	H	H	H	(R)-Et	H	H	(S)-Et	0	1	0	
109	S	C=O	H	S	C=O	2'-NO ₂ (R)-Me	H	H	H	-	-	H	(R)-Me	1	0	1	

The chemical structure shows a bis-quinoline compound. It consists of two quinoline-2,3-dione rings. The left ring is numbered 1 through 9, with a substituent X at position 2 and a substituent Y at position 8. The right ring has a nitro group (NO₂) at position 6. The two rings are connected via a central chain: the nitrogen of the left ring is linked to a CH(R¹) group, which is connected to a (CH₂)_n chain, then to a nitrogen atom. This nitrogen is part of a polyether chain: -N(R⁴)-CH(R²)-N(R³)-[CH(R⁵)-CH(R⁶)]_m-N-CH(R⁷)-, where the final nitrogen is linked to the nitrogen of the right ring. The quinoline rings are fused to a central benzene ring, which is also numbered 1 through 9.

81

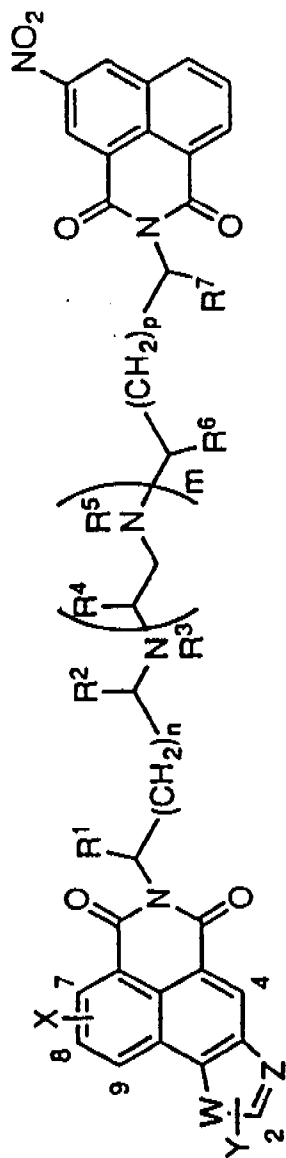
Taulukko VI. Epäsymmetriset kromoforit I, jatkoa

Esim.	N- asemat	X	Y	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	R ⁶	R ⁷	n	m	p	sp.
124	5	H	H	H	H	H	-	-	H	H	1	0	2	262-266
125	8	H	H	(R)-Me	H	H	H	H	H	(R)-Me	0	1	0	
126	7	3-NO ₂	H	(R)-Me	H	H	(R)-Me	H	H	(R)-Me	0	1	0	
127	5	H	8-NH ₂	H	(S)-Et	H	-	-	(S)-Et	H	1	0	1	
128	5	3-NO ₂	6-NH ₂	(R)-CH ₂ -	H	H	H	H	H	(R)-CH ₂ -	0	1	0	
				CH ₂ SMe						CH ₂ SMe				
129	5,8	H	H	(R)-CH ₂ -	H	H	H	H	H	(R)-CH ₂ -	0	1	0	
				CH ₂ NH ₂						CH ₂ NH ₂				
130	5,7	H	H	(S)-CH ₂ -	H	H	H	H	(R)-CH ₂ -	H	0	1	0	
				CH ₂ SMe					NH ₂					
131	-	H	8-OMe	(S)-CH ₂ -	H	H	H	H	H	H	0	1	0	
				CH ₂ SMe										
132	-	H	8-CN	(R)-CH ₂ -	H	H	H	H	H	(R)-CH ₂ -	0	1	0	
				OH						OH				
133	8	3-NO ₂	6-Me	(R)-Me	H	H	(S)-CH ₂ -	H	H	(R)-Me	0	1	0	
							OMe							
134	5	3-NH ₂	H	(R)-Me	H	H	H	H	H	(R)-Me	0	1	0	
135	6	3-CN	H	H	(S)-Me	H	(S)-Me	H	(S)-Me	H	1	1	1	
136	7	3-SO ₂ Me	H	(S)-CH ₂ -	H	H	H	H	H	(R)-Me	0	1	0	
				OMe										
137	7	H	8-NH ₂	(R)-Me	H	H	-	-	H	(R)-Me	0	0	0	

Taulukko VI. Epäsymmetriset kromoforit I, jatkoa

Esim.	N- asemat	X	Y	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	R ⁶	R ⁷	n	m	p	sp.
138	6	3-F	H	H	H	H	H	H	H	H	0	1	0	
139	5	H	7-CF ₃	H	H	H	-	-	H	H	1	0	1	

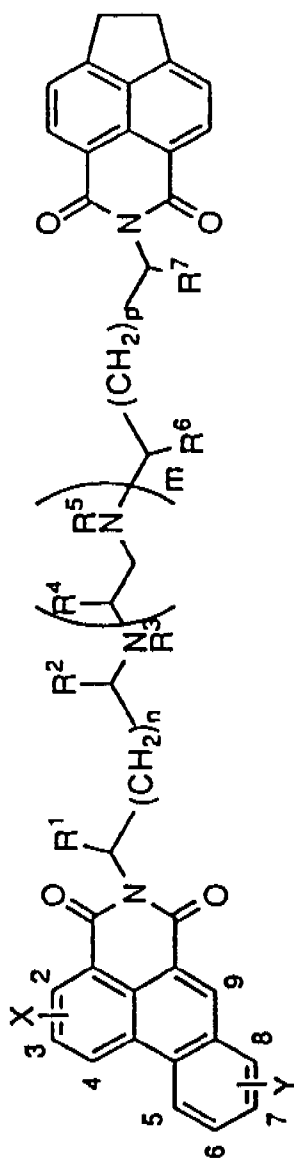
Taulukko VII. Epäsymmetriset kromoforit II.



Esim.	W	Z	X	Y	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	R ⁶	R ⁷	n	m	p	sp.
140	NH	N	H	2-Me	H	H	H	-	-	H	H	1	0	2	232-234
141	NH	N	H	2-NH ₂	H	H	H	H	H	H	H	0	1	0	
142	S	N	H	2-Me	H	(R)-Me	H	H	H	H	H	0	1	0	
143	NH	N	8-NO ₂	2-Me	(R)-Me	H	H	H	H	H	(R)-Me	0	1	0	
144	S	N	8-CN	H	(S)-Me	H	H	-	-	H	(S)-Me	1	0	0	
145	O	CH	H	H	H	(S)-CH ₂ -H	H	H	H	H	H	0	1	0	

CH₂SMe

Taulukko VIII. Epäsymmetriset kromoforit III.



Esim.	N- asemat	X	Y	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	R ⁶	R ⁷	n	m	p	sp.
146	5	H	H	(R)-Me	H	H	H	H	H	(R)-Me	0	1	0	
147	5	3-NO ₂	H	H	H	H	-	-	H	H	1	0	2	
148	5	3-NH ₂	H	H	H	H	-	-	H	(R)-Me	1	0	2	
149	5	3-NO ₂	7-Me	(R)-Me	H	H	H	H	H	(R)-Me	0	1	0	
150	5	3-NO ₂	6-NH ₂	H	H	H	-	-	H	H	1	0	2	
151	5	H	7-NH ₂	(S)-Me	H	H	H	H	H	(S)-Me	1	0	2	
152	6	H	H	H	H	(S)-Et	H	H	H	H	0	1	0	
153	6	3-NO ₂	H	(R)-Me	H	H	H	H	H	(R)-Me	0	1	0	
154	6	3-NH ₂	H	H	(R)-Me	H	-	-	(R)-Me	H	0	0	0	
155	6	3-CN	H	(R)-Me	H	H	(S)-Me	H	H	(R)-Me	0	1	0	
156	6	3-F	H	H	H	H	(R)-CH ₂ - OMe	H	H	H	0	1	0	
157	7	H	H	(R)-Me	H	H	H	H	H	(R)-Me	0	1	0	
158	7	3-NO ₂	H	H	(S)-Me	H	H	H	(S)-Me	H	0	1	0	

Taulukko VIII. Epäsymmetriset kromoforit III, jatkoa

[illegible]

Taulukko VIII. Epäsysteemiset kromoforit III, jatkoa

Esim.	N- asemat	X	Y	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	R ⁶	R ⁷	n	m	p	sp.
173	5,7	3-NH ₂	6-NH ₂	(R)-Me	H	H	-	-	H	(R)-Me	0	0	0	
174	6,8	H	H	H	H	H	H	H	H	H	0	1	0	
175	6,8	3-NO ₂	H	H	H	H	-	-	H	H	1	0	1	
176	-	H	6-F	H	H	H	H	H	H	H	0	1	0	
177	-	H	6-CF ₃	(R)-Me	H	H	H	H	H	(R)-Me	0	1	0	
178	-	H	8-OMe	(S)-Me	H	H	H	H	H	H	0	1	0	
179	-	H	6-OMe	(R)-Me	H	H	-	-	H	(R)-Me	0	0	0	

Käyttökelpoisuus

Tämän keksinnön mukaiset esimerkkiyhdisteet on tutkittu erilaisilla esikliinisinillä analyyyseillä, jotka luotettavasti ennustavat kliinistä käyttökelpoisuutta. Tämän keksinnön mukaisten yhdisteiden kasvainten vastainen aktiivisuus arvioitiin eläinten kasvainsoluviljelymalleissa sekä eläinten kasvainmalleissa, jotka on kuvattu jäljempänä, mukaan lukien ihmisen vierassiirrännäiskasvainmallit.

Tämän keksinnön mukaisten yhdisteiden kasvainmalleissa osoitettu tehokkuus osoittaa, että ne voivat olla käyttökelpoisia hoidettaessa ihmisen leukemiaa ja kiinteitä kasvaimia, erityisesti rinnan, koolonin ja keuhkon kasvaimia. Tätä johtopäätöstä edelleen tukevat julkaistut analyysit, jotka vastaavat esikliinisiä koetuloksia syövän vastaisten aineiden kliinisen tehokkuuden kanssa. Katso esimerkiksi: Goldin ja Venditti (1980) Cancer Research 76: 176 - 191; Goldin et al. (1981) Eur. J. Cancer 17: 129 - 142; Mattern et al. (1988) Cancer and Metastasis Review 7: 263 - 284; Jackson et al. (1990) Cancer Investigations 8: 39 - 47. Näiden julkaistujen analyysien perusteella näiden patenttivaatimusten kohteena olevien yhdisteiden osoittama poikkeuksellisen korkea kasvainten vastaisen aktiivisuuden taso viittaa vahvasti siihen, että niillä on huomattava terapeuttinen käyttökelpoisuus ihmisen syövän hoidossa.

In vitro kasvua inhiboiva aktiivisuus

Materiaalit ja menetelmät

Reagenssit kudosviljelyä varten ostettiin GIBCO:lta (Grand Island, NY). 5-dimetyylitriatsol-2-yyli)-2,5-difenyylitetratsoliumbromidi (MTT) ostettiin Sigma Chemical Companyltä (St. Louis, MO). Kaikki aineet valmistettiin 2 mg/ml:n varastoliuoksiksi DMSO:iin. MTT valmistettiin 1 mg/ml:n varastoliuokseksi Dulbeccon fosfaattipuskuroituun suolaliuokseen (PBS). Kaikki varastoliuokset pidettiin pakastettuina pimeässä -20 °C:ssa.

Soluviljely

Ihmisen A-kloonikoolonsyöpäsolut eristettiin heterogeenisestä DLD-1-koolonkasvainsolulinjasta ja säilytettiin kuten aikaisemmin on kuvattu (Dexter, D.L.; Barbosa, J.A.; Calabresi, P. Cancer Research, 1979, 39, 1020; Dexter, D.L.; Spremulli, E.M.; Fligiel, A.; Barbosa, J.A.; Vogel, R.; Van Vorhees, A.; Calabresi, P. Am. J. Med. 1981, 71, 949). Hiiren leukemia-L1210-soluja pidettiin RPMI-L-elatusaineessa kuten on kuvattu (Chem, S.-F.; Ruben, R.L.; Dexter, D.L. Cancer Research, 1986, 46, 5014). Kaikkia solulinjoja inkuboitiin 37 °C:ssa kostutuksessa atmosfäärissä, jonka muodostivat 5 % CO₂:a ja 95 % ilmaa.

Eksponentiaalisesti kasvavat L1210-solut (1×10^3) tai A-kloonisolut (8×10^2), jotka olivat 0,1 ml:ssa elatusainetta, siirrostettiin 96-kuoppaiselle mikrotiitterilevyille päivänä 0. Päivänä 1 solulevyille lisättiin 0,1 ml:n erät elatusainetta, joka sisälsi asteittain muuttuvat pitoisuudet koeyhdisteitä. Kun oli inkuboitu 37 °C:ssa kostutetussa inkubaattorissa 72 tuntia, levyjä, jotka sisälsivät L1210-solut, sentrifugoitiin lyhyesti ja poistettiin 100 µl kasvuelatusainetta. Soluviljelmiä inkuboitiin 50 µl:n kanssa MTT:tä 4 tuntia 37 °C:ssa (12). Muodostunut purppuranpunainen formatsaanisakka solubilisoitiin käyttäen 200 µl 0,04 N HCl:a isopropyylialkoholissa. Absorbanssi luettiin Titertek Multiskan MCC -skannauskuoppaspektrofotometrillä (Flow Laboratories) 570 nm:n koeaallonpituudella ja 630 nm:n vertailuaallonpituudella. Absorbanssit tallennettiin levykkeelle IBM-XT:llä ja syötettiin VAX-tietokoneeseen. IC₅₀-arvot määritettiin tietokoneohjelmalla, joka sijoitti tulokset seuraavaan yhtälöön:

$$Y = ((A_m - A_o) / (1 + (X / IC_{50})^n)) + A_o$$

jossa A_m = vertailusolujen absorbanssi; A_0 = solujen absorbanssi suurimman yhdistepitoisuuden läsnä ollessa; Y = todettu absorbanssi; X = yhdistepitoisuus; IC_{50} = yhdisteen annos, joka inhiboi solujen populaation kaksinkertaistumisten määrän puoleen vertailusolujen populaation kaksinkertaistumisten määrästä, ja n vastaa käyrän suoran osan kaltevuutta. Taulukossa esitetyt arvot on saatu vähintään yhdestä kokeesta, joka on suoritettu kahdeksana rinnakkaiskokeena. Jos suoritettiin useampi kuin yksi koe, esitetty luku on kaikkien kokeiden keskiarvo.

Näiden kokeiden tulokset on esitetty taulukossa IX.

In vivo ihmisen kasvaimen vierassiirrännäismallit

Ihmisen DLD-2-koolonkasvain ja ihmisen MX-1-maitorauhassyöpä saatiin alunperin kirurgisesti poistetusta primäärisestä koolonsyövästä tai vastaavasti rintakasvaimesta. Ihmisen kasvainsolulinjoja säilytettiin sarjasiirron avulla atyymisissä karvattomissa hiirissä. Ihmisen MX-1-maitorauhassyöpä on NCI:n käyttämä tunnettu kasvain. Ihmisen DLD-2-koolonkasvain on hyvin karakterisoitu. (Dexter, D.L.; Spremulli, E.N.; Matook, G.M.; Diamond, I.; Calabresi, P. Cancer Research, 1982, 42, 5010; Dexter, D.L.; Barbosa, J.A.; Calabresi, P. Cancer Research, 1979, 39, 1020.)

Näissä kokeissa käytetyt hiiret olivat etäissiitetyjä Swiss-hiiriä tai CD-1-hiiriä, joilla oli karvattomuusgeeni (nu/nu). Päivänä 0 koiras- ja naarashiiriin, jotka painavat 22 - 30 g, siirrostetaan 0,2 ml 25-%:ista hienonnettua kasvainta. Tämä hakkelus valmistetaan hienontamalla tuoretta kasvainkudosta, joka on kasvanut ihonalaisesti siirtohiirissä, steriiliin fysiologiseen suolaliuokseen. Käsintuntuvat kasvaimet, jotka painavat suunnilleen 50 mg, ilmestyvät hiiriin 7 - 10 vuorokauden sisällä siirrostuksen jälkeen. Hiiret järjestetään parittain kasvaimen painon ja sukupuolen mukaan kymmenen ryhmäksi ja koeyhdisteitä ja vertailuvehikkeliä annetaan laskimonsi-

säisesti (i.v.) kerran vuorokaudessa yhdeksänä peräkkäisenä päivänä. >20 %:n pienenemistä kehon painossa päivänä 5 yhdisteen antamisen jälkeen pidetään merkkinä toksisuudesta. Kasvainten mittauksen ja kehon painot rekisteröidään kerran viikossa. 15 - 18 vuorokautta ensimmäisen injektion jälkeen hiiret punnitaan, tapetaan ja kasvaimet leikataan pois ja punnitaan.

Koeyhdisteiden tehokkuus määritetään kasvaimen kasvun inhibition määränä käsitellyissä hiirissä verrattuna 10
 15
 20
 25
 30
 35
 40
 45
 50
 55
 60
 65
 70
 75
 80
 85
 90
 95
 100
 105
 110
 115
 120
 125
 130
 135
 140
 145
 150
 155
 160
 165
 170
 175
 180
 185
 190
 195
 200
 205
 210
 215
 220
 225
 230
 235
 240
 245
 250
 255
 260
 265
 270
 275
 280
 285
 290
 295
 300
 305
 310
 315
 320
 325
 330
 335
 340
 345
 350
 355
 360
 365
 370
 375
 380
 385
 390
 395
 400
 405
 410
 415
 420
 425
 430
 435
 440
 445
 450
 455
 460
 465
 470
 475
 480
 485
 490
 495
 500
 505
 510
 515
 520
 525
 530
 535
 540
 545
 550
 555
 560
 565
 570
 575
 580
 585
 590
 595
 600
 605
 610
 615
 620
 625
 630
 635
 640
 645
 650
 655
 660
 665
 670
 675
 680
 685
 690
 695
 700
 705
 710
 715
 720
 725
 730
 735
 740
 745
 750
 755
 760
 765
 770
 775
 780
 785
 790
 795
 800
 805
 810
 815
 820
 825
 830
 835
 840
 845
 850
 855
 860
 865
 870
 875
 880
 885
 890
 895
 900
 905
 910
 915
 920
 925
 930
 935
 940
 945
 950
 955
 960
 965
 970
 975
 980
 985
 990
 995
 1000
 1005
 1010
 1015
 1020
 1025
 1030
 1035
 1040
 1045
 1050
 1055
 1060
 1065
 1070
 1075
 1080
 1085
 1090
 1095
 1100
 1105
 1110
 1115
 1120
 1125
 1130
 1135
 1140
 1145
 1150
 1155
 1160
 1165
 1170
 1175
 1180
 1185
 1190
 1195
 1200
 1205
 1210
 1215
 1220
 1225
 1230
 1235
 1240
 1245
 1250
 1255
 1260
 1265
 1270
 1275
 1280
 1285
 1290
 1295
 1300
 1305
 1310
 1315
 1320
 1325
 1330
 1335
 1340
 1345
 1350
 1355
 1360
 1365
 1370
 1375
 1380
 1385
 1390
 1395
 1400
 1405
 1410
 1415
 1420
 1425
 1430
 1435
 1440
 1445
 1450
 1455
 1460
 1465
 1470
 1475
 1480
 1485
 1490
 1495
 1500
 1505
 1510
 1515
 1520
 1525
 1530
 1535
 1540
 1545
 1550
 1555
 1560
 1565
 1570
 1575
 1580
 1585
 1590
 1595
 1600
 1605
 1610
 1615
 1620
 1625
 1630
 1635
 1640
 1645
 1650
 1655
 1660
 1665
 1670
 1675
 1680
 1685
 1690
 1695
 1700
 1705
 1710
 1715
 1720
 1725
 1730
 1735
 1740
 1745
 1750
 1755
 1760
 1765
 1770
 1775
 1780
 1785
 1790
 1795
 1800
 1805
 1810
 1815
 1820
 1825
 1830
 1835
 1840
 1845
 1850
 1855
 1860
 1865
 1870
 1875
 1880
 1885
 1890
 1895
 1900
 1905
 1910
 1915
 1920
 1925
 1930
 1935
 1940
 1945
 1950
 1955
 1960
 1965
 1970
 1975
 1980
 1985
 1990
 1995
 2000
 2005
 2010
 2015
 2020
 2025
 2030
 2035
 2040
 2045
 2050
 2055
 2060
 2065
 2070
 2075
 2080
 2085
 2090
 2095
 2100
 2105
 2110
 2115
 2120
 2125
 2130
 2135
 2140
 2145
 2150
 2155
 2160
 2165
 2170
 2175
 2180
 2185
 2190
 2195
 2200
 2205
 2210
 2215
 2220
 2225
 2230
 2235
 2240
 2245
 2250
 2255
 2260
 2265
 2270
 2275
 2280
 2285
 2290
 2295
 2300
 2305
 2310
 2315
 2320
 2325
 2330
 2335
 2340
 2345
 2350
 2355
 2360
 2365
 2370
 2375
 2380
 2385
 2390
 2395
 2400
 2405
 2410
 2415
 2420
 2425
 2430
 2435
 2440
 2445
 2450
 2455
 2460
 2465
 2470
 2475
 2480
 2485
 2490
 2495
 2500
 2505
 2510
 2515
 2520
 2525
 2530
 2535
 2540
 2545
 2550
 2555
 2560
 2565
 2570
 2575
 2580
 2585
 2590
 2595
 2600
 2605
 2610
 2615
 2620
 2625
 2630
 2635
 2640
 2645
 2650
 2655
 2660
 2665
 2670
 2675
 2680
 2685
 2690
 2695
 2700
 2705
 2710
 2715
 2720
 2725
 2730
 2735
 2740
 2745
 2750
 2755
 2760
 2765
 2770
 2775
 2780
 2785
 2790
 2795
 2800
 2805
 2810
 2815
 2820
 2825
 2830
 2835
 2840
 2845
 2850
 2855
 2860
 2865
 2870
 2875
 2880
 2885
 2890
 2895
 2900
 2905
 2910
 2915
 2920
 2925
 2930
 2935
 2940
 2945
 2950
 2955
 2960
 2965
 2970
 2975
 2980
 2985
 2990
 2995
 3000
 3005
 3010
 3015
 3020
 3025
 3030
 3035
 3040
 3045
 3050
 3055
 3060
 3065
 3070
 3075
 3080
 3085
 3090
 3095
 3100
 3105
 3110
 3115
 3120
 3125
 3130
 3135
 3140
 3145
 3150
 3155
 3160
 3165
 3170
 3175
 3180
 3185
 3190
 3195
 3200
 3205
 3210
 3215
 3220
 3225
 3230
 3235
 3240
 3245
 3250
 3255
 3260
 3265
 3270
 3275
 3280
 3285
 3290
 3295
 3300
 3305
 3310
 3315
 3320
 3325
 3330
 3335
 3340
 3345
 3350
 3355
 3360
 3365
 3370
 3375
 3380
 3385
 3390
 3395
 3400
 3405
 3410
 3415
 3420
 3425
 3430
 3435
 3440
 3445
 3450
 3455
 3460
 3465
 3470
 3475
 3480
 3485
 3490
 3495
 3500
 3505
 3510
 3515
 3520
 3525
 3530
 3535
 3540
 3545
 3550
 3555
 3560
 3565
 3570
 3575
 3580
 3585
 3590
 3595
 3600
 3605
 3610
 3615
 3620
 3625
 3630
 3635
 3640
 3645
 3650
 3655
 3660
 3665
 3670
 3675
 3680
 3685
 3690
 3695
 3700
 3705
 3710
 3715
 3720
 3725
 3730
 3735
 3740
 3745
 3750
 3755
 3760
 3765
 3770
 3775
 3780
 3785
 3790
 3795
 3800
 3805
 3810
 3815
 3820
 3825
 3830
 3835
 3840
 3845
 3850
 3855
 3860
 3865
 3870
 3875
 3880
 3885
 3890
 3895
 3900
 3905
 3910
 3915
 3920
 3925
 3930
 3935
 3940
 3945
 3950
 3955
 3960
 3965
 3970
 3975
 3980
 3985
 3990
 3995
 4000
 4005
 4010
 4015
 4020
 4025
 4030
 4035
 4040
 4045
 4050
 4055
 4060
 4065
 4070
 4075
 4080
 4085
 4090
 4095
 4100
 4105
 4110
 4115
 4120
 4125
 4130
 4135
 4140
 4145
 4150
 4155
 4160
 4165
 4170
 4175
 4180
 4185
 4190
 4195
 4200
 4205
 4210
 4215
 4220
 4225
 4230
 4235
 4240
 4245
 4250
 4255
 4260
 4265
 4270
 4275
 4280
 4285
 4290
 4295
 4300
 4305
 4310
 4315
 4320
 4325
 4330
 4335
 4340
 4345
 4350
 4355
 4360
 4365
 4370
 4375
 4380
 4385
 4390
 4395
 4400
 4405
 4410
 4415
 4420
 4425
 4430
 4435
 4440
 4445
 4450
 4455
 4460
 4465
 4470
 4475
 4480
 4485
 4490
 4495
 4500
 4505
 4510
 4515
 4520
 4525
 4530
 4535
 4540
 4545
 4550
 4555
 4560
 4565
 4570
 4575
 4580
 4585
 4590
 4595
 4600
 4605
 4610
 4615
 4620
 4625
 4630
 4635
 4640
 4645
 4650
 4655
 4660
 4665
 4670
 4675
 4680
 4685
 4690
 4695
 4700
 4705
 4710
 4715
 4720
 4725
 4730
 4735
 4740
 4745
 4750
 4755
 4760
 4765
 4770
 4775
 4780
 4785
 4790
 4795
 4800
 4805
 4810
 4815
 4820
 4825
 4830
 4835
 4840
 4845
 4850
 4855
 4860
 4865
 4870
 4875
 4880
 4885
 4890
 4895
 4900
 4905
 4910
 4915
 4920
 4925
 4930
 4935
 4940
 4945
 4950
 4955
 4960
 4965
 4970
 4975
 4980
 4985
 4990
 4995
 5000
 5005
 5010
 5015
 5020
 5025
 5030
 5035
 5040
 5045
 5050
 5055
 5060
 5065
 5070
 5075
 5080
 5085
 5090
 5095
 5100
 5105
 5110
 5115
 5120
 5125
 5130
 5135
 5140
 5145
 5150
 5155
 5160
 5165
 5170
 5175
 5180
 5185
 5190
 5195
 5200
 5205
 5210
 5215
 5220
 5225
 5230
 5235
 5240
 5245
 5250
 5255
 5260
 5265
 5270
 5275
 5280
 5285
 5290
 5295
 5300
 5305
 5310
 5315
 5320
 5325
 5330
 5335
 5340
 5345
 5350
 5355
 5360
 5365
 5370
 5375
 5380
 5385
 5390
 5395
 5400
 5405
 5410
 5415
 5420
 5425
 5430
 5435
 5440
 5445
 5450
 5455
 5460
 5465
 5470
 5475
 5480
 5485
 5490
 5495
 5500
 5505
 5510
 5515
 5520
 5525
 5530
 5535
 5540
 5545
 5550
 5555
 5560
 5565
 5570
 5575
 5580
 5585
 5590
 5595
 5600
 5605
 5610
 5615
 5620
 5625
 5630
 5635
 5640
 5645
 5650
 5655
 5660
 5665
 5670
 5675
 5680
 5685
 5690
 5695
 5700
 5705
 5710
 5715
 5720
 5725
 5730
 5735
 5740
 5745
 5750
 5755
 5760
 5765
 5770
 5775
 5780
 5785
 5790
 5795
 5800
 5805
 5810
 5815
 5820
 5825
 5830
 5835
 5840
 5845
 5850
 5855
 5860
 5865
 5870
 5875
 5880
 5885
 5890
 5895
 5900
 5905
 5910
 5915
 5920
 5925
 5930
 5935
 5940
 5945
 5950
 5955
 5960
 5965
 5970
 5975
 5980
 5985
 5990
 5995
 6000
 6005
 6010
 6015
 6020
 6025
 6030
 6035
 6040
 6045
 6050
 6055
 6060
 6065
 6070
 6075
 6080
 6085
 6090
 6095
 6100
 6105
 6110
 6115
 6120
 6125
 6130
 6135
 6140
 6145
 6150
 6155
 6160
 6165
 6170
 6175
 6180
 6185
 6190
 6195
 6200
 6205
 6210
 6215
 6220
 6225
 6230
 6235
 6240
 6245
 6250
 6255
 6260
 6265
 6270
 6275
 6280
 6285
 6290
 6295
 6300
 6305
 6310
 6315
 6320
 6325
 6330
 6335
 6340
 6345
 6350
 6355
 6360
 6365
 6370
 6375
 6380
 6385
 6390
 6395
 6400
 6405
 6410
 6415
 6420
 6425
 6430
 6435
 6440
 6445
 6450
 6455
 6460
 6465
 6470
 6475
 6480
 6485
 6490
 6495
 6500
 6505
 6510
 6515
 6520
 6525
 6530
 6535
 6540
 6545
 6550
 6555
 6560
 6565
 6570
 6575
 6580
 6585
 6590
 6595
 6600
 6605
 6610
 6615
 6620
 6625
 6630
 6635
 6640
 6645
 6650
 6655
 6660
 6665
 6670
 6675
 6680
 6685
 6690
 6695
 6700
 6705
 6710
 6715
 6720
 6725
 6730
 6735
 6740
 6745
 6750
 6755
 6760
 6765
 6770
 6775
 6780
 6785
 6790
 6795
 6800
 6805
 6810
 6815
 6820
 6825
 6830
 6835
 6840
 6845
 6850
 6855
 6860
 6865

Esimerkkien 3, 5, 7, 8, 13, 17, 18, 111, 114, 115 ja 118 yhdisteillä todettiin olevan kohtalainen - erinomainen kasvaimen kasvun inhibointiaktiivisuus DLD-2:ta vastaan. Esimerkkien 6, 8, 13, 19, 20, 25, 111, 112, 114, 115, 117 ja 118 yhdisteillä todettiin olevan kohtalainen - erinomainen kasvaimen kasvun inhibointiaktiivisuus MX-1:tä vastaan.

Taulukko IX

10

Tulokset

	Esim.	L1210	A-klooni	DLD-2	MX-1	Liukoisuus
	1	0,134	0,060	16(25)	nt	2,3
	2	0,020	0,044	0(12,5)	nt	0,01
15	3	0,006	0,004	92(20)	nt	0,08
	4	0,011	0,005	57(10)	nt	0,45
	5	0,006	0,013	82(10)	nt	0,33
	6	0,0,41	0,005	nt	81/12,5)	0,33
	7	0,048	0,028	83/12,5)	nt	0,68
20	8	0,030	0,008	95(10)	7/9 IR	4,0
				2/9 IR	2/9 FR(5)	
	9	0,182	0,166	nt	nt	11
	10	0,588	0,346	nt	nt	nd
	11	0,171	0,543	nt	nt	nd
25	12	0,027	0,009	nt	nt	0,05
	13	0,065	0,030	90(12,5)	99(12,5)	7,1
				1/9 IR	7/9 IR	
	14	0,008	0,003	nt	nt	0,9
	15	0,002	0,002	nt	nt	0,81
30	16	>0,01	0,002	nt	nt	nd
	17	0,001	0,001	59(6,2)	nt	nd
	18	0,001	0,007	84(12,5)	nt	0,02
	19	0,013	0,009	nt	84(6)	0,95
	20	0,012	nt	nt	95(6,2)	3,33
35					1/9 IR	

	Esim.	L1210	A-klooni	DLD-2	MX-1	Liukoisuus
		21	0,042	0,005	nt	7,70
		22	0,020	0,003	nt	0,03
5		23	0,042	0,043	nt	0,12
		24	0,130	0,022	nt	0,15
		25	0,048	97(25)	99(25)	4,82
					6/8 IR	
					1/8 FR	
10		26	0,018	0,012	nt	22(6,2)
		40	0,098	0,412	nt	0,06
		41	0,317	0,804	nt	nd
		42	0,137	0,271	nt	0,06
		43	0,357	0,400	nt	0,04
15		44	0,888	1,010	nt	0,27
		45	0,300	1,048	nt	nd
		46	0,414	0,958	nt	0,04
		47	0,378	0,763	nt	0,15
		48	0,773	1,462	nt	nd
20		49	0,026	0,007	nt	nd
		50	0,126	0,032	nt	nd
		51	0,205	0,747	nt	nd
		52	0,082	0,044	nt	nd
		53	0,453	0,755	nt	nd
25		54	0,198	0,615	nt	nd
		55	0,356	5,434	nt	nd
		56	0,365	0,222	nt	0,04
		80	0,389	0,635	nt	0,42
		81	0,201	22,22	nt	7,6
30		82	0,082	0,068	nt	4,5
		83	<0,01	0,004	nt	nd
		90	0,013	0,017	nt	nd
		100	0,014	0,070	nt	24(20)
		101	0,015	0,050	nt	nd
35		110	0,183	0,006	nt	nd

	Esim.	L1210	A-klooni	DLD-2	MX-1	Liukoisuus
5	111	0,003	0,002	99(18) 2/7 IR	99(20) 7/9 IR 1/9 FR	0,24
	112	0,020	0,007	48(12,5)	98(25) 3/8 IR	7,5
	113	0,008	0,0003	nt	nt	nd
	114	<0,01	0,001	99(12,5) 4/8 IR	98(12) 5/8 IR	0,68
	115	0,003	0,001	90(10)	95(6) 1/8 IR	0,15
10	116	0,012	0,003	nt	nt	nd
	117	0,036	0,002	nt	8/8 IR(6)	8,70
	118	0,029	0,0009	99(6) 7/9 IR	8/8 IR(3)	65,1
	119	0,044	0,003	nt	nt	nd
	120	0,261	0,013	nt	nt	nd
20	121	0,397	0,032	nt	nt	nd
	122	0,211	0,023	nt	nt	nd
	123	0,013	nt	nt	nt	5,77
	124	0,011	nt	nt	nt	0,29
	140	0,425	0,101	0(50)	nt	9
25	L1210 ja A-klooni ovat in vitro -soluviljelyanalyysijä, joissa tulokset on ilmaistu IC ₅₀ -arvona µg/ml:na.					
	DLD-2 ja MX-1 ovat ihmisen in vivo -kasvainviera-siirrännäisiä, joissa tulokset on ilmaistu kasvaimen kasvun inhibition prosentuaalisena osuutena ja annos mg/kg:na sulkeissa. Mahdolliset regressiot on ilmoitettu.					
30	Liukoisuus on ilmaistu yksikössä g/l vedessä. nt: ei tutkittu. nd: ei määritetty.					

Annostusmuodot

Tämän keksinnön mukaiset kasvainten vastaiset yhdisteet (aktiiviset aineosat) voidaan antaa kasvainten inhibointiin millä tahansa keinolla, jolla aikaansaadaan aktiivisen aineosan kontakti aineen toimintakohdan kanssa nisäkkään kehossa. Ne voidaan antaa millä tahansa tavanomaisella keinolla, joka on käytettävissä farmaseuttisten aineiden yhteydessä; joko yksittäisinä terapeuttisina aktiivisina aineosina tai terapeuttisten aktiivisten aineosien yhdistelmänä. Ne voidaan antaa yksinään, mutta yleensä ne annetaan farmaseuttisen kantajan kanssa, joka valitaan valitun antotavan ja tavanomaisen farmaseuttisen käytännön perusteella.

Annettava annostus on kasvaimia inhiboiva määrä aktiivista aineosaa ja se luonnollisesti vaihtelee riippuen tunnetuista tekijöistä, kuten kyseessä olevan aktiivisen aineosan farmakodynaamisista ominaisuuksista ja sen antotavasta ja -tiestä; saajan iästä, terveydestä ja painosta; oireiden luonteesta ja määrästä; samanaikaisen hoidon laadusta, hoidon taajuudesta ja halutusta vaikutuksesta. Tavallisesti aktiivisen aineosan vuorokausiannostus voi olla noin 5 - 400 milligrammaa kehon painon kilogrammaa kohti. Yleensä 10 - 200 ja edullisesti 10 - 50 milligrammaa kilogrammaa kohti vuorokaudessa annettuna jaettuna annoksina 2 - 4 kertaa vuorokaudessa tai jatkuvan vapautumisen muodossa on tehokas haluttujen tulosten aikaansaamiseksi.

Annostusmuodot (koostumukset), jotka sopivat sisäiseen antamiseen, sisältävät noin 1,0 milligrammaa - noin 500 milligrammaa aktiivista aineosaa yksikköä kohti. Näissä farmaseuttisissa koostumuksissa aktiivinen aineosa on yleensä läsnä määränä, joka on noin 0,5 - 95 paino-% koostumuksen kokonaispainosta laskettuna.

Aktiivinen aineosa voidaan antaa oraalisesti kiinteissä annostusmuodoissa, kuten kapsleina, tabletteina ja

jauheina, tai nestemäisissä annostusmuodoissa, kuten eliksiireinä, siirappeina ja suspensioina, se voidaan myös antaa parenteraalisesti steriileissä nestemäisissä annostusmuodoissa.

- 5 Gelatiinikapselit sisältävät aktiivista aineosaa ja jauhemaisia kantajia, kuten laktoosia, sakkaroosia, manitolia, tärkkelystä, selluloosajohdannaisia, magnesiumstearaattia, steariinihappoa ja niiden kaltaisia. Samanlaisia laimentimia voidaan käyttää puristettujen tablet-
- 10 tien valmistukseen. Sekä tabletit että kapselit voidaan valmistaa jatkuvan vapautumisen tuotteiksi, jolloin aikaansaadaan lääkkeen jatkuva vapautuminen tuntien ajaksi. Puristetut tabletit voivat olla sokeripääällysteisiä tai kalvopääällysteisiä mahdollisen epämiellyttävän maun peittämiseksi ja tabletin suojaamiseksi ilmalta tai enteropinoitettuja selektiivistä hajoamista varten gastrointestinaalisella alueella.
- 15

- Nestemäiset annostusmuodot oraalista antamista varten voivat sisältää väri- ja aromiainetta potilaalle hyväksyttävyyden lisäämiseksi.
- 20

- Yleensä vesi, sopiva öljy, suolaliuos, vesipitoinen dekstroosi (glukoosi) ja niiden kaltaiset sokeriliuokset ja glykolit, kuten propyleeniglykoli tai polyetyleniglykolit, ovat sopivia kantajia parenteraalisia liuoksia varten. Parenteraaliseen antamiseen tarkoitetut liuokset
- 25 sisältävät edullisesti aktiivisen aineosan vesiliukoista suolaa, sopivia stabilointiaineita ja tarvittaessa puskurointiaineita. Hapettumisenestoaineet, kuten natriumbisulfiitti, natriumsulfiitti tai askorbiinihappo, joko yksinään tai yhdistettyinä, ovat sopivia stabilointiaineita.
- 30 Myös sitruunahappoa ja sen suoloja ja natrium-EDTA:a käytetään. Lisäksi parenteraaliset liuokset voivat sisältää säilöntäaineita, kuten bentsalkoniumkloridia, metyyli- tai propyyliparabeeniä ja klooributanolia.

Sopivia farmaseuttisia kantajia on kuvattu julkaisussa Remington's Pharmaceutical Sciences, A. Osol, joka on tämän alueen standardiviitejulkaisu.

5 Käyttökelpoisia farmaseuttisia annostusmuotoja tämän keksinnön mukaisten yhdisteiden antamista varten voidaan valaista seuraavasti:

Kapselit

10 Suuri määrä yksikkökapseleita valmistetaan täyttämällä tavanomaiset kaksiosaiset kovagelatiinikapselit kuitenkin 100 milligrammalla jauhemaista aktiivista ainetta, 175 milligrammalla laktoosia, 24 milligrammalla talkkia ja 6 milligrammalla magnesiumstearaattia.

15 Valmistetaan seos, jonka muodostaa aktiivinen aineosa soijapapuöljyssä, ja se injektoidaan positiivisen syrjäytyspumpun avulla gelatiiniin, jolloin muodostuu pehmeägelatiinikapseleita, jotka sisältävät 100 milligrammaa aktiivista aineosaa. Kapselit pestään ja kuivataan.

Tabletit

20 Suuri määrä tabletteja valmistetaan tavanomaisilla menetelmillä niin, että annostusyksikön muodostavat 100 milligrammaa aktiivista aineosaa, 0,2 milligrammaa kolloidista piidioksidia, 5 milligrammaa magnesiumstearaattia, 275 milligrammaa mikrokiteistä selluloosaa, 11 milligrammaa maissitärkkelystä ja 98,8 milligrammaa laktoosia. Sopivia pinnoitteita voidaan käyttää maun parantamiseksi tai liukenemisen viivyttämiseksi.

Injektio

30 Injektion avulla antamiseen sopiva parenteraalinen koostumus valmistetaan sekoittamalla 1,5 paino-% aktiivista aineosaa 10 tilavuus-%:iin propyleeniglykolia ja vettä. Liuos tehdään isotoniseksi natriumkloridilla ja steriloidaan.

Suspensio

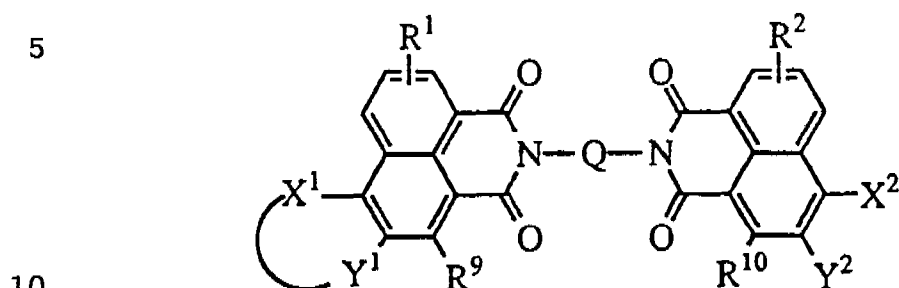
35 Oraaliseen antamiseen tarkoitettu vesipitoinen suspensio valmistetaan niin, että 5 millilitraa sisältää 100

milligrammaa hienojakoista aktiivista aineosaa, 200 milligrammaa natriumkarboksimeetyyliselluloosaa, 5 milligrammaa natriumbentsoaattia, 1,0 grammaa sorbitoliliuosta, U.S.P., ja 0,025 millilitraa vanilliinia.

- 5 Ilmaisulla "koostuu oleellisesti jostakin" tarkoitetaan tässä selityksessä olevan sen tavallinen merkitys: nimittäin että kaikki mainitut materiaalit ja olosuhteet ovat hyvin tärkeitä keksinnön toteuttamisessa käytännössä, mutta että erikseen mainitsemattomia materiaaleja ja
- 10 olosuhteita ei suljeta pois, kunhan ne eivät estä keksinnön etujen toteutumista.

Patenttivaatimukset

1. Yhdiste, jolla on kaava (I):



(I)

15 ja sen farmaseuttisesti hyväksyttävät suolat, jossa kaavassa:

R^1 , R^2 , R^3 , R^9 ja R^{10} on valittu toisistaan riippumatta kussakin tapauksessa ryhmästä, jonka muodostavat:

H, C_{1-4} -alkyyli, OR^4 , $S(O)_qR^4$, $N(R^4)_2$, NO_2 , CN, F, Cl, Br, I, Ph ja CF_3 ja $NHC(O)R^4$;

20 R^4 on valittu toisista riippumatta kussakin tapauksessa ryhmästä, jonka muodostavat:

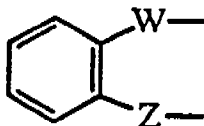
H, C_{1-4} -alkyyli, Ph ja CH_2Ph ;

X^1 ja Y^1 yhteen liittyneinä muodostavat:

25 bentseenirenkaan, joka on substituoitu 1 - 4 R^3 :lla; viisijäsenisen heterosyklin, joka sisältää 1 - 2 N:ä, NH:ta, O- tai S-atomia ja on substituoitu 1 - 2 R^3 :lla;

kuusijäsenisen heterosyklin, joka sisältää 1 - 2 N:ä ja on substituoitu 1 - 2 R^3 :lla; tai ryhmän:

30

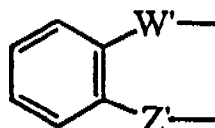


jossa toinen radikaaleista W ja Z on C=O ja toinen on C=O, NH, S tai O;

X^2 ja Y^2 ovat mahdollisesti läsnä, ja kun ne ovat läsnä, ne voivat yhteen liittyneinä muodostaa:

5 bentseenirenkaan, joka on substituoitu 1 - 4 R^3 :lla; viisijäsenisen heterosyklin, joka sisältää 1 - 2 N:ä, NH:ta, O- tai S-atomia ja on substituoitu 1 - 2 R^3 :lla;

10 kuusijäsenisen heterosyklin, joka sisältää 1 - 2 N:ä ja on substituoitu 1 - 2 R^3 :lla; tai ryhmän:

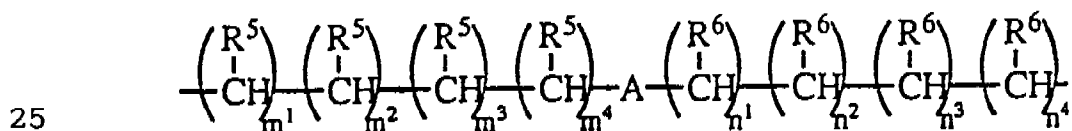


15

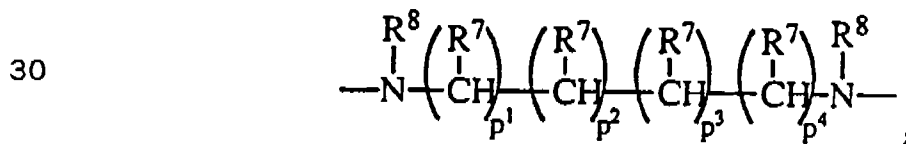
jossa toinen radikaaleista W' ja Z' on C=O ja toinen on C=O, NH, S tai O;

20 tai kun X^2 ja Y^2 eivät ole liittyneinä yhteen ja kun R^2 on 4-asemassa, niin X^2 ja R^2 voivat yhteen liittyneinä muodostaa etyleenisillan;

Q on:



jossa A on NR^8 tai



R^5 , R^6 ja R^7 on valittu toisistaan riippumatta kussakin tapauksessa ryhmästä, jonka muodostavat:

H, C₁₋₃-alkyyli, allyyli ja CH₂G, jossa G on OH, OCH₃, CH₂SCH₃, (CH₂)_qNH₂ tai fenyyli;

R⁸ on valittu toisista riippumatta kussakin tapauksessa ryhmästä, jonka muodostavat:

5 H, C₁₋₃-alkyyli ja allyyli;

m¹, m², m³ ja m⁴ ovat toisistaan riippumatta 0 - 1, edellyttäen, että ainakin kaksi radikaaleista m¹, m², m³ ja m⁴ on 1;

10 n¹, n², n³ ja n⁴ ovat toisistaan riippumatta 0 - 1, edellyttäen, että ainakin kaksi radikaaleista n¹, n², n³ ja n⁴ on 1;

p¹, p², p³ ja p⁴ ovat toisistaan riippumatta 0 - 1, edellyttäen, että ainakin kaksi radikaaleista p¹, p², p³ ja p⁴ on 1;

15 q on toisista riippumatta kussakin tapauksessa 0 - 2.

2. Patenttivaatimuksen 1 mukainen yhdiste, jossa:

R¹, R² ja R³ on valittu toisistaan riippumatta kussakin tapauksessa ryhmästä, jonka muodostavat:

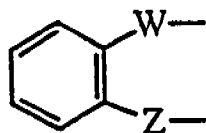
20 H, CH₃, NH₂, NO₂ ja CN;

R⁹ ja R¹⁰ merkitsevät H:ta;

X¹ ja Y¹ yhteen liittyneinä muodostavat:

kuusijäsenisen heterosyklin, joka sisältää 1 N:n ja on substituoitu 1 - 2 R³:lla; tai ryhmän:

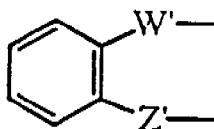
25



30 jossa toinen radikaaleista W ja Z on C=O ja toinen on C=O, NH, S tai O;

X² ja Y² ovat mahdollisesti läsnä, ja kun ne ovat läsnä, ne voivat yhteen liittyneinä muodostaa:

35 kuusijäsenisen heterosyklin, joka sisältää 1 N:n ja on substituoitu 1 - 2 R³:lla; tai ryhmän:



5

jossa toinen radikaaleista W' ja Z' on C=O ja toinen on C=O, NH, S tai O;

10 tai kun X² ja Y² eivät ole liittyneinä yhteen ja kun R² on 4-asemassa, niin X² ja R² voivat yhteen liittyneinä muodostaa etyleenisillan.

3. Patenttivaatimuksen 2 mukainen yhdiste, jossa:

R¹ ja R² on valittu toisistaan riippumatta kussakin tapauksessa ryhmästä, jonka muodostavat:

H, NH₂ ja NO₂;

15 X¹ ja Y¹ yhteen liittyneinä muodostavat:

kuusijäsenisen heterosyklin, joka sisältää 1 N:n ja on substituoitu 1 - 2 R³:lla;

X² ja Y² ovat mahdollisesti läsnä, ja kun ne ovat läsnä, ne muodostavat yhteen liittyneinä:

20 kuusijäsenisen heterosyklin, joka sisältää 1 N:n ja on substituoitu 1 - 2 R³:lla;

tai kun X² ja Y² eivät ole liittyneinä yhteen ja kun R² on 4-asemassa, niin X² ja R² voivat yhteen liittyneinä muodostaa etyleenisillan;

25 R⁵ ja R⁶ on valittu toisistaan riippumatta kussakin tapauksessa ryhmästä, jonka muodostavat:

H, CH₃, CH₂CH₃ ja CH₂CH₂SCH₃;

R⁸ on valittu toisista riippumatta kussakin tapauksessa ryhmästä, jonka muodostavat:

30 H ja CH₃; ja

lukujen m¹, m², m³, m⁴, n¹, n², n³ ja n⁴ arvojen summa on 4 - 7.

4. Patenttivaatimuksen 3 mukainen yhdiste, jossa:

35 R³ on valittu toisista riippumatta ryhmästä, jonka muodostavat:

H ja CH₃;

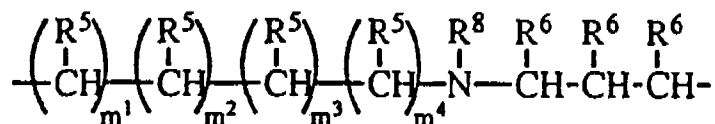
R⁷ on valittu toisista riippumatta ryhmästä, jonka muodostavat:

H, CH₃, CH₂CH₃ ja CH₂CH₂SCH₃; ja

Q on valittu ryhmästä, jonka muodostavat:



ja



5. Patenttivaatimuksen 1 mukaiset yhdisteet, jotka ovat:

(R,R)-1,2-bis-[2-(3-nitro-5-atsafenantreeni-1,10-dikarboksi-imido)propyyliamino]etaanin dihydrometaanisulfonaatti;

(S,S)-1,2-bis-[2-(3-nitro-5-atsafenantreeni-1,10-dikarboksi-imido)-1-metyylietyyliamino]etaanin dihydrometaanisulfonaatti;

(S,S)-1,2-bis-[2-(3-nitro-5-atsafenantreeni-1,10-dikarboksi-imido)-1-metyylietyyliamino]etaanin dihydrometaanisulfonaatti;

(R,R)-1,2-bis-[2-(3-nitro-7-metyyli-5-atsafenantreeni-1,10-dikarboksi-imido)propyyliamino]-(S)-1-metyylietaanin dihydrometaanisulfonaatti;

4-[3-(3-nitro-5-atsafenantreeni-1,10-dikarboksi-imido)propyyliamino]-1-(3-nitronaftaleeni-1,8-dikarboksi-imido)butaanin hydrometaanisulfonaatti;

(R,R)-1-[2-(5-atsafenantreeni-1,10-dikarboksi-imido)propyyliamino]-2-[2-(3-nitronaftaleeni-1,8-dikarboksi-imido)propyyliamino]etaanin dihydrometaanisulfonaatti;

4-[3-(8-atsafenantreeni-1,10-dikarboksi-imido)propyyliamino]-1-(3-nitronaftaleeni-1,8-dikarboksi-imido)butaanin hydrometaanisulfonaatti;

5 (R,R)-1-[2-(3-nitro-7-metyyli-5-atsafenantreeni-1,10-dikarboksi-imido)propyyliamino]-2-[2-(3-nitronaftaleeni-1,8-dikarboksi-imido)propyyliamino]etaanin dihydrometaanisulfonaatti;

10 (R,R)-1-[2-(6-atsafenantreeni-1,10-dikarboksi-imido)propyyliamino]-2-[2-(3-nitronaftaleeni-1,8-dikarboksi-imido)propyyliamino]etaanin dihydrometaanisulfonaatti;

(R,R)-1-[3-nitro-6-atsafenantreeni-1,10-dikarboksi-imido)propyyliamino]-2-[2-(3-nitronaftaleeni-1,8-dikarboksi-imido)propyyliamino]etaanin dihydrometaanisulfonaatti.

15 6. Farmaseuttinen koostumus, joka sisältää farmaseuttisesti hyväksyttävää kantajaa ja terapeuttisesti tehokkaan määrän patenttivaatimuksen 1 mukaista yhdistettä.

7. Farmaseuttinen koostumus, joka sisältää farmaseuttisesti hyväksyttävää kantajaa ja terapeuttisesti tehokkaan määrän patenttivaatimuksen 2 mukaista yhdistettä.

20 8. Farmaseuttinen koostumus, joka sisältää farmaseuttisesti hyväksyttävää kantajaa ja terapeuttisesti tehokkaan määrän patenttivaatimuksen 3 mukaista yhdistettä.

25 9. Farmaseuttinen koostumus, joka sisältää farmaseuttisesti hyväksyttävää kantajaa ja terapeuttisesti tehokkaan määrän patenttivaatimuksen 4 mukaista yhdistettä.

10. Farmaseuttinen koostumus, joka sisältää farmaseuttisesti hyväksyttävää kantajaa ja terapeuttisesti tehokkaan määrän patenttivaatimuksen 5 mukaista yhdistettä.

30 11. Menetelmä syövän hoitamiseksi nisäkkäässä, joka menetelmä käsittää patenttivaatimuksen 1 mukaisen yhdisteen syöpää inhiboivan määrän antamisen tällaisen hoidon tarpeessa olevalle nisäkkäälle.

12. Menetelmä syövän hoitamiseksi nisäkkäässä, joka menetelmä käsittää patenttivaatimuksen 2 mukaisen yh-

disteen syöpää inhiboivan määrän antamisen tällaisen hoidon tarpeessa olevalle nisäkkäälle.

5 13. Menetelmä syövän hoitamiseksi nisäkkäässä, joka menetelmä käsittää patenttivaatimuksen 3 mukaisen yhdisteen syöpää inhiboivan määrän antamisen tällaisen hoidon tarpeessa olevalle nisäkkäälle.

10 14. Menetelmä syövän hoitamiseksi nisäkkäässä, joka menetelmä käsittää patenttivaatimuksen 4 mukaisen yhdisteen syöpää inhiboivan määrän antamisen tällaisen hoidon tarpeessa olevalle nisäkkäälle.

 15. Menetelmä syövän hoitamiseksi nisäkkäässä, joka menetelmä käsittää patenttivaatimuksen 5 mukaisen yhdisteen syöpää inhiboivan määrän antamisen tällaisen hoidon tarpeessa olevalle nisäkkäälle.