(19) SUOMI - FINLAND
(FI)

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

(10) **FI 940680 A7**

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

(21) Patenttihakemus - Patentansökan - Patent application 940680

(51) Kansainvälinen patenttiluokitus - Internationell patentklassifikation - International patent classification
C07K 5/06
C07D295/192
C07D209/14
C07D213/36
C07D215/36
C07D217/02
C07D233/26
C07D233/61
C07D233/64
C07D239/06
C07D333/24
C07C311/19
C07D 295/19 (2006.01)

(22) Tekemispäivä - Ingivningsdag - Filing date **14.02.1994**

(23) Saapumispäivä - Ankomstdag - Reception date **14.02.1994**

(41) Tullut julkiseksi - Blivit offentlig - Available to the public **16.08.1994**

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

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

15.02.1993 FR 9301686

(71) Hakija - Sökande - Applicant

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

(72) Keksijä - Uppfinnare - Inventor

1 •Crhistophe, Bernard, Belgium, BELGIA, (BE)
2 •Foulon, Loic, France, RANSKA, (FR)
3 •Pellet Alain, France, RANSKA, (FR)
4 •Serradeil-Le Gal, Claudine, France, RANSKA, (FR)
5 •Valette, Gerard, France, RANSKA, (FR)

(74) Asiamies - Ombud - Agent

Kolster Oy Ab, Salmisaarenaukio 1, 00180 Helsinki

(54) Keksinnön nimitys - Uppfinningens benämning - Title of the invention
Menetelmä sulfamoyyli- ja amidinoryhmän sisältävien yhdisteiden valmistamiseksi
Förfarande för framställning av föreningar innehållande en sulfamoyl- och amidinogrupp

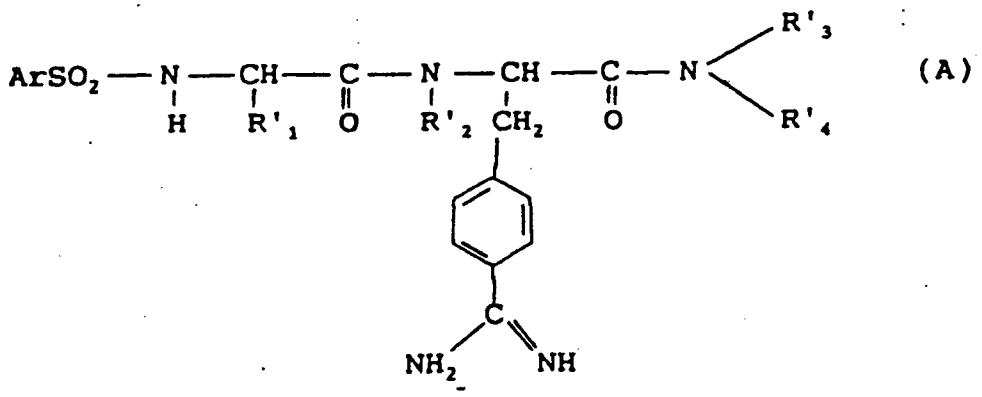
Menetelmä sulfamoyyli- ja amidinoryhmän sisältävien yhdisteiden valmistamiseksi

Tämä keksintö koskee uusia yhdisteitä, jotka sisältävät samanaikaisesti erityisesti sulfamoyyli- ja amidinoryhmän, menetelmää niiden valmistamiseksi ja niitä sisältäviä farmaseuttisia koostumuksia.

Näillä yhdisteillä on erityisesti tietty affiniteetti neuropeptidin Y, NPY:n, biologisia reseptoreita kohtaan, joita neuropeptidejä on läsnä keskus- ja ääreishermostoissa.

Neuropeptidi Y identifioitiin vasta noin kymmenen vuotta sitten, ja sen reseptoreille, jotka eivät ole polypeptidejä, tunnetaan nykyään hyvin vähän agonisteja tai antagonisteja, joiden käyttö hoidossa ei ole helppoa, erityisesti siksi, että ne hajoavat gastrointestinaalisella alueella; tuoreessa selonteossa julkaisussa Drugs of the Future 17 (1) 39 - 45 (1992) mainitaan benekstramiini, inositolifosfaatti ja antihistamiini, joka on johdettu guanidinoalkyyli-imidatsolista.

Yhdisteet, joilla on samankaltainen rakenne kuin keksinnön mukaisilla yhdisteillä, on kuvattu julkaisuissa EP-A-0 236 163 ja EP-A-0 236 164; ne vastaavat kaavaa A:

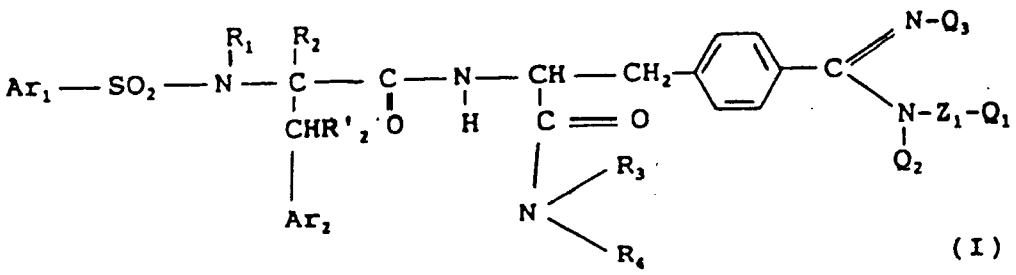


(A)

jossa R'_1, R'_2, R'_3 ja R'_4 ovat erityisesti alkyylejä tai fenyylejä. Nämä yhdisteet ovat antikoagulantteja ja anti-

trombboottisia aineita, niin että tästä julkaisusta ei voisi päätellä nyt kyseessä olevien yhdisteiden aktiivisuutta.

Keksinnön mukaisia ovat yhdisteet, joilla on kaava I:



(I)

jossa

Ar_1 on naftyyli, fenyyli, kinolyyli tai isokinolyyli, jotka on mahdollisesti substituoitu Cl:lla, F:lla, C_{1-4}-alkyylillä, C_{1-4}-alkoksilla, hydroksilla tai; (C_{1-4})dialkyyliaminolla;

Ar_2 on fenyyli tai tienyyli, jotka on mahdollisesti substituoitu Cl:lla, F:lla, C_{1-4}-alkyylillä, C_{1-4}-alkoksilla tai hydroksilla;

R_1, R_2 ja R'_2 merkitsevät toisistaan riippumatta vetyä tai C_{1-4}-alkyyliä;

R_1 ei merkitse mitään ja N on kiinnittynyt ryhmään Ar_2, ja R_2 ja R'_2 muodostavat mahdollisesti kaksoissidoksen;

tai R_1 tai R_2 on kiinnittynyt ryhmään Ar_2 ja on C_{1-3}-alkyleeni;

R_3 ja R_4, jotka ovat samanlaiset tai erilaiset, merkitsevät vetyä, C_{1-4}-alkyyliä tai muodostavat yhdessä typpiatomin kanssa, johon ne ovat kiinnittyneet, tyydyttyneen C_{5-7}-heterosyklin, joka on valittu ryhmästä, jonka muodostavat pyrrolidiini, piperidiini ja heksahydroatsepiini;

Z_1 on C_{1-12}-alkyleeni, jonka välissä tai päässä on mahdollisesti C_{5-7}-sykloalkyyli tai fenyyli;

Q_1 on metyyli, amino, alkoksikarbonyyliamino, alkyyliamino, dialkyyliamino, tyydyttynyt C_{5-7}-heterosyklinen aminoryhmä,

amidino, alkyyliamidino, guanidino, alkyyliguanidino, pyridyyli, imidatsolyyli, pyrimidinyyli, indolyyli, hydroksi, alkoksi, C_{2-8}-alkoksikarbonyyli, amino-C_{1-4}-alkyyli-N-C_{1-4}-alkyyliamino tai karbamoyyli, fenyyli tai fenyyli, joka on substituoitu Cl:lla, F:lla, C_{1-4}-alkyylillä, C_{1-4}-alkoksilla tai hydroksilla;

Q_2 on H tai alkyyli;

Q_3 on H tai C_{1-4}-alkyyli;

tai Q_1 ja Q_3 ovat kiinnittyneet yhteen muodostaen heterosyklin ja merkitsevät yhdessä C_2- tai C_3-alkyleeniä, kun taas Z_1 ei merkitse mitään,

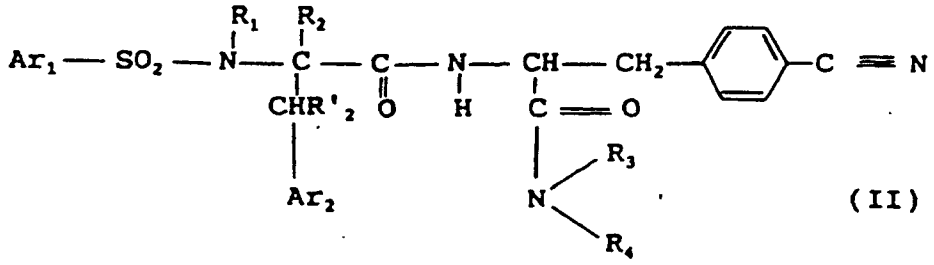
ja näiden yhdisteiden additiosuolat happojen kanssa.

Haarautumattomissa tai haarautuneissa alkyyli- ja alkoksiryhmissä on 1 - 4 hiiltä, ellei toisin ole ilmoitettu; tyydyttyneet heterosykliset aminoryhmät voivat merkitä pyrrolidinyyliä, piperidinoa, morfolinoa, piperatsinyyliä tai 4-alkyylipiperatsinyyliä. Fenyylit, ellei toisin ole ilmoitettu, voivat olla substituoituja Cl:lla, F:lla, C_{1-4}-alkyylillä, C_{1-4}-alkoksilla tai hydroksilla.

Suolat valmistetaan yleensä farmaseuttisesti hyväksyttävien happojen kanssa, mutta muiden happojen suolat, jotka ovat käyttökelpoisia kaavan I mukaisten tuotteiden puhdistuksessa tai eristämisessä, muodostavat myös osan keksintöä.

Kaavan I mukaiset yhdisteet, jotka käsittävät yleensä kaksi asymmetristä hiiltä ja 4 puhdasta enantiomeeriä sekä niiden seokset missä tahansa suhteissa, kuuluvat keksinnön piiriin.

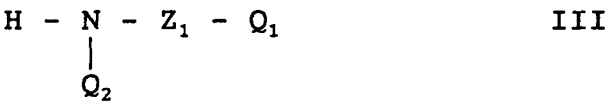
Keksinnön mukaiset yhdisteet voidaan valmistaa yhdisteistä, joilla on kaava II:



(II)

menetelmillä, joiden periaatteet tunnetaan ja joita alan ammattimies pystyy soveltamaan käytettyjen tuotteiden reaktiivisuuden ja liukoisuuden mukaan.

Amidiinien synteesille on kuvattu monia menetelmiä kirjassa "The chemistry of amidines and imidates", D. G. Neilson Ed Saul Patai; Wiley & Sons, s. 389 - 394 (1975). Yleensä nitriili muutetaan imidaattisuolaksi saattamalla se reagoimaan alkoholin kanssa vahvassa happoväliaineessa niin sanotussa Pinner-reaktiossa, ja tämä imidoesteri, joka on mahdollisesti vapaassa muodossa, saatetaan reagoimaan amiinin kanssa, jolla on kaava III:



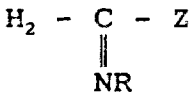
III

ei-reaktiivisessa polaarisessa liuottimessa, edullisesti alkoholissa, lämpötilassa, joka on 0 °C:sta liuottimen refluksoitumislämpötilaan.

Suurin osa näistä amiineista (III) tunnetaan ja uudet tuotteet voidaan valmistaa käyttämällä alan ammattimiehen hyvin tuntemia periaatteita ja menetelmiä. Esimerkiksi johdannaisia varten, joissa Q_1 on imidatsolyyli, voidaan viitata julkaisuihin US-3 881 016 ja Synth. Communic. 17, 223 - 227 (1987), tai kun Q_1 on t-butoksikarbonyyliaminoryhmä, julkaisuun Synth. Communic. 20 (16), 2559 - 2564 (1990).

Kaavan I mukaiset yhdisteet, joissa Q_1 on NH_2 tai alkyyliamino, voidaan valmistaa kaavan I mukaisten yhdisteiden hydrolyysillä, jossa kaavassa Q_1 on t-butoksikarbonyyliaminoryhmä.

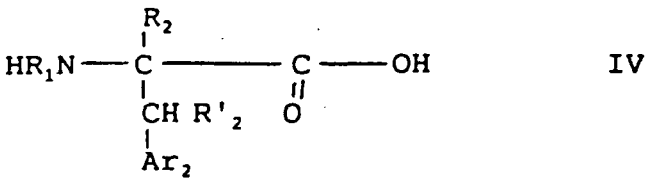
Kaavan I mukaiset yhdisteet, joissa Q_1 on substituoitu tai substituoimaton guanidinoryhmä, voidaan valmistaa saattamalla yhdiste, jossa $Q_1 = NH_2$, reagoimaan yhdisteen kanssa, jolla on kaava



jossa R on H tai alkyyli ja Z on nukleofugi kuten SO_3H, esimerkiksi olosuhteissa, jotka on kuvattu julkaisussa Tetrahedron Letters, 3183 - 3186 (1988), aminoiminometaanisulfonihapon kanssa; N-metyyliaminoiminometaanisulfonihappo voidaan saada kuten julkaisussa J. Org. Chem. 51 1882 (1986) on kuvattu.

Kaavan I mukaiset yhdisteet, joissa amidiiniryhmä sisältyy heterosykliin, voidaan valmistaa sinänsä tunnetulla menetelmällä saattamalla diamiini $H_2N-(CH_2)_n-NH_2$, jossa n on 2 tai 3, reagoimaan imidoesterin kanssa, jolloin mahdollisesti reaktiossa käytetään diamiinia, jonka toinen ryhmä on suojattu labiililla ryhmällä, joka poistetaan ennen syklisointia.

Joukko menetelmiä kaavan II mukaisten nitriilien valmistamiseksi, joissa Ar_1 on naftyyli, $R_1 = R_2 = R'_2 = H$, on kuvattu julkaisussa EP-A-0 236 163 ja siihen voidaan viitata erityisesti puhtaiden enantiomeerien valmistamiseksi 4-syaanifenyylialaniinin jokaisesta puhtaasta stereoisomeeristä, jossa karboksyylihapporyhmä on suojattu, mahdollisesti amidina, joka on substituoitu R_3:lla ja R_4:lla, kuten kaavassa I; tämä yhdiste saatetaan reagoimaan α-aminohapon kanssa, jolla on kaava IV:



IV

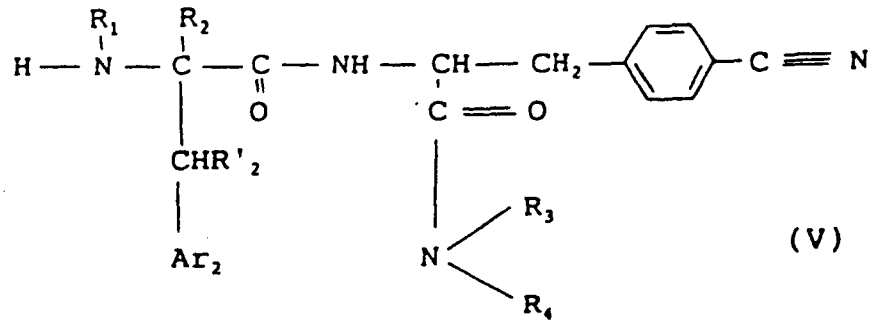
jossa aminoryhmä on suojattu etukäteen joko sulfamoyylinä Ar_1-SO_2-N< kuten kaavassa I tai labiililla ryhmällä kuten t-butoksikarbonyylillä, joka poistetaan kytkentäreaktion

jälkeen tavanomaisella tavalla reaktiolla vahvan vedettömän hapon kanssa.

Menetelmiä amidien valmistamiseksi karboksyyliryhmän ja aminoryhmän reaktiolla, jotka menetelmät toteutetaan 2 asymmetrisen hiilen avulla ilman näiden kummankaan hiilen ympärillä tapahtuvaa rasemisoitumista, voidaan myös löytää lukuisista peptidien kemiaan liittyvistä julkaisuista ja erityisesti julkaisusta The Peptides. Ed. E. Cross ja J. Meienhofer, vol. 1, 65 - 104 (1979), Acad. Press.

Yleensä nämä reaktiot tapahtuvat 0 - 40 °C:n lämpötiloissa inertissä liuottimessa kuten dikloorimetaanissa, asetonitriilissä, tetrahydrofuraanissa tai dimetyyliformamidissa niin, että läsnä on ainakin yksi ekvivalentti tertiaarista amiinia kuten trietyyliamiinia, tai edullisesti N-etyylimorfoliinin läsnä ollessa.

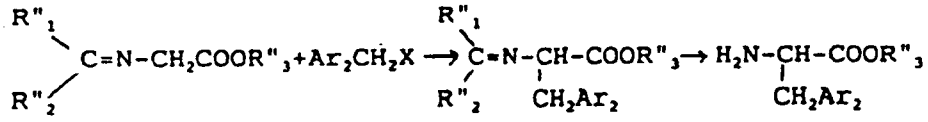
Sulfamoyyliryhmä $Ar_1-SO_2-N-R_1$ voidaan saada tavanomaisella tavalla saattamalla sulfokloridi Ar_1-SO_2-Cl reagoimaan emäksen läsnä ollessa mahdollisesti kaksifaasisessa väliaineessa faasisiirtokatalyytin läsnä ollessa joko aminohapon IV tai vastaavan alkyyliesterin kanssa tai nitriilin kanssa, jolla on kaava V:



(V)

Kun R_1 on muu kuin H, nitriilit II voidaan saada saattamalla R_1X reagoimaan sulfonamidin II kanssa, jossa R_1 on H, emäksen läsnä ollessa, jolloin X on halogeeniatomi tai sulfonaattiryhmä.

Kaavan IV mukaiset α-aminohapot tai vastaavat alifaattiset esterit ovat tunnettuja yhdisteitä tai ne voidaan valmistaa samanlaisilla menetelmillä kuin tunnetuille johdannaisille käytetään. Erityisesti viitataan julkaisuihin Greenstein ja M. Winitz, "Chemistry of the amino acids", J. Wiley and Sons Inc. toim., (1961), s. 697 - 714 ja s. 2693 - 2770 ja G.C. Barrett, "Chemistry and Biochemistry of the amino acids", Chapman and Hall ltd. toim., 1985, s. 246 - 353. Esimerkiksi kun R'_2 = H, Schiff-emäksen avulla kuten julkaisussa Synthesis 313 - 315 (1984) on kuvattu, seuraavan reaktiokaavion mukaisesti:



jossa R''_1 ja R''_2 merkitsevät fenyylirenkaita, R''_3 on alkyyli ja ryhmällä Ar_2 on sama merkitys kuin kaavassa I.

Kaavan IV mukaiset aminohapot, joissa R_2 on muu kuin H, voidaan saada samanlaisella tavalla. Tässä tapauksessa Schiff-emäs alkyloidaan peräkkäin Ar_2CH_2X:llä ja R_2X:llä tetrahydrofuraanissa emäksen kuten alkalimetallialkoksidin läsnä ollessa -70 - +25 °C:ssa.

Kaavan IV mukaisten aminohappojen tai vastaavien esterien saamiseksi yhden puhtaan enantiomeerin muodossa voidaan toteuttaa rasemaatin suolan jakokiteytyksiä optisesti aktiivisen hapon tai emäksen kanssa hyvin tunnetun periaatteen omaavan menetelmän mukaisesti; kaavan IV mukaisen aminohapon raseemisen esterin yksi enantiomeeri voidaan myös erottaa vastaavan aminohapon muodossa toteuttamalla raseemisen seoksen entsymaattinen hydrolyysi stereoselektiivisellä entsyymillä kuten α-kymotrypsiinillä, menetelmä, joka on kuvattu erityisesti julkaisussa Journal of Biochemistry 19, 877 - 881 (1971).

Kaavan I mukaisten yhdisteiden suolat valmistetaan saattamalla valitut hapot reagoimaan kaavan I mukaisen

amidiinin kanssa liuottimessa; saadut suolat erottuvat liuottimen tislauksen jälkeen tai kun on lisätty ei-liuotinta niiden saostamiseksi.

Kaavan I mukaiset yhdisteet ja niiden farmaseuttisesti hyväksyttävät suolat sitoutuvat neuropeptidin Y (NPY:n) biologisiin reseptoreihin, joka neuropeptidi on 36-aminohappopeptidi, jolla on monia fysiologisia aktiivisuuksia, erityisesti keskushermostossa tai sydän- ja verisuonijärjestelmässä. NPY säätelee psykomotorista aktiivisuutta, tuskaisuutta ja sedaatiota, se on ravinnon imeytymisen stimulantti; sillä on merkitystä masennuksessa, muistiprosesseissa, tietyissä seksuaalisissa käyttäytymistavoissa ja epilepsiassa; se inhiboi insuliinin, glukagonin ja luteinisoivan hormonin eritystä; se vaikuttaa munuaisissa ja erityisesti reniini-angiotensiinijärjestelmässä; lopuksi se on tehokas verisuonien supistaja. Voidaan viitata selontekoon, joka on julkaistu julkaisussa Drugs of the Future 17 (1) 39 - 45 (1992), jossa myös mainitaan NPY:n antagonistien mahdollisia terapeuttisia aktiivisuuksia.

Keksinnön mukaisten yhdisteiden affiniteetti NPY-reseptoreita kohtaan voidaan osoittaa in vitro käyttäen menetelmää, joka on kuvattu julkaisussa Unden et al., Eur. J. Biochem. 145, 525 - 530 (1984) rotan korteksimembraaneilla; näissä olosuhteissa keksinnön mukaisilla yhdisteillä, joista on esimerkkejä jäljempänä, on IC_{50}-arvot (pitoisuus, joka inhiboi 50 % HPY:n sitoutumisesta reseptoriinsa), jotka ovat 10 nM - 10 µM, kun taas IC_{50}-arvo NPY:n suhteen on 0,5 nM.

Affiniteetin omaavat yhdisteet voivat olla agonisteja tai antagonisteja peptidin NPY vaikutukselle reseptoriinsa.

NPY:n antagonistinen aktiivisuus voidaan osoittaa käyttämällä menetelmää, joka on kuvattu julkaisussa Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 64, 453 - 455 (1947), rotissa, joiden

keskushermosto on tuhottu; näissä olosuhteissa NPY:n antamisella on verenpainetta kohottava vaikutus, joka vähenee tai jopa katoaa, kun eläimiä käsitellään keksinnön mukaisella antagonistilla.

Yhdisteille, joilla on voimakas affiniteetti reseptoreja kohtaan, on mitattu 10 µg/kg:n laskimonsisäisten NPY-perfuusioiden aikana muutaman µg/kg:n ID_{50}-arvoja.

Nykyään ei tunneta spesifistä antagonistia, jolla olisi korkea affiniteetti ja joka olisi kilpailukykyinen, ja keksinnön mukaiset yhdisteet ovat erityisen arvokkaita; niitä voidaan edullisesti käyttää korkean verenpaineen vastaisina aineina tai angina pectoriksen hoidossa erityisesti niiden verisuonia laajentavan aktiivisuuden vuoksi tai sepelvaltimon ja aivojen verisuonikouristusten vastustamiseen sekä ateroskleroosin ja sydämen verentungosta aiheuttavan toiminnanvajavuuden hoidossa. Näitä yhdisteitä voidaan myös käyttää anorektisina aineina, masennuksen vastaisina aineina tai rauhoittavina aineina tuskaisuuden vähentämiseksi tai tiettyjen seksuaalisten käyttäytymishäiriöiden säätelemiseksi. Ne ovat myös hyvin mielenkiintoisia tulehduksen, allergian, tiettyjen gastrointestinaalisten häiriöiden kuten Crohnin taudin hoidossa tai ravinnon imeytymisen säätelemisessä tai vaihtoehtoisesti ylimääräisten rasvojen imeytymisen säätelemisessä lipolyyttisen aktiivisuuden vuoksi; ne ovat myös immunomodulaattoreita. Niitä voidaan käyttää kaikissa NPY:stä riippuvissa sairauksissa tai häiriötiloissa.

Siten keksintö koskee myös farmaseuttisia koostumuksia, jotka sisältävät aktiivisena aineosana yhtä kaavan I mukaisten yhdisteiden enantiomeereistä, yhtä niiden seosta tai niiden suoloja farmaseuttisesti hyväksyttävän hapon kanssa sekä oraalisesti, injektiolla tai transdermaalisesti antamiseen sopivaa täyteainetta. Vuorokausiannokset riippuvat hoidettavasta sairaudesta ja potilaasta.

Keksintö koskee farmaseuttisia koostumuksia, jotka sisältävät terapeuttisesti tehokkaan määrän keksinnön mukaista yhdistettä tai mitä tahansa sen farmaseuttisesti hyväksyttävää suolaa ja sopivia täyteaineita.

Mainitut täyteaineet valitaan farmaseuttisen formulaation ja halutun antotavan mukaan.

Keksinnön mukaisissa farmaseuttisissa koostumuksissa, jotka on suunniteltu oraaliseen, kielen alle, ihonalaiseen, lihaksensisäiseen, paikalliseen, henkitorvensisäiseen, nenään, transdermaaliseen tai rektaaliseen antamiseen, edellä esitetyn kaavan (I) mukaisia aktiivisia aineosia tai mitä tahansa niiden suolaa voidaan antaa eläimille ja ihmisille yksittäisannoksena sekoitettuna tavanomaisten farmaseuttisten kantajien kanssa edellä mainittujen häiriötilojen tai sairauksien hoitamiseksi tai ehkäisemiseksi.

Antamisen sopivia yksittäisannosmuotoja ovat oraaliset muodot kuten tabletit, gelatiinikapselit, jauheet, rakeet, oraaliset liuokset tai suspensiot sekä muodot, jotka on tarkoitettu kielen alle, poskeen, henkitorvensisäisesti ja nenään antamiseen, muodot, jotka on tarkoitettu ihonalaisesti, lihaksensisäisesti tai laskimonsisäisesti antamiseen, ja rektaaliseen antamiseen tarkoitetut muodot.

Paikallista antamista varten keksinnön mukaiset yhdisteet voidaan formuloida voiteiksi, salvoiksi tai lotioneiksi.

Halutun ehkäisevän tai terapeuttisen vaikutuksen varmistamiseksi aktiivisen aineosan annostus voi vaihdella 0,01:stä 50 mg:aan kg:aa kohti kehon painosta vuorokaudessa.

Kukin yksittäisannos voi sisältää 0,5 - 1 000 mg, edullisesti 1 - 500 mg, aktiivista aineosaa yhdessä farmaseuttisen kantajan kanssa. Mainittu yksikköannos voidaan antaa 1 - 5 kertaa vuorokaudessa, niin että saadaan anne-

tuksi 0,5 - 5 000 mg vuorokaudessa, edullisesti 1 - 2 500 mg.

Kun valmistetaan kiinteä koostumus kuten tabletteja, tärkein aktiivinen aineosa sekoitetaan farmaseuttisen kantajan kuten gelatiinin, tärkkelyksen, laktoosin, magnesiumstearaatin, talkin, arabikumin ja niiden kaltaisten kanssa; tabletit voidaan päällystää sakkaroosilla, selluloosajohdannaisella tai muilla sopivilla aineilla, tai vaihtoehtoisesti ne voidaan käsitellä siten, että niillä on jatkuva tai viivytetty aktiivisuus ja ne vapauttavat ennalta määrätyn määrän aktiivista aineosaa jatkuvasti.

Gelatiinikapseleina oleva valmiste aikaansaadaan sekoittamalla aktiivinen aineosa laimentimen kanssa ja kaatamalla saatu seos pehmeisiin tai kovagelatiinikapseleihin.

Siirappi- tai eliksiirimuodossa oleva valmiste sekä tippojen antamiseen tarkoitetut valmisteet voivat sisältää aktiivista aineosaa yhdessä makeutusaineen kanssa, edullisesti sellaisen makeutusaineen kanssa, jolla on hyvin vähäinen energiasisältö, antiseptisenä aineena olevan metyyliparabeenin ja propyyliparabeenin kanssa sekä aromiaineen ja sopivan väriaineen kanssa.

Veteen dispergoituvat jauheet tai rakeet voivat sisältää aktiivista aineosaa seoksena dispergointiaineiden, kostutusaineiden, suspendointiaineiden kuten polyvinyylipyrrolidonin sekä makeutusaineiden tai aromia parantavien aineiden kanssa.

Rektaalista antamista varten käytetään peräpuikkoja, jotka valmistetaan sideaineiden kanssa, jotka sulavat peräsuolen lämpötilassa, kuten kaakaovoita tai polyetyleeniglykoleja.

Parenteraalista antamista varten käytetään vesipitoisia suspensioita, isotonisia suolaliuoksia tai steriilejä injektoitavia liuoksia, jotka sisältävät farmaseutti-

sesti hyväksyttäviä dispergointiaineita ja/tai kostutusaineita kuten propyleeniglykolia tai butyleeniglykolia.

Aktiivinen aineosa voidaan myös formuloida mikrokapseleiksi yhden tai useamman kantajan tai lisäaineen kanssa, mikäli se on tarkoituksenmukaista.

Keksinnön mukaiset koostumukset voivat sisältää yhdessä edellä esitetyn kaavan (I) mukaisten yhdisteiden tai niiden farmaseuttisesti hyväksyttävän suolan kanssa muita aktiivisia aineosia, jotka voivat olla käyttökelpoisia edellä mainittujen häiriötilojen tai sairauksien hoidossa.

Yhdisteet, joissa Z_1 on C_{4-9}-alkyleeni ja Q_1 on sitoutunut ryhmään Z_1 typpiatomin kautta ja merkitsee amino-, guanidino- tai amidinoryhmää, joko substituoituina tai muunlaisina, ovat erityisen edullisia; toisaalta yhdisteet, joissa NR_3R_4 on pyrrolidinyyli, ovat edullisia.

Yhdisteet (I), joissa Z_1 on metyleenisykloheksyylimetyleeni, Q_1 on amino, alkyyliamino tai dialkyyliamino, R_3 ja R_4 muodostavat typpiatomin kanssa, johon ne ovat sitoutuneet, pyrrolidinyylin, Ar_2 on fenyyli tai metoksifenyyli, Ar_1 on naftyyli ja Q_2, Q_3, R_1, R_2 ja R'_2 ovat kaavassa (I) määritellyt, ovat erityisemmin edullisia.

Seuraavassa tekstissä kuvataan esimerkkejä keksinnön mukaisista yhdisteistä ja valmistusmenetelmistä. Ensin esitetään havainnollisuuden vuoksi useiden synteesiä varten tarkoitettujen välituoteyhdisteiden valmistus.

Kaavan I mukaiset yhdisteet sisältävät yleensä kaksi asymmetristä hiiltä ja ne voidaan eristää kahden diastereoisomeerisen raseemisen parin seoksen muodossa, joiden parien suhteelliset osuudet riippuvat toimintaolosuhteista niiden erilaisten fysikaalisten ominaisuuksiensa vuoksi. Kun lähtöaineet, jotka sisältävät asymmetrisen hiilen, eivät ole raseemisia seoksia, mutta ne ovat jommankumman enantiomeerin suhteen rikastuneita, lopputuote

ei yleensä ole kahden rasemaatin seos, paitsi jos toimintaolosuhteet aiheuttavat rasemisoitumista.

Jäljempänä kuvatuissa kaavan I mukaisissa tuotteissa kahden raseemisen parin suhteelliset osuudet mitataan tavanomaisilla menetelmillä kuten korkean erotuskyvyn omaavalla nestekromatografialla tai ydinmagneettisella resonanssispektroskopialla.

Ellei toisin ole ilmoitettu, kaavan II mukaiset eristetyt nitriilit ovat diastereoisomeerien ekvimolaarinen seos.

A. Sulfonamidien valmistus

N-(2-naftyylisulfonyyli)-1,2,3,4-tetrahydroisokinoliini-3-karboksyylihappo

46,8 ml 1 N vesipitoista NaOH-liuosta lisätään suspensioon, jonka muodostaa 5 g 1,2,3,4-tetrahydroisokinoliini-3-karboksyylihappovetykloridia 150 ml:ssa dioksaania, ja sen jälkeen lisätään hitaasti 5,3 g 2-naftaleenisulfonyylikloridia ja 1 N NaOH-liuosta pH:n pitämiseksi lähellä arvoa 10. Lisäyksen lopussa seosta pidetään sekoittumassa 3 tuntia noin 20 °C:ssa, ennen kuin lisätään 150 ml CH_2Cl_2:a. Kun vesifaasi on tehty happamaksi pH-arvoon 2, orgaaninen faasi erotetaan ja vesifaasia uutetaan uudelleen 150 ml:lla CH_2Cl_2:a. Orgaaniset faasit kuivataan, väkevöidään ja jäännös puhdistetaan silikageelikromatografialla eluoiden metyleenikloridin ja metanolin seoksella (80/20, tilavuus/tilavuus). Saadaan 7 g sulfonamidia hemihydraatin muodossa, sp. = 110 °C.

N-(3,4-dikloorifenyylisulfonyyli)-O-metyylityrosiini

5 g 3,4-dikloorifenyylisulfonyylikloridia lisätään sekoittaen seokseen, jonka muodostaa 3,8 g etyyli-O-metyylityrosinaattia 35 ml:ssa CH_2Cl_2:a ja 50 ml:ssa kylläistä kaliumkarbonaatin vesiliuosta. Yhden yön jälkeen kiinteä aine poistetaan, orgaaninen faasi erotetaan ja vesifaasia uutetaan uudelleen CH_2Cl_2:lla. Kuivatut orgaaniset faasit

väkevöidään ja jäännös kromatografoidaan silikapylväässä eluoiden CH_2Cl_2:n ja CH_3OH:n seoksella (95/5, tilavuus/tilavuus). Saadaan 6,8 g raseemista etyyli-N-(3,4-dikloorifenyylisulfonyyli)-O-metyylityrosinaattia, joka tuote sulaa 99 °C:ssa. Tämä esteri hydrolysoidaan 100 ml:ssa C_2H_5OH:a, joka sisältää 9,5 ml 5 N KOH:n vesiliuosta, jolloin saadaan happamaksi tekemisen jälkeen 5,5 g vastaavaa happoa, joka sulaa 183 °C:ssa.

Seuraavat yhdisteet valmistetaan samalla tavalla:

N-(2-naftyylisulfonyyli)fenyylialaniini
sp. = 146 °C (metyyliesteri: sp. = 144 °C)

N-(2-naftyylisulfonyyli)-O-metyylityrosiini
sp. = 174 °C (etyyliesteri: sp. = 138 °C)

N-metyyli-N-(2-naftyylisulfonyyli)fenyylialaniini
sp. = 122 °C (metyyliesteri: sp. = 106 °C)

N-(2-naftyylisulfonyyli)-2-amino-2-indaanikarboksyylihappo
sp. = 264 °C

N-(5-isokinolyylisulfonyyli)-α-metyylifenyylialaniini
(etyyliesteri, sp. = 60 °C)

N-(8-kinolinyylisulfonyyli)-O-metyylityrosiini
sp. = 228 °C

N-(2-naftyylisulfonyyli)-O-bentsyylityrosiini
sp. = 182 °C

N-(1-naftyylisulfonyyli)-2,4-dimetyylifenyylialaniini
sp. = 220 °C
(etyyliesteri: sp. = 134 °C)

N-(4-tolyylisulfonyyli)-4-kloorifenyylialaniini
sp. = 164 °C
(etyyliesteri, sp. = 114 °C).

Lähtöaineena käytetty etyyli-2-amino-2-indaanikarboksylaatti voidaan valmistaa etyyli-N-difenyylimetyleeniglysinaatista: 25 g etyyli-N-difenyylimetyleeniglysi-

naattia, joka on -70 °C:ssa, lisätään 1 500 ml:aan tetrahydrofuraania, joka sisältää 10,5 g kalium-tert-butoksidia, ja sen jälkeen lisätään hitaasti 12,6 ml α,α-(dibromi)-orto-ksyleeniä ja 12 tunnin kuluttua 10,5 g kalium-tert-butoksidia. Seoksen annetaan lämmetä huoneenlämpötilaan ja 12 tunnin kuluttua väliaineeseen lisätään kylläistä NH_4Cl:n vesiliuosta. Liuottimet poistetaan tislaamalla alipaineessa ja jäännöstä uutetaan $(C_2H_5)_2O$:lla. Erotettua orgaanista faasia sekoitetaan 16 tuntia huoneenlämpötilassa 150 ml:n kanssa 1 N HCl:n vesiliuosta. Kun vesipitoinen liuos on pesty 3 kertaa $(C_2H_5)_2O$:lla, sen pH säädetään arvoon 8 lisäämällä $NaHCO_3$:a ja 13,4 g haluttua esteriä uutetaan siitä CH_2Cl_2:iin.

Sp. = 56 °C.

B. (4-syaani)fenyylialanyyliamidien valmistus

1. (4-syaani)fenyylialaniinin etyyliesteri

7,23 g tetrabutyyliammoniumbromidia, 93 g Na_2CO_3:a ja sitten 60 g etyyli-N-(difenyylimetyleeni)glysinaattia lisätään liuokseen, jonka muodostaa 40,4 g 4-(bromimetyyli)bentsonitriiliä 460 ml:ssa vedetöntä CH_3CN:a. Väliainetta pidetään 4 tuntia refluksoitumislämpötilassaan ja sitten kiinteä aine erotetaan ja liuotin poistetaan tislaamalla alipaineessa. Jäännös otetaan talteen 1 litraan $(C_2H_5)_2O$:a ja sitten, kun on suodatettu, väkevöidään 500 ml:ksi, ennen kuin siihen lisätään 300 ml 1 N HCl:n vesiliuosta. Sekoitetaan 16 tuntia, minkä jälkeen seos dekantoidaan ja erotetun vesifaasin pH säädetään noin arvoon 8. Lopputuote uutetaan siitä CH_2Cl_2:iin. Saadaan 34,8 g esteriä öljymäisessä muodossa, jonka vetykloridi sulaa 170 °C:ssa.

2. Edellisen esterin vasemmalle kiertävien ja oikealle kiertävien isomeerien erotus entsymaattisella hydrolyysillä

10 g raseemista esteriä, 20 mg α-kymotrypsiiniä ja 0,9 g naudan seerumin albumiinia sekoitetaan 16 tuntia

noin 25 °C:ssa 1 l:ssa 0,1 M CH_3COONa:n vesiliuosta, jonka pH on säädetty välille 6,5 - 6,8 lisäämällä 0,1 N NaOH:n vesiliuosta. Kun väliaine on suodatettu talkin ja sitten aktivoidun hiilen kanssa, puolet liuottimesta poistetaan tislaamalla alipaineessa noin 35 °C:ssa ja jäljelle jääneen vesipitoisen liuoksen pH säädetään arvoon 8 lisäämällä NaOH:a, ja sitten uutetaan CH_2Cl_2:lla. Orgaaninen faasi käsitellään tavallisesti, minkä jälkeen saadaan 4,5 g öljymäistä vasemmalle kiertävää etyyli-2-amino-3-(4-syaanifenyyli)propionaattia.

$[\alpha]_D^{20}$ = -27° (c = 1; CH_3OH)

Emäksinen vesipitoinen liuos sisältää toista enantiomeeriä vastaavan hapon natriumsuolaa. Kun on tehty happamaksi pH-arvoon 4 ja sen jälkeen pakastuskuivattu, erottuu valkoinen jauhe, joka sisältää vasemmalle kiertävää aminohappoa.

3. N-(t-butoksikarbonyyli)-4-syaanifenyylialaniini

20 ml 1 N NaOH:n vesiliuosta ja 4,34 g di-(tert-butyyli)karbonaattia lisätään 5 °C:ssa liuokseen, jonka muodostaa 4,34 g 4-syaanifenyylialaniinin etyyliesteriä 70 ml:ssa dioksaania. Kun seos on palautunut huoneenlämpötilaan ja on sekoitettu 3 tuntia, reaktioväliaine haihdutetaan kuiviin; sitten jäännöksen päälle kaadetaan 100 ml vettä, ja kun on pesty $CH_3COOC_2H_5$:lla, vesipitoisen liuoksen pH säädetään arvoon 2 lisäämällä $KHSO_4$-liuosta; sitten lopputuote uutetaan CH_2Cl_2:sta.

4. 1-[2-amino-3-(4-syaanifenyyli)]propionyylipyrrolidiini

1,98 g pyrrolidiinia ja 3 g hydroksibentsotriatsolia lisätään 0 °C:ssa 70 ml:aan CH_2Cl_2:a, joka sisältää 5,4 g N-(t-butoksikarbonyyli)-4-syaanifenyylialaniinia, ja sen jälkeen lisätään noin -5 °C:ssa liuos, jonka muodostaa 4 g disykloheksyylikarbodi-imidiä 30 ml:ssa CH_2Cl_2:a. Kun on sekoitettu 16 tuntia 20 °C:ssa, orgaaninen faasi suodatetaan ja pestään kylläisellä Na_2CO_3:n vesiliuoksella ja

sitten $KHSO_4$-liuoksella pH-arvoon 2 ja lopuksi vedellä. Tavallisten käsittelyjen jälkeen saadaan 4,73 g haluttua johdannaista, jonka primaarinen amiiniryhmä on suojattu t-butoksikarbonyyliryhmällä; tämä ryhmä voidaan poistaa hapon vaikutuksella: yhdiste liuotetaan 50 ml:aan etyyliasetaattia ja lisätään 50 ml etyyliasetaattiliuosta, joka on kyllästetty 15 °C:ssa HCl:lla, noin 0 °C:ssa; kun on sekoitettu 2 tuntia noin 20 °C:ssa, liuotin poistetaan ja saadaan halutun tuotteen vetykloridi.

Raseeminen vetykloridi sulaa 224 °C:ssa.

Enantiomeeri, joka on valmistettu vasemmalle kiertävästä esteristä, on vasemmalle kiertävä:

$[\alpha]_D^{20}$ = -68°8 (c = 1; CH_3OH)

kun taas vasemmalle kiertävästä jäljelle jääneestä aminohaposta valmistettu enantiomeeri on oikealle kiertävä samoissa mittausolosuhteissa.

5. 1-[2-amino-3-(4-syaanifenyyli)]propionyylipiperidiini

Raseeminen vetykloridi sulaa 218 °C:ssa; välituoteyhdiste N-(t-butoksikarbonyyli) sulaa 132 °C:ssa.

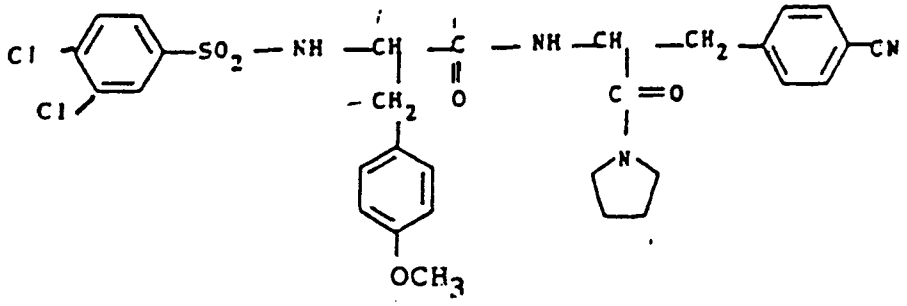
6. [N-metyyli-N-etyyli]-2-amino-3-(4-syaanifenyyli)propioniamidi

Raseeminen vetykloridi sulaa 228 °C:ssa.

C. Kaavan II mukaisten yhdisteiden valmistus

1. Sulfonamidin ja (4-syaani)fenyylialanyyliamidin reaktiolla

1-(2-[2-(3,4-dikloorifenyylisulfamoyyli)-3-(4-metoksifenyyli)propioniamido]-3-(4-syaanifenyyli)propionyyli)pyrrolidiini (yhdiste 1)



2,5 g N-(3,4-dikloorifenyylisulfonyyli)-O-metyylityrosiinia, 1,82 g 1-[2-amino-3-(4-syaani)fenyylipropionyyli]pyrrolidiinivetykloridia ja 2,87 g bentsotriatsol-1-yylioksi-tris(dimetyyliamino)fosfoniumheksafluorifosfaattia (BOP) lisätään 100 ml:aan asetonitriiliä 0 °C:ssa, minkä jälkeen lisätään 1,75 ml trietyyliamiinia alle 5 °C:n lämpötilassa. Sekoitetaan 16 tuntia huoneenlämpötilassa noin 20 °C:ssa, minkä jälkeen liuotin poistetaan alipaineessa ja jäännös liuotetaan 80 ml:aan $CH_3COOC_2H_5$:a. Kun orgaaninen faasi on pesty vesipitoisella liuoksella pH-arvossa 2, kylläisellä $NaHCO_3$-liuoksella ja vedellä, liuotin poistetaan tislaamalla ja jäännös kromatografoidaan silikageelipylväällä eluoiden CH_2Cl_2:n ja CH_3OH:n seoksella (98/2, tilavuus/tilavuus). Saadaan 2,9 g nitriilin diastereoisomeerien seosta, joka seos sulaa 101 °C:ssa.

Seuraavat yhdisteet saadaan samalla tavalla:

N-etyyli-N-metyyli-2-[2-(3,4-dikloorifenyylisulfamoyyli)-3-(4-metoksifenyyli)propioniamido]-3-(4-syaanifenyyli)propioniamidi (yhdiste 2).

Sp. = 192 °C, kiteytynyt 1,5 H_2O:n kanssa

1-(2-[2-(2-naftyylisulfamoyyli)-3-(4-metoksifenyyli)propioniamido]-3-(4-syaanifenyyli)propionyyli)pyrrolidiini (yhdiste 3)

Valmistettiin raseemisesta sulfonamidista ja vasemmalle kiertävästä 1-[2-amino-3-(4-syaanifenyyli)propionyyli]pyrrolidiinivetykloridista.

Sp. = 135 °C, kiteytynyt 1,5 H_2O:n kanssa

1-(2-[2-(2-naftyylisulfamoyyli)-3-fenyylipropioniamido]-3-(4-syaanifenyyli)propionyyli)pyrrolidiini (yhdiste 4)

Sp. = 206 °C, kiteytynyt H_2O:n kanssa

1-(2-[2-(2-naftyylisulfamoyyli)-3-fenyylipropioniamido]-3-(4-syaanifenyyli)propionyyli)piperidiini(yhdiste 5)

Sp. = 210 °C, kiteytynyt H_2O:n kanssa

N-etyyli-N-metyyli-2-[2-(1-naftyylisulfamoyyli)-3-(3,4-dikloorifenyyli)propioniamido]-3-(4-syaanifenyyli)-propioniamidi (yhdiste 6).

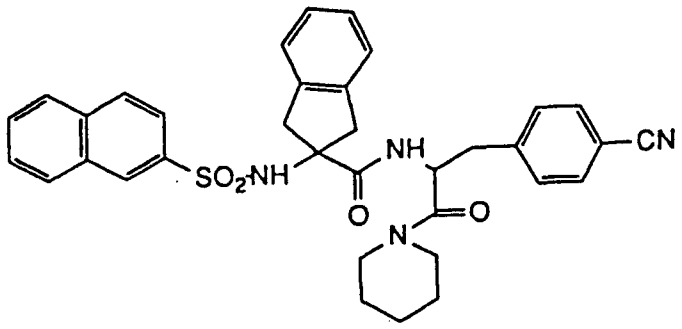
Sp. = 182 °C, kiteytynyt 0,5 H_2O:n kanssa

N-(2-naftyylisulfonyyli)-3-[1-(pyrrolidinyylikarbonyyli)-2-(4-syaanifenyyli)etyyliaminokarbonyyli]tetrahydroisokinoliini (yhdiste 7)

Sp. = 232 °C, kiteytynyt 0,75 H_2O:n kanssa

1-(2-[(2-(2-naftyylisulfamoyyli)-2-indanyyli)karboksiamido]-3-(4-syaanifenyyli)propionyyli)piperidiini (yhdiste 8)

Sp. = 224 °C, kiteytynyt H_2O:n kanssa



1-(2-[2-(8-kinolyylisulfamoyyli)-3-(4-metoksifenyyli)propioniamido]-3-(4-syaanifenyyli)propionyyli)pyrrolidiini (yhdiste 9)

valmistettu raseemisesta sulfonamidista ja vasemmalle kiertävästä 1-[2-amino-3-(4-syaanifenyyli)]propionyylipyrrolidiinivetykloridista

Sp. = 175 °C, kiteytynyt 1,5 H_2O:n kanssa

1-(2-[2-(2-naftyylisulfamoyyli)-3-(4-bentsyylioksifenyyli)propioniamido]-3-(4-syaanifenyyli)propionyyli)-pyrrolidiini (yhdiste 10)

Sp. = 110 °C, kiteytynyt 1 H_2O:n kanssa

2. α-aminohapon kytkentäreaktiolla (4-syaanifenyyli)alanyyliamidin kanssa ja sen jälkeen reaktiolla sulfokloridin kanssa

2.1. 1-(2-[2-(2-naftyylisulfamoyyli)-3-fenyylipropioniamido]-3-(4-syaanifenyyli)propionyyli)pyrrolidiini (yhdiste 4 ja yhdiste 4A)

a) 1,75 g N-(t-butoksikarbonyyli)fenyylialaniinia, 0,95 ml N-etyylimorfoliinia, 3,34 g BOP:a ja 1,75 g 1-(2-amino-3-(4-syaanifenyyli)propionyyli)pyrrolidiinivetykloridia lisätään 0 °C:ssa 20 ml:aan CH_3CN:a, minkä jälkeen lisätään 1,6 ml N-etyylimorfoliinia. Sekoitetaan 16 tuntia huoneenlämpötilassa, minkä jälkeen liuotin poistetaan tislaamalla alipaineessa ja jäännös liuotetaan $CH_3COOC_2H_5$:iin niin, että läsnä on kylläistä $NaHCO_3$-liuosta. Orgaaninen faasi, joka on pesty tavanomaisella tavalla ja kuivattu, väkevöidään alipaineessa ja jäännös puhdistetaan kromatografialla silikageelipylväässä eluoiden CH_2Cl_2:n ja CH_3OH:n seoksella (98/2, tilavuus/tilavuus).

Saatu tuote liuotetaan 50 ml:aan CH_2Cl_2:a 0 °C:ssa, lisätään 50 ml CF_3COOH:a. Kun väliaine on palautunut huoneenlämpötilaan, sitä sekoitetaan vielä 30 minuuttia ja sitten haihtuvat tuotteet poistetaan tislaamalla alipaineessa; kun on lisätty 40 ml vettä, seos pakastuskuivataan, jolloin saadaan 2,9 g trifluoriasetaattia.

b) 1,75 ml N-etyylimorfoliinia lisätään hitaasti 0 °C:ssa 35 ml:aan liuosta, jonka muodostavat 2,3 g edellistä trifluoriasetaattia CH_2Cl_2:ssa, minkä jälkeen lisätään 1,1 g 2-naftaleenisulfonyylikloridia liuoksena 10 ml:ssa CH_2Cl_2:a. Sekoitetaan 4 tuntia huoneenlämpötilassa, minkä jälkeen orgaaninen faasi pestään 0,1 N HCl:n vesiliuoksella ja sitten vedellä. Liuottimen tislauksen jälkeen saatu jäännös kromatografoidaan silikageelillä eluoiden CH_2Cl_2:n ja CH_3OH:n seoksella (95/5, tilavuus/tilavuus), jolloin saadaan 1,95 g odotettua yhdistettä 4.

Kun kaksi lähtöainetta ovat puhtaita enantiomeerejä, näissä olosuhteissa saadaan vain yhtä yhdisteen 4 neljästä stereoisomeeristä.

Edellä kuvatuista kahdesta vasemmalle kiertävästä enantiomeeristä valmistettu tuote (yhdiste 4) kiteytyy 0,25 H_2O:n kanssa ja sulaa 118 °C:ssa.

$[\alpha]_D^{20}$ = -19°5 (c = 1; DMSO)

Seuraavat yhdisteet saadaan samalla reaktiosarjalla:

käyttäen lähtöaineina N-(t-butoksikarbonyyli)-L-fenyylialaniinia ja vasemmalle kiertävän 1-[2-amino-3-(4-syaanifenyyli)propionyyli]pyrrolidiinin vetykloridia yhdiste 4B.

$[\alpha]_D^{20}$ = +15°5 (c = 1; DMSO)

käyttäen lähtöaineina N-(t-butoksikarbonyyli)-O-metyyli-D-tyrosiinia ja vasemmalle kiertävän 1-[2-amino-3-(4-syaanifenyyli)propionyyli]pyrrolidiinin vetykloridia, hydratoitu 1-(2-[2-(2-naftyylisulfamoyyli)-3-(4-metoksifenyyli)propioniamido]-3-(4-syaanifenyyli)propionyyli)pyrrolidiini (yhdiste 3A)

Sp. = 143 °C

$[\alpha]_D^{20}$ = +4°1 (c = 1; CH_3OH)

käyttäen lähtöaineina N-(t-butoksikarbonyyli)-D-fenyylialaniinia ja oikealle kiertävän 1-[2-amino-3-(4-syaanifenyyli)propionyyli]pyrrolidiinin vetykloridia 1-(2-[2-(5-dimetyyliamino-1-naftyylisulfamoyyli)-3-fenyylipropioniamido]-3-(4-syaanifenyyli)propionyyli)pyrrolidiini (yhdiste 11)

Sp. = 116 °C

$[\alpha]_D^{20}$ = -4°5 (c = 1; DMSO)

käyttäen lähtöaineina raseemisia seoksia 1-(2-[2-(1-naftyylisulfamoyyli)-3-(2-tienyyli)propioniamido]-3-(4-syaanifenyyli)propionyyli)pyrrolidiini (yhdiste 12)

Sp. = 121 °C

2.2. 1-(2-[(N-(2-naftyylisulfamoyyli)-5-metoksi-2-indolyyli)karboksiamido]-3-(4-syaanifenyyli)propionyyli)-pyrrolidiini (yhdiste 13)

a) 1,3 g 5-metoksi-2-indolikarboksyylihappoa, 3,16 g BOP:a ja 2 g 1-(2-amino-3-(4-syaanifenyyli)propionyyli)pyrrolidiinivetykloridia lisätään 0 °C:ssa 100 ml:aan CH_3CN:a, minkä jälkeen lisätään 2,5 ml trietyyliamiinia.

Sekoitetaan 16 tuntia huoneenlämpötilassa, minkä jälkeen 1-(2-[(5-metoksi-2-indolyyli)karboksiamido]-3-(4-syaanifenyyli)propionyyli)pyrrolidiini suodatetaan, pestään eetterillä ja kuivataan.

Sp. = 204 °C

b) 0,23 g 60-%:ista natriumhydridin suspensiota öljyssä lisätään 0 °C:ssa suspensioon, jonka muodostaa 2,2 g edellistä tuotetta 100 ml:ssa THF:a.

Sekoitetaan 1 tunti 5 °C:ssa, minkä jälkeen lisätään 1,3 g 2-naftaleenisulfonyylikloridia liuoksena 20 ml:ssa THF:a noin 0 °C:ssa ja seosta sekoitetaan huoneenlämpötilassa 16 tuntia ja sitten noin 50 °C:ssa 3 tuntia. Sakka suodatetaan ja suodos haihdutetaan alipaineessa. Jäännös kromatografoidaan silikapylväässä eluoiden CH_2Cl_2:n ja sykloheksaanin seoksella (70/30, tilavuus/tilavuus), jolloin saadaan odotettu hemihydraattituote, joka sulaa 186 °C:ssa.

Samalla tavalla käyttäen lähtöaineena 2-indolikarboksyylihappoa erottuu 1-(2-[(N-(2-naftyylisulfamoyyli)-2-indolyyli)karboksiamido]-3-(4-syaanifenyyli)propionyyli)-pyrrolidiini (yhdiste 14).

Sp. = 180 °C

3. Kaavan II mukaisen sulfonamidin substituutiolla yhdisteen saamiseksi, jossa R_1 on muu kuin H

1-(2-[2-(N-metyyli-2-naftyylisulfamoyyli)-3-fenyylipropioniamido]-3-(4-syaanifenyyli)propionyyli)pyrrolidiini (yhdiste 15)

2 g yhdistettä 4 liuotetaan 20 ml:aan dimetyyliformamidia 0 °C:ssa ja lisätään 0,475 g K_2CO_3:a ja 0,214 ml ICH_3:a. Kun on pidetty 24 tuntia 5 °C:ssa, lisätään 20 ml H_2O:ä ja 40 ml CH_2Cl_2:a. Dekantoitu orgaaninen faasi pestään, kuivataan ja haihdutetaan kuiviin. Jäännös uudelleenkiteytetään $(CH_3)_2CHOH$:sta, jolloin saadaan 1,76 g lopputuotetta, joka sulaa 186 °C:ssa.

Yhdisteestä 4A valmistettu enantiomeeri, joka on kuvattu kohdassa C-2, on oikealle kiertävä.

$[\alpha]_D^{20}$ = 40° (c = 1; CH_3OH)

4. Sulfonamidin ja 4-syaanifenyylialaniinin esterin reaktiolla ja sen jälkeen saippuoinnilla ja asyloinnilla

1-(2-[2-(4-metyylifenyylisulfamoyyli)-3-(4-kloorifenyyli)propioniamido]-3-(4-syaanifenyyli)propionyyli)heksahydroatsepiini (yhdiste 16)

a) 4 g N-(4-tolyylisulfonyyli)-4-kloorifenyyli)alaniinia ja 4,1 g 4-syaanifenyylialaniinietyyliesterivetykloridia saatetaan reagoimaan kohdassa § (C.1) kuvatuissa olosuhteissa ja tavallisilla käsittelyillä saadaan 3,7 g etyyli-2-(2-(4-tolyylisulfamoyyli)-3-(4-kloorifenyyli)propioniamido)-3-(4-syaanifenyyli)propionaattia, joka sulaa 82 °C:ssa.

Tämä esteri hydrolysoidaan liuoksella, jonka muodostaa 1 g KOH:a seoksessa, jonka muodostavat 10 ml vettä ja 20 ml etanolia, jolloin saadaan happamaksi tekemisen jälkeen 2,5 g vastaavaa happoa, joka sulaa 104 °C:ssa.

b) 2 g B.O.P.:a ja 1,6 ml N-etyylimorfoliinia lisätään 0 °C:ssa liuokseen, jonka muodostaa 2,5 g edellistä happoa 80 ml:ssa CH_3CN:a, minkä jälkeen lisätään 0,5 g heksametyleeni-imiiniä. Sekoitetaan 16 tuntia noin 20 °C:ssa, minkä jälkeen liuotin haihdutetaan. Jäännös liuotetaan CH_2Cl_2:iin. Orgaaninen faasi pestään tavallisella tavalla, kuivataan ja sitten väkevöidään alipaineessa.

Kun on suoritettu silikageelikromatografointi eluoiden CH_2Cl_2:n ja CH_3OH:n seoksella (tilavuus/tilavuus, 95/5), saadaan 1,3 g odotettua tuotetta.

Sp. = 194 °C

(2-[2-(1-naftyylisulfamoyyli)-3-(2,4-dimetyylifenyyli)propioniamido]-3-(4-syaanifenyyli)propionyyli)dimetyyliamiini (yhdiste 17) valmistetaan samalla tavalla.

Sp. = 140 °C

D. Imidoesterien valmistus, jotka ovat välituotteita valmistettaessa amidiineja nitriileistä

1. Käyttäen lähtöaineina yhdistettä 5 ja C_2H_5OH:a

2 g yhdistettä 5 lisätään nopeasti 20 ml:aan vedetöntä C_2H_5OH:a, joka on kyllästetty 0 °C:ssa HCl:lla. Sekoitetaan yön yli lämpötilavälillä 0 °C - 5 °C, minkä jälkeen liuotin poistetaan tislaamalla alle 25 °C:n lämpötilassa, jolloin saadaan halutun tuotteen vetykloridi.

2. Käyttäen lähtöaineina yhdistettä 4 ja CH_3OH:a

5 g yhdistettä 4 lisätään nopeasti 100 ml:aan vedetöntä CH_3OH:a, joka on kyllästetty 0 °C:ssa HCl:lla. Sekoitetaan yön yli noin 0 °C:ssa, minkä jälkeen liuotin poistetaan tislaamalla alle 22 °C:n lämpötilassa imidoesterin vetykloridin eristämiseksi.

Vastaavan emäksen saamiseksi vetykloridi liuotetaan 100 ml:aan CH_2Cl_2:a ja sitten lisätään trietyyliamiinia noin 5 °C:ssa, kunnes saavutetaan pH-arvo 7,5 (mitattu vesipitoisessa väliaineessa). Sen jälkeen orgaaninen faasi pestään 5 kertaa 30 ml:lla vettä noin 20 °C:ssa, kuivataan ja väkevöidään, jolloin saadaan 5,2 g imidoesteriä.

Seuraavissa esimerkeissä kuvatulla tavalla valmistettujen tuotteiden rakennekaavat ja fysikaaliskemialliset ominaisuudet on esitetty taulukossa I; A/B tarkoittaa 2 rasemaatin suhteellisia osuuksia.

Esimerkki 1

2 g yhdisteen 5 imidoesterin vetykloridia, joka on valmistettu kohdan D-1 mukaisesti, liuotetaan 20 ml:aan

vedetöntä isopropanolia ja liuokseen lisätään 1,6 ml n-propyyliamiinia. Sekoitetaan 2 tuntia, minkä jälkeen liuotin poistetaan ja jäännös kromatografoidaan silikageelillä eluoiden CH_2Cl_2:n ja CH_3OH:n seoksella (9/1, tilavuus/tilavuus). Näin saadaan 1,7 g odotetun tuotteen vetykloridia.

Esimerkki 2

1 g yhdisteen 5 imidoesterin vetykloridia, joka on valmistettu kohdan D-1 mukaisesti, liuotetaan 10 ml:aan vedetöntä C_2H_5OH:a. Lisätään 0,14 ml 1,2-etaanidiamiinia ja väliainetta pidetään noin 70 °C:ssa 1 tunti 30 minuuttia. Liuotin poistetaan alipaineessa ja jäännös puhdistetaan silikageelikromatografialla eluoiden CH_2Cl_2:n ja CH_3OH:n seoksella (92/8, tilavuus/tilavuus).

Esimerkki 3

2,1 ml trietyyliamiinia ja 0,33 ml 1-aminopentanolia lisätään 5 °C:ssa liuokseen, jonka muodostaa 2 g yhdisteen 4 imidoesterin vetykloridia, joka on valmistettu kohdan D-1 mukaisesti. Sekoitetaan 16 tuntia huoneenlämpötilassa, minkä jälkeen liuotin haihdutetaan alipaineessa ja jäännös kromatografoidaan silikageelillä eluoiden CH_2Cl_2:n ja CH_3OH:n seoksella (9/1, tilavuus/tilavuus), jolloin saadaan 1,5 g vetykloridia.

Esimerkki 4

3,5 ml trietyyliamiinia ja 2,2 g N-(t-butyylioksikarbonyyli)-1,3-propaanidiamiinia lisätään 5 °C:ssa liuokseen, jonka muodostaa 4,5 g yhdisteen 4 imidoesterin vetykloridia. Kun on pidetty 20 tuntia huoneenlämpötilassa, liuotin poistetaan tislaamalla alipaineessa ja jäännös liuotetaan 50 ml:aan CH_2Cl_2:a. Orgaaninen liuos pestään 0,1 N NaOH:n vesiliuoksella ja sitten vedellä ja kuivataan. Väkevöinnin jälkeen saatu jäännös kiteytetään $[(CH_3)_2CH]_2O$:n ja $CH_3COOC_2H_5$:n seoksesta, jolloin saadaan 2,5 g haluttua tuotetta.

Esimerkki 5

40 ml $CH_3COOC_2H_5$:a, joka on kyllästetty HCl:lla, lisätään 5 °C:ssa liuokseen, jonka muodostaa 4 g esimerkissä 4 saatua tuotetta 40 ml:ssa $CH_3COOC_2H_5$:a. Kun on pidetty 2 tuntia noin 20 °C:ssa, sakka eristetään, pestään $CH_3COOC_2H_5$:lla ja sitten liuotetaan seokseen, jonka muodostavat 40 ml CH_2Cl_2:a ja 20 ml 0,5 N NaOH:n vesiliuosta. Sekoitetaan 16 tuntia noin 20 °C:ssa, minkä jälkeen orgaaninen faasi erotetaan ja sitä käsitellään tavallisella tavalla, jolloin saadaan 2,1 g odotettua tuotetta sen jälkeen, kun on uudelleenkiteytetty $CH_3COOC_2H_5$:n ja CH_3OH:n seoksesta.

Esimerkki 6

2 g yhdisteen 4A imidoesteriä, joka on valmistettu kohdan D-2 mukaisesti, lisätään 30 ml:aan vedetöntä CH_3OH:a ja lisätään 0,82 g trans-4-[N-(t-butoksikarbonyyli)aminometyyli]sykloheksyylimetyyliamiinia ja sen jälkeen muutama tippa CH_3OH:a, joka on kyllästetty HCl:lla, kunnes saavutetaan pH-arvo 8 (mitattu vedessä).

Kun on pidetty 52 tuntia huoneenlämpötilassa, CH_3OH haihdutetaan, väliaineeseen lisätään 30 ml CH_2Cl_2:a ja sitten se poistetaan alipaineessa; saatu jäännös lisätään 5 °C:ssa 30 ml:aan $CH_3COOC_2H_5$:a, joka on kyllästetty 15 °C:ssa HCl:lla. Kun seos on palautunut huoneenlämpötilaan, sitä pidetään sekoittumassa puoli tuntia ja sitten liuotin poistetaan, ennen kuin jäännös puhdistetaan silikageelikromatografialla eluoiden CH_2Cl_2:n ja CH_3OH:n seoksella (80/20, tilavuus/tilavuus).

Kun on uudelleenkiteytetty 1-propanolista, saadaan eristettyä 1,8 g taulukossa I mainittua tuotetta.

Esimerkki 7

a) (N,N-dimetyyli)-4-[aminometyyli]sykloheksyylimetyyliamiini (trans)

63,6 ml 1 N NaOH:n vesiliuosta ja 1,28 g MgO:a lisätään 0 °C:ssa 50 ml:aan dioksaania, joka sisältää 5 g

trans-4-(aminometyyli)sykloheksyylikarboksyylihappoa, minkä jälkeen lisätään hitaasti 6,94 g di-(t-butyyli)karbonaattia liuoksena 20 ml:ssa dioksaania. Kun on pidetty 20 tuntia huoneenlämpötilassa, seos suodatetaan, liuotin poistetaan ja jäännös otetaan talteen 100 ml:aan H_2O:ä ja vesifaasi pestään $(C_2H_5)_2O$:llä ennen kuin se tehdään happamaksi pH-arvoon 2 lisäämällä $KHSO)_4$:a; sen jälkeen sitä uutetaan $CH_3COOC_2H_5$:lla, jolloin saadaan 7,3 g trans-N-(t-butoksikarbonyyli)-4-(aminometyyli)sykloheksyylikarboksyylihappoa, joka sulaa 125 °C:ssa.

Sen jälkeen tämä yhdiste liuotetaan seokseen, jonka muodostavat 20 ml CH_2Cl_2:a ja 25 ml $(CH_3)_2NCHO$:a, johon lisätään 4,8 g hydroksibentsotriatsolia ja sen jälkeen 6,15 g N,N'-disykloheksyylikarbodi-imidiä liuoksena 50 ml:ssa CH_2Cl_2:a. Kun on sekoitettu 2 tuntia, lisätään 4 g vedetöntä $(CH_3)_2NH$:a ja seosta pidetään sekoittumassa 16 tuntia. Sen jälkeen sakka erotetaan, orgaaninen faasi pestään useita kertoja kylläisellä $NaHCO_3$:n vesiliuoksella ja sitten vedellä. Kun on kuivattu, väkevöity ja kromatografoitu jäännös silikageelillä eluoiden $CH_3COOC_2H_5$:lla, saadaan eristettyä 5,8 g trans-N,N-dimetyyli-N'-(t-butoksikarbonyyli)-4-(aminometyyli)sykloheksyylikarboksiamidia, joka tuote sulaa 94 °C:ssa.

Tämä yhdiste liuotetaan 50 ml:aan $CH_3COOC_2H_5$:a, joka on kyllästetty HCl:lla, ja yhden tunnin kuluttua ilmestynyt vetykloridisakka suodatetaan, jota sakkaa sitten käsitellään emäksellä, jolloin saadaan 3,5 g trans-N,N-dimetyyli-4-(aminometyyli)sykloheksyylikarboksiamidia öljyn muodossa.

Tämä öljy liuotetaan 10 ml:aan tetrahydrofuraania, johon lisätään sitten 25 ml 1 M $LiAlH_4$-liuosta samassa liuottimessa 0 °C:ssa. Sekoitetaan 16 tuntia huoneenlämpötilassa, minkä jälkeen seos jäähdytetään 0 °C:seen ja lisätään 0,9 ml jääkylmää vettä ja sen jälkeen 2,7 ml 15-%:ista (paino/tilavuus) NaOH:n vesiliuosta ja lopuksi

0,9 ml vettä. Sakka poistetaan ja liuotin haihdutetaan tislaamalla alipaineessa, jolloin saadaan odotettu diamiini, joka tislautuu 60 °C:ssa 1 Pa:n paineessa.

b) Saattamalla trans-(N,N-dimetyyli)-4-(aminometyyli)sykloheksyylimetyyliamiini ja yhdisteen 4A imidoesteri reagoimaan esimerkissä 3 kuvatun menetelmän mukaisesti saadaan taulukossa I kuvattu puhdas enantiomeeri sen jälkeen, kun on uudelleenkiteytetty isopropanolista.

Esimerkin 46 yhdisteen valmistus esimerkin 38 yhdisteestä

0,08 g aminoiminometaanisulfonihappoa ja 0,1 ml trietyyliamiinia lisätään inertissä atmosfäärissä liuokseen, jonka muodostaa 0,5 g yhdistettä 38 10 ml:ssa vedetöntä metanolia. Kun on pidetty 16 tuntia noin 20 °C:ssa, liuotin haihdutetaan ja jäännös otetaan talteen 20 ml:aan 1 N NaOH:n vesiliuosta lähellä 0 °C:n lämpötilaa ja uutetaan dikloorimetaanilla. Orgaaninen faasi kuivataan, väkevöidään ja jäännös kromatografoidaan silikapylväässä eluoiden dikloorimetaanin ja metanolin seoksella (9/1, tilavuus/tilavuus) ja sitten metanolin ja väkevän NH_4OH:n vesiliuoksen seoksella (7/3, tilavuus/tilavuus). Kun on uudelleenkiteytetty etanolin ja etyyliasetaatin seoksesta (8/2, tilavuus/tilavuus), saadaan eristettyä odotettu tuote emäksen muodossa, jonka divetykloridi valmistetaan HCl:n vaikutuksen avulla etanolissa.

Sp. = 185 °C (2 HCl, H_2O).

Esimerkissä 3 kuvatun yleisen menetelmän mukaisesti ja käyttäen lähtöaineina sopivia amiineja valmistetaan yhdiste 20 yhdisteestä 4A, yhdiste 60 valmistetaan yhdisteestä 4B, yhdiste 58 valmistetaan yhdisteestä 3A, yhdiste 64 valmistetaan yhdisteestä 10.

Esimerkissä 6 kuvatun menetelmän mukaisesti ja käyttäen lähtöaineina sopivia amiineja valmistetaan yhdisteet 45, 47 ja 48 yhdisteestä 4A.

Esimerkki 61

a)N-(butyylioksikarbonyyli)-4-(aminometyyli)sykloheksyylimetyyliamiini (cis)

1,6 g kalium-tert-butoksidia lisätään 0 °C:ssa annoksittain liuokseen, jonka muodostaa 2 g cis-1,4-[dimetyyliamino]sykloheksaanidivetykloridia (saatu julkaisussa Ber. 71 B, 759 (1938) kuvatun menetelmän mukaisesti) 70 ml:ssa vedetöntä metanolia, minkä jälkeen lisätään liuos, jonka muodostaa 2,1 g di-tert-butyylidikarbonaattia 100 ml:ssa metanolia.

Seosta kuumennetaan 16 tuntia noin 35 °C:ssa, sakka suodatetaan ja liuotin haihdutetaan alipaineessa. Odotettu tuote erotetaan silikapylväskromatografialla eluoiden CH_2Cl_2:n ja MeOH:n 95/5-suhteisella seoksella ja sen jälkeen 80/20-suhteisella (tilavuus/tilavuus) seoksella.

Sp. = 201 °C

b) Saattamalla edellinen amiini reagoimaan 2 g:n kanssa yhdisteen 4A imidoesteriä, joka on valmistettu kohdan D-2 mukaisesti, esimerkissä 6 kuvatuissa olosuhteissa saadaan odotettu tuote, joka liuotetaan 15 ml:aan HCl:a, suodatetaan ja sitten uutetaan vesifaasista 3 kertaa 7 ml:lla butanolia. Liuotin haihdutetaan alipaineessa. Jäännös otetaan talteen veteen ja pakastuskuivataan, jolloin saadaan taulukossa I kuvattu puhdas enantiomeeri.

Esimerkki 67

a) 4-(N,N-dimetyyliaminometyyli)sykloheksyylimetyyliamiini, cis

Sykloheksyyli-1,4-dimetanoli, cis

328 ml 1 M $LiAlH_4$:n liuosta tetrahydrofuraanissa lisätään hitaasti 0 °C:ssa liuokseen, jonka muodostaa 66 g etyylisykloheksyyli-1,4-dikarboksylaattia, cis, 500 ml:ssa THF:a.

Seosta sekoitetaan 16 tuntia huoneenlämpötilassa ja sitten jäähdytetään noin 0 °C:seen. Seokseen lisätään pe-

räkkäin 13 ml vettä, 39 ml 15-%:isen NaOH:n (paino/paino) vesiliuosta ja sitten 13 ml vettä.

Suolat suodatetaan, liuotin haihdutetaan paineessa ja jäännös tislautuu 120 - 124 °C:ssa 4,5 Pa:n ($45 \cdot 10^{-6}$ bar:n) paineessa. Saadaan 37 g odotettua tuotetta.

Sykloheksyyli-1,4-diparatolueenisulfonaatti (cis)

Liuos, jonka muodostavat 41 g paratolueenisulfonyylikloridia ja 28 ml trietyyliamiinia 35 ml:ssa tetrahydrofuraania, lisätään 0 °C:ssa liuokseen, jonka muodostaa edellinen alkoholi 70 ml:ssa tetrahydrofuraania.

Seosta sekoitetaan 25 °C:ssa 24 tuntia ja seuraavaksi kuumennetaan 50 °C:ssa 3 tuntia.

Jäähdyttämisen jälkeen reaktioseokseen lisätään 50 ml kylläistä NaCl-liuosta ja 50 ml HCl-liuosta, noin 1 N. Liuotin haihdutetaan paineessa ja jäännös otetaan talteen 300 ml:aan eetteriä ja 200 ml:aan 2 N NaOH:a ja saatu seos pidetään sekoittumassa 16 tuntia huoneenlämpötilassa.

Kun vesifaasi on dekantoitu, sitä uutetaan dikloorimetaanilla. Orgaaniset faasit kuivataan ja liuotin poistetaan tislaamalla paineessa. Lopuksi saadaan eristettyä 29 g odotettua tuotetta.

Sp. = 91 °C

4-(N,N-dimetyyliaminometyyli)sykloheksyylimetyyliamiini, cis

14 g edellistä ditosylaattia sekoitetaan 25 °C:ssa 48 tuntia autoklaavissa metanolipitoisessa liuoksessa, joka on kyllästetty ammoniakilla. Kun on haihdutettu alipaineessa, jäännös otetaan talteen CH_2Cl_2:iin ja 1 N HCl:iin.

Saatu seos dekantoidaan ja vesifaasi tehdään emäksiseksi 2 N NaOH:lla ja sitten uutetaan dikloorimetaanilla. Kun on haihdutettu alipaineessa, jäännös puhdistetaan silikageelikromatografialla eluoiden CH_2Cl_2:n ja CH_3OH:n seoksella (70/30, tilavuus/tilavuus), saadaan eristettyä

6 g 4-aminometyylisykloheksyyliparatolueenisulfonaattia, cis.

Sen jälkeen edellinen tosylaatti lisätään dimetyyliamiinin kylläiseen liuokseen metanolissa ja sitten kuumennetaan 70 °C:ssa 20 tuntia autoklaavissa.

Kun on haihdutettu alipaineessa, jäännös otetaan talteen CH_2Cl_2:iin ja 2 ml:aan vettä. Seokseen lisätään 2 g kiinteää KOH:a.

Sen jälkeen orgaaninen faasi kuivataan ja sitten väkevöidään tyhjössä. Muodostuu vetykloridisuola ja erottuu odotettu divetykloridi, joka sulaa 252 °C:ssa, kun on uudelleenkiteytetty etanolista.

b) Yhdiste 67

0,9 g edellistä divetykloridia saatetaan reagoimaan 2,4 g:n kanssa yhdisteen 4A imidoesterin divetykloridia ja 1,2 ml:n kanssa N-etyylimorfoliinia 100 ml:ssa metanolia. Seosta sekoitetaan 40 °C:ssa 16 tuntia, sitten liuotin haihdutetaan ja taulukossa I kuvattu puhdas enantiomeeri saadaan sen jälkeen, kun on käsitelty esimerkissä 61 § b kuvatun menetelmän mukaisesti.

Esimerkki 69

(Tapaus, jossa R_2 ja R'_2 muodostavat kaksoissidoksen)

1-(2-[N-(2-naftyylisulfamoyyli)-2-indolyylikarboksiamido]-3-(4-(N-[4-(dimetyyliaminometyyli)-trans-sykloheksyylimetyyli]amidino)fenyyli)propionyyli)pyrrolidiini, divetykloridi, 4 H_2O.

Tämä yhdiste valmistetaan yhdisteestä 14 esimerkissä 1 kuvatun yleisen menetelmän mukaisesti.

Sp. = 230 °C.

Esimerkki 70

1-(2-[(N-(2-naftyylisulfamoyyli)-5-metoksi-2-indolyyli)karboksiamido]-3-(4-(N-[4-(dimetyyliaminometyyli)-trans-sykloheksyylimetyyli]amidino)fenyyli)propionyyli)-pyrrolidiini.

Tämä yhdiste valmistetaan samalla tavalla yhdisteestä 13.

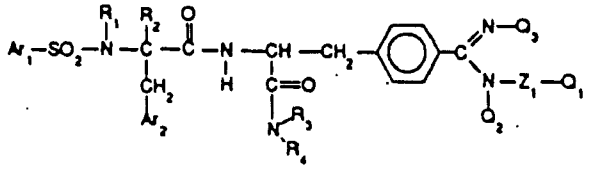
Sp. = 230 °C.

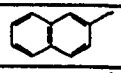
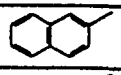
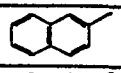
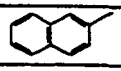
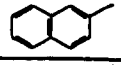
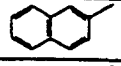
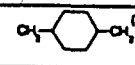
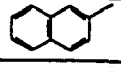
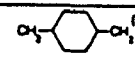
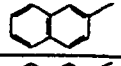
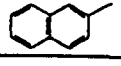
Yhdiste 18

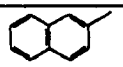
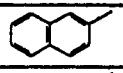
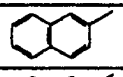
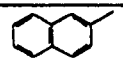
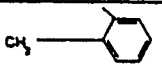
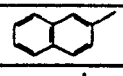
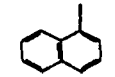
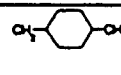
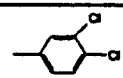
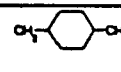
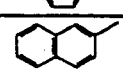
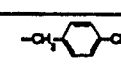
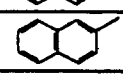
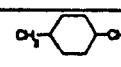
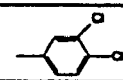
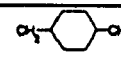
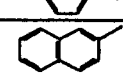
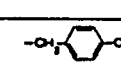
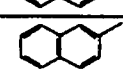
1-(2-[2-(5-isokinolyylisulfamoyyli)-2-metyyli-3-fenyyli-propionamido]-3-(4-syaanifenyyli)-propionyyli)pyrrolidiini, sp. 264 °C

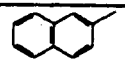
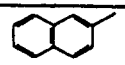
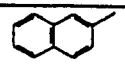
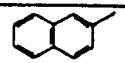
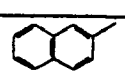
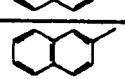
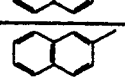
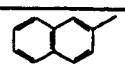
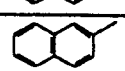
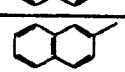
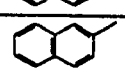
Tämä yhdiste valmistetaan kuten yhdiste 16 (katso C.4).

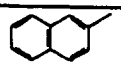
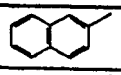
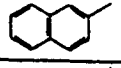
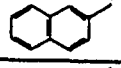
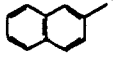
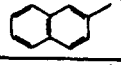
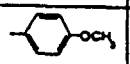
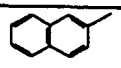
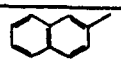
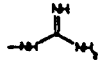
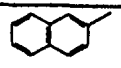
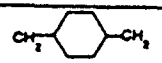
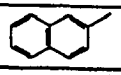
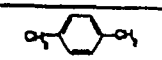
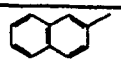
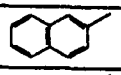
Taulukko 1

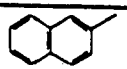
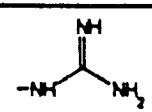
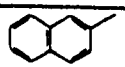
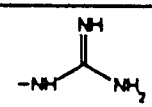
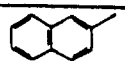
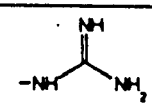
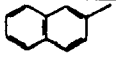
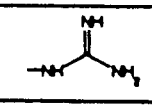
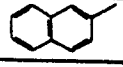
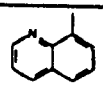
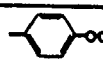
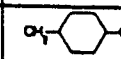
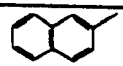
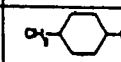
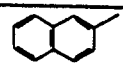
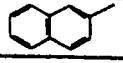
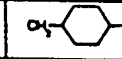
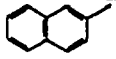
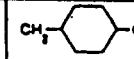
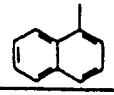


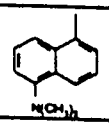
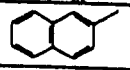
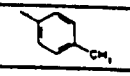
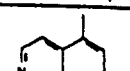
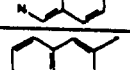
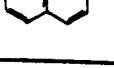
Esim.	Ar_1	R_1	Ar_2	R_2	NR_3R_4	Z_1	Q_1	NQ_2	NQ_3	suola (solvaatti)	Sp. °C	A/B	$20^{(1)}$ $[\alpha]_D$
1		H		H		$(CH_2)_2$	CH_3	NH	NH	HCl, 2,5 H_2O	210	40/60	
2		H		H		puuttuu	H	-N-$(CH_2)_2$N-		HCl, 2,5 H_2O	228	45/55	
3		H		H		$(CH_2)_5$	OH	NH	NH	HCl, H_2O	231	60/40	
4		H		H		$(CH_2)_3$	$NHCOOC(CH_3)_3$	NH	NH	Emäs, 0,5 H_2O	150	50/50	
5		H		H		puuttuu	H	-N-$(CH_2)_3$-N-		Emäs, 0,5 H_2O	171	25/75	
6		H		H			NH_2	NH	NH	2HCl, 4 H_2O, 0,5 C_3H_2O	260	0/100(2)	+19°2
7		H		H			$N(CH_3)_2$	NH	NH	2HCl, 3 H_2O	225	0/100(2)	+21°4
8		H		H		-$CH(CH_3)$-	CH_3	NH	NH	Emäs, H_2O	192	40/50	
9		H		H		$(CH_2)_2$	CH_3	NH	NH	HCl, H_2O	262	30/60	

10		H		H		$(CH_2)_3$	CH_3	NH	NH	HCl, 1/3 H_2O	270	50/50	
11		H		H		$(CH_2)_3$	CH_3	NCH_3	NH	Emās, 1,5 H_2O	200	60/40	
12		H		H		$(CH_2)_3$	$N(CH_3)_2$	NH	NH	2HCl, 0,5 H_2O	172	50/50	
13				H		$(CH_2)_3$	$N(CH_3)_2$	NH	NH	HCl, 2 H_2O	184	50/50	
14		H		H		$(CH_2)_4$	$N(CH_3)_2$	NH	NH	HCl, 1,5 H_2O	265	50/50	
15		H		H			$N(CH_3)_2$	NH	NH	2HCl, 6 H_2O	260	50/50	
16		H		H			$N(CH_3)_2$	NH	NH	2HCl, 3 H_2O	230	50/50	
17		H		H			NH_2	NH	NH	2HCl, 4 H_2O	245	35/65	
18		H		H			$N(CH_3)_2$	NH	NH	2HCl, 2 H_2O	222	50/50	
19		H		H			$N(CH_3)_2$	NH	NH	2HCl, 3,5 H_2O	244	50/50	
20		H		H			$N(CH_3)_2$	NH	NH	2HCl, 3 H_2O	255	0/100[3]	+24°5
21		H		H		$(CH_2)_3$		NH	NH	2CF_3COOH, 2 H_2O	190	35/65	
22		H		H		$(CH_2)_2$		NH	NH	2HCl, 2 H_2O	220	65/35	
23		H		H		$(CH_2)_3$		NH	NH	2HCl, 2 H_2O	242	50/50	

24		H		H		$(CH_2)_5$		NH	NH	3HCl, 3 H_2O	240	50/50	
25		CH_3		H		$(CH_2)_3$		NH	NH	2HCl, 4 H_2O	274	80/20	
26		CH_3		H		$(CH_2)_3$		NH	NH	2HCl, 2 H_2O C_3H_7OH	245	40/60	
27		H		H		$(CH_2)_2$		NH	NH	Emãs, H_2O	150	15/85	
28		H		H		$(CH_2)_3$	$-COOC_2H_5$	NH	NH	HCl, H_2O	228	50/50	
29		H		H		$(CH_2)_5$	$-CONH_2$	NH	NH	HCl, 2 H_2O	256	65/35	
30		H		H		$(CH_2)_6$	-OH	NH	NH	HCl, 4 H_2O	160	75/25	
31		H					$N(CH_3)_2$	NH	NH	2HCl, 4 H_2O	275	50/50	
32		H		H		$(CH_2)_4$	$NHCOOC(CH_3)_3$	NH	NH	Emãs	165	50/50	
33		H		H		$(CH_2)_5$	$NHCOOC(CH_3)_3$	NH	NH	Emãs 0,5 H_2O	180	55/45	
34		H		H			$NHCOOC(CH_3)_3$	NH	NH	HCl, 2 H_2O	200	40/60	
35		H		H		$(CH_2)_6$	$NHCOOC(CH_3)_3$	NH	NH	HCl, H_2O	204	50/50	
36		H		H		$(CH_2)_7$	$NHCOOC(CH_3)_3$	NH	NH	HCl, H_2O	205	50/50	
37		H		H		$(CH_2)_8$	$NHCOOC(CH_3)_3$	NH	NH	HCl, 1,5 H_2O	215	50/50	
38		H		H		$(CH_2)_4$	NH_2	NH	NH	2HCl, 1,5 H_2O	230	50/50	

39		H		H		$(CH_2)_5$	NH_2	NH	NH	2HCl, 2,5 H_2O	274	50/50	
40		H		H		$(CH)_6$	NH_2	NH	NH	Emās ,2/3 H_2O	170	50/50	
41		H		H		$(CH_2)_7$	NH_2	NH	NH	2HCl, 4 H_2O	192	55/45	
42		H		H		$(CH_2)_8$	NH_2	NH	NH	2HCl, 2 H_2O	228	60/40	
43		H		H		$(CH)_9$	NH_2	NH	NH	2CF_3COOH, 2 H_2O	238	50/50	
44		H		H		$(CH_2)_9$	NH_2	NH	NH	2HCl, 2 H_2O	215	50/50	
45		H		H		$(CH_2)_7$	NH_2	NH	NH	2 HCl, 2,5 H_2O, 0,5 C_3H_7OH	245	0/100(2)	+38°6
46		H		H		$(CH_2)_4$		NH	NH	2HCl, 2 H_2O	185	50/50	
47		H		H			NH_2	NH	NH	2$(COOH)_2$ 0,75 H_2O	207	0/100(2)	+26°6
48		H		H			NH_2	NH	NH	2HCl, 2,5 H_2O	275	0/100(2)	+23°
49		H		H			NH_2	NH	NH	2HCl, 3,5 H_2O	222	50/50	
50		H		H			NH_2	NH	NH	2$(COOH)_2$ 0,25 H_2O	120	50/50	
51		H		H		$(CH_2)_5$		NH	NH	2HCl, 4 H_2O	210	50/50	

52		H		H		$(CH)_5$		NH	NH	$3CF_3COOH$, $5H_2O$	245	50/50	
53		H		H		$(CH_2)_6$		NH	NH	3CF3COOH, 1,5 H_2O	218	50/50	
54		H		H		$(CH_2)_7$		NH	NH	2HCl, 2 H_2O	240	55/45	
55		H		H		$(CH_2)_8$		NH	NH	$2CF_3COOH$, 0,5 H_2O	205	55/45	
56		CH_3		H		$(CH_2)_3$	NCH_3-$(CH_2)_3NH_2$	NH	NH	3HCl, 5 H_2O	246	70/30	
57		H		H			$N(CH_3)_2$	NH	NH	3 HCl, 4 H_2O	260	50/50	
58		H		H			$N(CH_3)_2$	NH	NH	2 HCl, 3 H_2O	245	0/100[2]	+16°1
59		H		H		$(CH_2)_2$		NH	NH	HCl	228	50/50	
60		H		H			$N(CH_3)_2$	NH	NH	2 HCl, 3 H_2O	220	100[4]/0	-19°7
61		H		H			NH_2	NH	NH	2 HCl, 2,5 H_2O	222	0/100[2]	+26°
62		H		H			$N(CH_3)_2$	NH	NH		208		

63		H		H			$N(CH_3)_2$	NH	NH	$3HCl.3H_2O$	185	$100^{(4)}/0$	$+50^{\circ}$
64		H		H			$N(CH_3)_2$	NH	NH	$2CF_3COOH, 3H_2O$	186	50/50	
65		H		H			$N(CH_3)_2$	NH	NH	$2H_2O$		40/60	
66		H		CH_3			$N(CH_3)_2$	NH	NH	$3HCl, 3H_2O$		60/40	
67		H		H			$N(CH_3)_2$	NH	NH	$2HCl, 4H_2O$		$0/100^{(2)}$	$+52^{\circ}$
68		H		H			$N(CH_3)_2$	NH	NH	$2HCl, 3H_2O$		50/50	

(1) c = 1, CH_3OH

(2) vain 1 enantiomeeri muodossa B

(3) sykloheksyylin trans-muoto

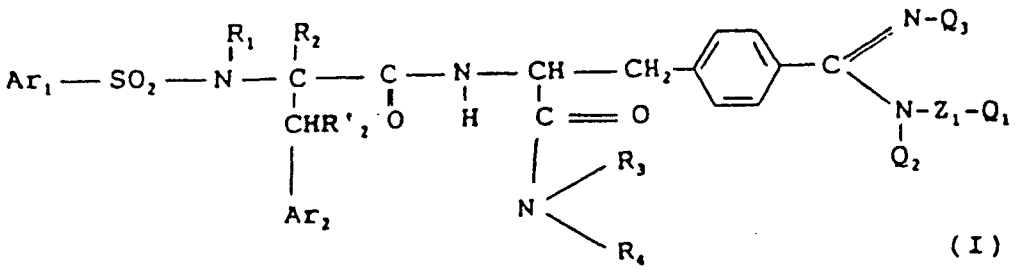
(4) vain 1 enantiomeeri muodossa A

(5) sykloheksyylin cis-muoto

47

Patenttivaatimukset:

1. Menetelmä yhdisteen valmistamiseksi, jolla on kaava I



(I)

jossa

Ar_1 on valittu ryhmästä, jonka muodostavat naftyyli, fenyyli, kinolyyli ja isokinolyyli, jotka on mahdollisesti substituoitu radikaalilla, joka on valittu ryhmästä, jonka muodostavat Cl, F, C_{1-4}-alkyyli, C_{1-4}-alkoksi, hydroksyyli ja (C_{1-4})dialkyyliamino;

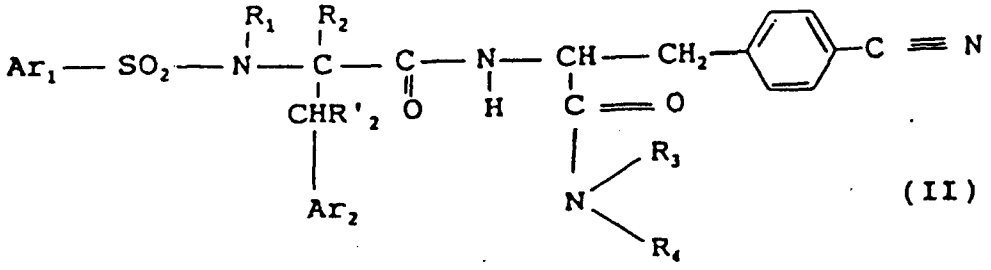
Ar_2 on valittu ryhmästä, jonka muodostavat fenyyli ja tienyyli, jotka on mahdollisesti substituoitu Cl:lla, F:lla, C_{1-4}-alkyylillä, C_{1-4}-alkoksilla ja hydroksyylillä;

R_1, R_2 ja R'_2 on valittu toisistaan riippumatta ryhmästä, jonka muodostavat H ja C_{1-4}-alkyyli, tai R_1 ei merkitse mitään ja N on kiinnittynyt ryhmään Ar_2, ja R_2 ja R'_2 muodostavat mahdollisesti kaksoissidoksen, tai R_1 tai R_2 on kiinnittynyt ryhmään Ar_2 ja on C_{1-3}-alkyleeni;

R_3 ja R_4, jotka ovat samanlaiset tai erilaiset, on valittu ryhmästä, jonka muodostavat H ja C_{1-4}-alkyyli, tai ne muodostavat yhdessä typpiatomin kanssa, johon ne ovat kiinnittyneet, tyydyttyneen C_{5-7}-heterosyklin, joka on valittu ryhmästä, jonka muodostavat pyrrolidiini, piperidiini ja heksahydroatsepiini;

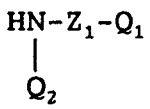
Z_1 on C_{1-12}-alkyleeni, jonka välissä tai päässä on mahdollisesti radikaali, joka on valittu ryhmästä, jonka muodostavat C_{5-7}-sykloalkyyli ja fenyyli;

Q_1 on valittu ryhmästä, jonka muodostavat metyyli, amino ja C_{1-4}-alkoksikarbonyyliamino, C_{1-4}-alkyyliamino, di-C_{1-4}-alkyyliamino, pyrrolidinyyli, piperidino, morfolino, piperatsinyyli, 4-C_{1-4}-alkyylipiperatsinyyli, amidino, C_{1-4}-alkyyliamidino, guanidino, C_{1-4}-alkyyliguanidino, pyridyyli, imidatsolyyli, pyrimidinyyli, indolyyli, hydroksi, C_{1-4}-alkoksi, C_{2-8}-alkoksikarbonyyli, amino-C_{1-4}-alkyyli-N-C_{1-4}-alkyyliamino, karbamoyyli, fenyyli ja fenyyli, joka on substituoitu radikaalilla, joka on valittu ryhmästä, jonka muodostavat Cl, F, C_{1-4}-alkyyli, C_{1-4}-alkoksi ja hydroksyyli; Q_2 on valittu ryhmästä, jonka muodostavat H ja C_{1-4}-alkyyli; Q_3 on valittu ryhmästä, jonka muodostavat H ja C_{1-4}-alkyyli, tai Q_1 ja Q_3 ovat kiinnittyneet yhteen muodostaen heterosyklin ja merkitsevät yhdessä C_{1-3}-alkyleeniä, kun taas Z_1 ei merkitse mitään, puhtaan enantiomeerin tai niiden seoksen muodossa missä tahansa suhteessa sekä sen hapon kanssa muodostuneen suolan valmistamiseksi, t u n n e t t u siitä, että alkoholi ROH saatetaan reagoimaan nitriilin kanssa, jolla on kaava II:



(II)

jossa Ar_1, R_1, R_2, R'_2, $A'r_2$, R_3 ja R_4 ovat edellä määritellyt, puhtaan enantiomeerin tai isomeerien seoksen muodossa missä tahansa suhteessa, happamassa väliaineessa, jolloin saadaan välituoteimidoesteri, jonka kanssa saatetaan reagoimaan amiini, jolla on kaava



jossa Z_1, Q_1, Q_2 ovat edellä määritellyt.

2. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä kaavan I mukaisen yhdisteen valmistamiseksi, jossa kaavassa NR_3R_4 on pyrrolidinyyli.

3. Patenttivaatimuksen 1 tai 2 mukainen menetelmä kaavan I mukaisen yhdisteen valmistamiseksi, jossa kaavassa Z_1 on C_{4-9}-alkyleeni ja Q_1 sisältää typpiatomin, joka on kiinnittynyt radikaaliin Z_1.

4. Patenttivaatimuksen 3 mukainen menetelmä kaavan I mukaisen yhdisteen valmistamiseksi, jossa kaavassa Q_1 on amino-, guanidino-, amidino-, C_{1-4}-alkoksikarbonyyliamino-, C_{1-4}-alkyyliamino-, di-C_{1-4}-alkyyliamino-, guanidino-, C_{1-4}-alkyyliguanidino-, amino-C_{1-4}-alkyyli-N-C_{1-4}-alkyyliaminoryhmä.

5. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä kaavan I mukaisen yhdisteen valmistamiseksi, jossa kaavassa
Ar_1 on naftyyli tai fenyyli, joka on mahdollisesti substituoitu Cl:lla, F:lla, C_{1-3}-alkyylillä tai C_{1-3}-alkoksilla;
Ar_2 on fenyyli, joka on mahdollisesti substituoitu Cl:lla, F:lla, C_{1-3}-alkyylillä tai C_{1-3}-alkoksilla;
R_1, R_2 ja R'_2 merkitsevät toisistaan riippumatta vetyä, C_{1-4}-alkyyliä tai R_1 ei merkitse mitään ja N on kiinnittynyt ryhmään Ar_2 ja R_2 ja R'_2 muodostavat mahdollisesti kaksoissidoksen, tai R_1 tai R_2 on kiinnittynyt ryhmään Ar_2 ja merkitsee C_{1-2}-alkyleeniä;
R_3 ja R_4, jotka ovat samanlaiset tai erilaiset, merkitsevät vetyä, C_{1-4}-alkyyliä tai muodostavat typpiatomin kanssa, johon ne ovat kiinnittyneet, tyydyttyneen heterosyklin, joka on valittu ryhmästä, jonka muodostavat pyrrolidiini, piperidiini;
Z_1 on C_{1-12}-alkyleeni, jonka välissä tai päässä on mahdollisesti C_{5-7}-sykloalkyyli tai fenyyli;
Q_1 on metyyli, amino, C_{1-4}-alkoksikarbonyyliamino, C_{1-4}-alkyyliamino, di-C_{1-4}-alkyyliamino, pyrrolidinyyli, piperidino, morfolino, piperatsinyyli, 4-C_{1-4}-alkyylipiperatsinyyli, amidino, C_{1-4}-alkyyliamidino, guanidino, C_{1-4}-alkyyliguanidi-

no, pyridyyli, imidatsolyyli, pyrimidinyyli, hydroksi, C_{1-4}-alkoksi, C_{2-8}-alkoksikarbonyyli, amino-C_{1-4}-alkyyli-N-C_{1-4}-alkyyliamino, karbamoyyli tai fenyyli, joka on mahdollisesti substituoitu Cl:lla, F:lla, C_{1-3}-alkyylillä tai C_{1-3}-alkoksilla;

Q_2 on H tai C_{1-4}-alkyyli;

Q_3 on H tai C_{1-4}-alkyyli tai Q_1 ja Q_3 ovat kiinnittyneet yhteen muodostaen heterosyklin ja merkitsevät yhdessä C_{2-3}-alkyleeniä, kun taas Z_1 ei merkitse mitään, puhtaiden enantiomeerien tai niiden seosten muodossa missä tahansa suhteessa sekä niiden happojen kanssa muodostuneiden suolojen valmistamiseksi.