

(19)



SUOMI - FINLAND

(FI)

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

(10) **FI 960487 A7**

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

(21) Patentihakemus - Patentansökan - Patent application **960487**

(51) Kansainvälinen patenttiluokitus - Internationell patentklassifikation -
International patent classification
**C07D311/70
C07D405/12
C07D493/04**

(22) Tekemispäivä - Ingivningsdag - Filing date **18.07.1994**

(23) Saapumispäivä - Ankomstdag - Reception date **02.02.1996**

(41) Tullut julkiseksi - Blivit offentlig - Available to the public **02.02.1996**

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

(86) Kansainvälinen hakemus - **18.07.1994 PCT/EP1994/002387**
Internationell ansökan - International
application

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

04.08.1993 GB 9316111

(71) Hakija - Sökande - Applicant

1 • Pfizer Research and Development Company, N.V./S.A., Latouche House, International Financial Services Centre, Dublin 1,
IRLANTI, (IE)

(72) Keksijä - Uppfinnare - Inventor

1 • MacKenzie, Alexander Roderick, Sandwich, Kent CT13 9NJ, ISO-BRITANNIA, (GB)

2 • Monaghan, Sandra Marina, Sandwich, Kent CT13 9NJ, ISO-BRITANNIA, (GB)

(74) Asiamies - Ombud - Agent

Kolster Oy Ab, Salmisaarenaukio 1, 00180 Helsinki

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

Bentsopyraaneja ja niitä sisältäviä farmaseuttisia koostumuksia

Bensopyraner och dessa innehållande farmaceutiska kompositioner

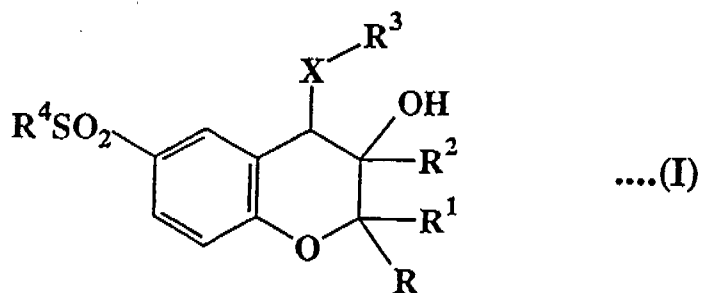
Bentsopyraaneja ja niitä sisältäviä farmaseuttisia koostumuksia

5 Tämä keksintö koskee bentsopyraaneja. Tarkemmin määriteltynä keksintö koskee 6-(hydroksifenyyli)sulfonylibentso[b]pyraanijohdoksia ja sellaisia johdoksia sisältäviä koostumuksia, johdosten käyttöä, menetelmiä johdosten valmistamiseksi ja valmistuksessa käytettäviä väli-

10 Tämän keksinnön mukaisilla johdoksilla on sileää lihasta relaksoiva vaikutus mekanismilla, johon liittyy kaliumkanavien aukaisu. Ne ovat sen vuoksi käyttökelpoisia sellaisten sairauksien parantavassa tai ennalta ehkäisevässä hoidossa, joihin liittyy sileän lihaksen muuttunut
15 jänteys ja/tai liikkuvuus, jota voi esiintyä esimerkiksi keuhkossa, virtsarakossa, suolessa, kohdussa tai sydänverisuonijärjestelmässä. Sellaisiin sairauksiin kuuluvat krooniset obstruktiiviset hengitystiesairaudet, astma, virtsanpidätyskyvyttömyys, herkästi ärtyvä suoli- syndroo-
20 ma, umpipussitauti, ruokatorven akalasia (kurojalihaksen herpauttamiskyvyttömyys) ja verenpainetauti. Lisäksi tämän keksinnön mukaiset johdokset voivat olla käyttökelpoisia ääreisverisuonisairauden, kongestiivisen sydämen vajaatoiminnan, keuhkohypertonian, sydänlihaskasvaimen, ja aivoiskemian,
25 angina pectoriksen, miehille ominaisen kaljuuden, sydämen rytmihäiriön, luurankoliuksen väsymisen/halvauksen (myotonisen lihasdystrofian), viherkaihin, epilepsian, tinnituksen, huimauksen ja kuukautishäiriön hoidossa.

Bentsopyraaneja, joilla on farmakologista aktiivisuutta, on esitetty EP-hakemusjulkaisuissa 0 547 523, 0 351 720, 0 450 415 ja 0 400 430. EP-hakemusjulkaisu 0 552 679 kuvaa kromeenien epoksidointia.

Tämä keksintö koskee yhdisteitä, joilla on kaava



ja niiden farmaseuttisesti hyväksyttäviä suoloja, jossa kaavassa

10 X on O, S tai NH;

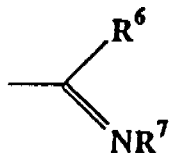
R ja R¹ ovat kumpikin itsenäisesti H tai C₁₋₄-alkyyyliryhmä tai muodostavat yhdessä C₂₋₆-alkyleeniryhmän;

R² on H tai C₁₋₄-alkyyyliryhmä;

R³ on

15 (a) 6-jäseninen heterosyklinen rengas, joka sisältää 1 tai 2 N-heteroatomia ja joka on sitoutunut X:ään renkaan hiiliatomin kautta, on mahdollisesti fuusioitunut bentseenirenkaaseen ja on, fuusioitunut bentseeniosa mukaan luettuna, mahdollisesti substituoitu C₁₋₆-alkyyyliryhmällä, hydroksyyli-ryhmällä, ryhmällä -OR⁵, halogeenilla, ryhmällä -S(O)_nR⁵, oksoryhmällä, aminoryhmällä, ryhmällä -NHR⁵ tai -N(R⁵)₂, syaaniryhmällä tai ryhmällä -CO₂R⁵, -CONH₂, -CONHR⁵ tai -CON(R⁵)₂, sillä edellytyksellä, että R³ ei ole N-(C₁₋₆-alkyyli)pyridonyyliryhmä;

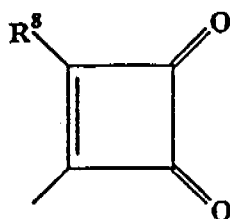
25 (b) ryhmä, jolla on kaava



tai

30 kun X on NH; tai

(c) ryhmä, jolla on kaava



35

kun X on NH;

R^4 on hydroksyyli-ryhmällä substituoitu fenyyli-ryhmä, joka sisältää mahdollisesti 1 tai 2 lisäsubstituenttia, joka tai joista kumpikin itsenäisesti voi olla hydroksyyli-ryhmä, C_{1-6} -alkyyli-ryhmä, ryhmä $-OR^5$, halogeeni, syaaniryhmä tai nitro-ryhmä;

R^5 on C_{1-6} -alkyyli-ryhmä;

R^6 on ryhmä $-OR^5$, $-NHR^5$, $-N(R^5)_2$, $-SR^5$ tai $-NHR^9$;

R^7 on syaaniryhmä;

R^8 on ryhmä $-OR^5$, $-NHR^5$, $-N(R^5)_2$ tai $-NHR^9$;

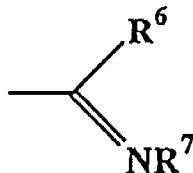
R^9 on fenyyli-ryhmä, joka on mahdollisesti substituoitu C_{1-6} -alkyyli-ryhmällä, hydroksyyli-ryhmällä, ryhmällä $-OR^5$, halogeenilla, syaaniryhmällä tai nitro-ryhmällä; ja m on 0, 1 tai 2.

Edellä esitetyissä määritelmissä termi "halogeeni" tarkoittaa fluoria, klooria, bromia tai jodia. Alkyyli-ryhmät, jotka sisältävät vähintään 3 hiiliatomia, voivat olla suoraketjuisia tai haarautuneita.

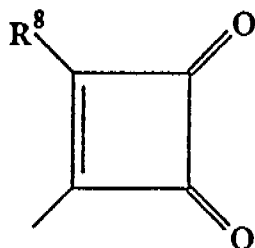
X on edullisesti O tai NH. Edullisimmin X on O.

Kukin ryhmistä R, R^1 ja R^2 on edullisesti C_{1-4} -alkyyli-ryhmä. Edullisimmin R, R^1 ja R^2 ovat kaikki metyyli-ryhmiä.

R^3 on edullisesti (a) 6-jäseninen heterosyklinen rengas, joka sisältää 1 tai 2 N-heteroatomia ja joka on mahdollisesti fuusioitunut bentseenirenkaaseen ja mahdollisesti substituoitu C_{1-4} -alkyyli-ryhmällä, hydroksyyli-ryhmällä, halogeenilla tai oksoryhmällä, ja edullisemmin mainittu rengas ei ole täysin tyydyttynyt; (b) ryhmä, jolla on kaava



tai (c) ryhmä, jolla on kaava



5

Edullisemmin R^3 on 1,2-dihydro-2-okso-1H-pyridin-4-yyli-,
 1,2-dihydro-5,6-dimetyyli-2-okso-1H-pyridin-4-yyli-,
 3-hydroksipyridatsin-6-yyli-, 2,3-dihydro-2-metyyli-3-ok-
 10 sopyridatsin-6-yyli-, 2,3-dihydro-2-etyyli-3-oksopyridat-
 sin-6-yyli-, 1,2-dihydro-1-okso-2H-ftalatsin-4-yyli-, 1,2-
 dihydro-2-metyyli-1-oksoftalatsin-4-yyli-, 2-klooripyrimi-
 din-4-yyli-, 3,4-diokso-2-etoksisyklobut-1-en-1-yyli- tai
 3-syaani-2-metyyli-isotioureidoryhmä. Edullisimmin R^3 on
 15 1,2-dihydro-2-okso-1H-pyridin-4-yyli- tai 2,3-dihydro-2-
 metyyli-3-oksopyridatsin-6-yyli-ryhmä.

R^4 on edullisesti yhdellä tai kahdella hydroksyyli-
 ryhmällä substituoitu fenyyli-ryhmä. Edullisemmin R^4 on 2-,
 3- tai 4-hydroksifenyyli- tai 3,4-dihydroksifenyyli-ryhmä.
 20 Edullisimmin R^4 on 3-hydroksifenyyli- tai 4-hydroksifeny-
 li-ryhmä.

R^6 on edullisesti ryhmä $-SR^5$. Edullisimmin R^6 on
 metyylitioryhmä.

R^8 on edullisesti ryhmä $-OR^5$. Edullisimmin R^8 on
 25 etoksyyli-ryhmä.

Kaavan I mukaisten yhdisteiden farmaseuttisesti
 hyväksyttäviin suoloihin kuuluvat niiden happoadditio- ja
 emässuolat.

Sopivia happoadditiosuoloja muodostetaan hapoista,
 30 jotka muodostavat myrkyttömiä suoloja, ja esimerkkejä
 niistä ovat hydrokloridi-, hydrobromidi-, hydrojodidi-,
 sulfaatti-, vetysulfaatti-, fosfaatti-, vetyfosfaatti-,
 asetaatti-, maleaatti-, fumaraatti-, laktaatti-, tartraat-
 ti-, sitraatti-, glukonaatti-, bentsoaatti-, metaanisulfo-

naatti-, bentseenisulfonaatti- ja p-tolueenisulfonaatti-suolat.

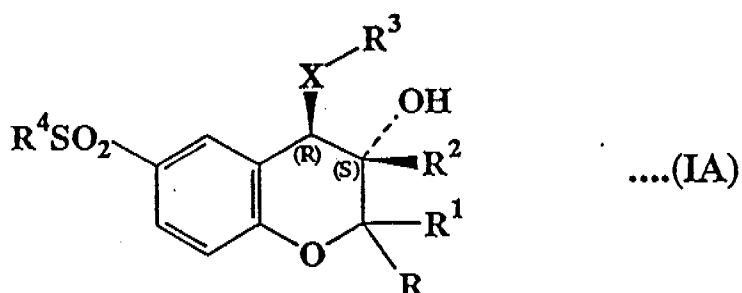
Sopivia emässuoloja muodostetaan emäksistä, jotka muodostavat myrkyttömiä suoloja, ja esimerkkejä niistä ovat alumiini-, kalsium-, magnesium-, sinkki- ja dietanoliamiinisuolet.

Katsaus sopiviin suoloihin on esitetty julkaisussa Berge et al., J. Pharm. Sci. 66 (1977) 1 - 19.

Kaavan I mukainen yhdiste voi sisältää yhden tai useamman asymmetrisen hiiliatomin ja voi siten esiintyä kahdessa tai useammassa stereoisomeerisessä muodossa. Tämä keksintö sulkee sisäänsä kaavan I mukaisten yhdisteiden eri stereoisomeerit ja niiden seokset sekä, milloin se on tarpeellista, kaikki kaavan I mukaisten yhdisteiden tautomeeriset muodot.

Diastereomeerit voidaan erottaa tavanomaisin menetelytavoin, esimerkiksi jakokiteyttämällä kaavan I mukaisen yhdisteen tai sen sopivan suolan tai johdoksen stereoisomeeriseos tai jakamalla seos kromatografisesti tai HPLC:n avulla. Kaavan I mukaisen yhdisteen yksittäinen enantiomeeri voidaan valmistaa myös vastaavasta optisesti puhtaasta välituotteesta tai jakamalla, esimerkiksi HPLC:n avulla, vastaava rasemaatti komponenteikseen sopivaa kiraalista kantajaa käyttäen tai jakokiteyttämällä diastereomeeriset suolat, joita muodostuu vastaavan rasemaatin reagoidessa sopivan optisesti aktiivisen hapon tai emäksen kanssa.

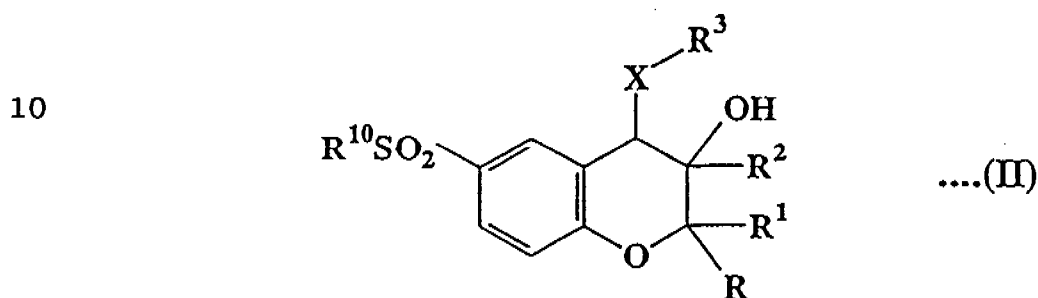
Yhdellä edullisella ryhmällä kaavan I mukaisia yhdisteitä on kaava



jossa X, R, R¹, R², R³ ja R⁴ ovat niille edellä kaavan I mukaista yhdistettä varten esitettyjen määritelmien mukaisia.

Keksinnön tarjoamia yhdisteitä, joilla on kaava I, voidaan valmistaa seuraavin menetelmin:

1) Kaikki kaavan I mukaiset yhdisteet voidaan valmistaa poistamalla suojaukset yhdisteestä, jolla on kaava



15 jossa R¹⁰ on fenyyli-ryhmä, joka on substituoitu suojatulla hydroksyyli-ryhmällä ja joka sisältää mahdollisesti 1 tai 2 lisäsubstituenttia, joka tai joista kumpikin itsenäisesti voi olla suojattu hydroksyyli-ryhmä, hydroksyyli-ryhmä, C₁₋₆-alkyyli-ryhmä, ryhmä -OR⁵, halogeeni, syaaniryhmä tai nitro-ryhmä, ja X, R, R¹, R², R³ ja R⁵ ovat niille edellä kaavan I mukaista yhdistettä varten esitettyjen määritelmien mukaisia.

25 Ammattimiehet tuntevat suuren määrän sopivia hydroksyyli-ryhmän suojaavia ryhmiä sekä menetelmiä niiden valmistamiseksi; tutustukaa esimerkiksi teokseen T. W. Greene ja P. G. M. Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis, 2. painos, Wiley-Interscience 1991.

30 Eräitä alkyyli-ryhmiä, esimerkiksi metyyli- ja t-butyyliryhmää, voidaan pitää hydroksyyli-suojausryhminä. Sen vuoksi tulisi käsittää, että kun fenyyli-ryhmä R¹⁰ on substituoitu C₁₋₄-alkoksyyliryhmällä, esimerkiksi metoksyylitai t-butoksyyliryhmällä, se voidaan muuntaa hydroksifenyyli-ryhmäksi käyttämällä tietynlaisia suojauksenpoistolosuhteita.

Yhdessä tyypillisessä menetelmässä hydroksyyli-
ryhmää suojaavan metyyli-ryhmän poistamiseksi metoksifenyyli-
sulfonyyli, jolla on kaava II, käsitellään booritribromidilla
sopivassa orgaanisessa liuotteessa, esimerkiksi dikloori-
metaanissa, huoneenlämpötilassa.

Myös trialkyyli-silyyli-ryhmää voidaan käyttää hydrok-
syyliinsuojausryhmänä. Edullinen on t-butyylidimetyyli-
silyyli-ryhmä ja se voidaan poistaa fluoridi-ionilla käsit-
telemällä, esimerkiksi käyttämällä tetrabutyyliammonium-
fluoridia tai vetyfluoridihappoa.

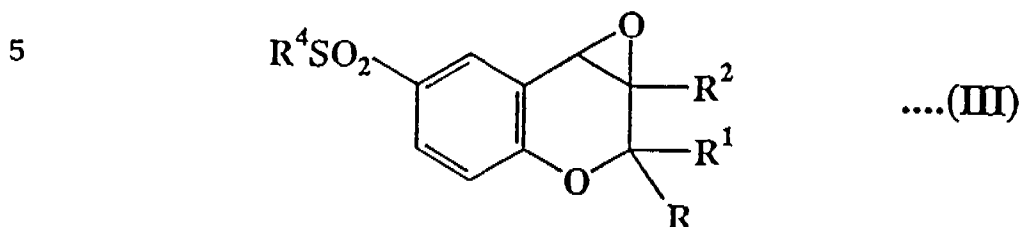
Kun kaavan I mukainen yhdiste, joka on määrä val-
mistaa, on 1,2-dioli, se voidaan valmistaa kaavan II mu-
kaisesta yhdisteestä, jossa molemmat hydroksyyli-ryhmät
ovat yhteisesti suojattuja, esimerkiksi ketaalin muodossa.

Yhdisteitä, joilla on kaava II, jossa R^3 :lla on
 R^3 :lle edellä kaavan I mukaista yhdistettä varten määri-
telty merkitys a, voidaan valmistaa kaavan VI mukaisesta
yhdisteestä menettelyllä, joka on samankaltainen kuin on
esitetty menetelmässä 2 kaavan I mukaisten yhdisteiden
valmistamiseksi.

Yhdisteitä, joilla on kaava II, jossa R^3 :lla on
 R^3 :lle edellä kaavan I mukaista yhdistettä varten määritel-
ty merkitys b tai c, voidaan valmistaa muuntamalla kaavan
VI mukainen yhdiste ensin vastaavaksi 4-amino-3-hydroksi-
bentsopyraanijohdokseksi menettelyllä, joka on samankal-
tainen kuin on esitetty kaavan VII mukaisen yhdisteen val-
mistamiseksi kaavan III mukaisesta yhdisteestä menetelmäs-
sä 4, ja antamalla sen sitten reagoida edelleen halutun
4-substituentin sisällyttämiseksi siihen käyttäen saman-
kaltaista menettelytapaa kuin on esitetty yhdessä tai
useammassa menetelmistä 4, 5 ja 7 sen mukaan, mikä on tar-
koituksenmukaista.

2) Yhdisteitä, joilla on kaava I, jossa R^3 :lla on
 R^3 :lle edellä kaavan I mukaista yhdistettä varten määritel-
ty merkitys a ja X, R, R^1 , R^2 ja R^4 ovat niille edellä kaa-

van I mukaista yhdistettä varten esitettyjen määritelmien mukaisia, voidaan valmistaa antamalla yhdisteen, jolla on kaava



10 jossa R, R¹, R² ja R⁴ ovat tämän menetelmän yhteydessä aikaisemmin määritellyn kaltaisia, reagoida joko yhdisteen kanssa, jonka kaava on



15

tai, milloin se on tarkoituksenmukaista, sen tautomeerin kanssa emäksen ollessa läsnä tai yhdisteen, jonka kaava on



20

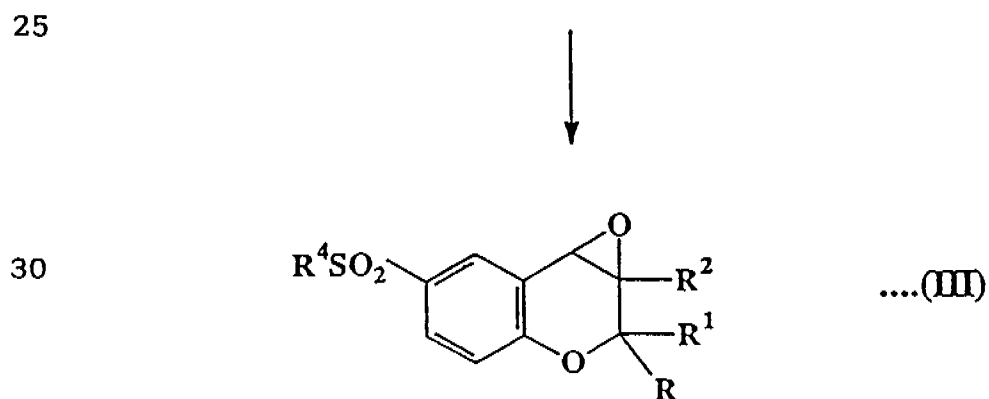
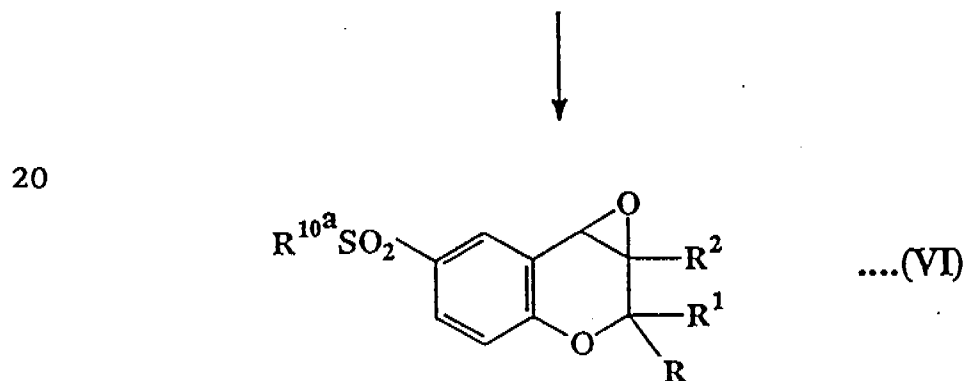
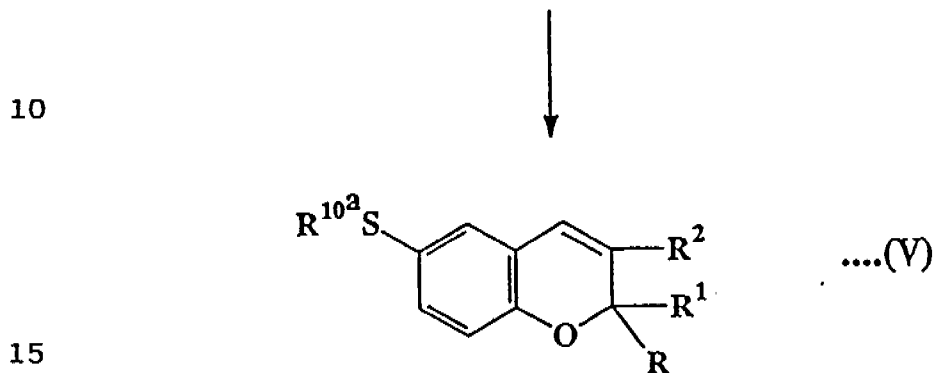
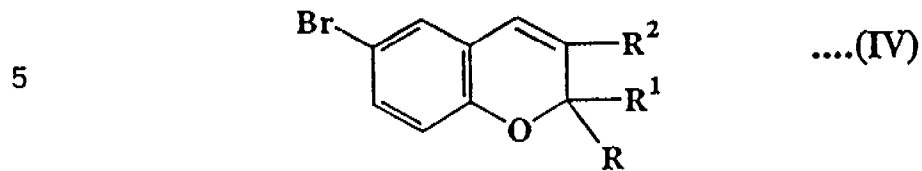
emässuolan kanssa, jossa kaavassa X ja R³ ovat tämän menetelmän yhteydessä aikaisemmin määritellyn kaltaisia.

Kaavan R³XH mukaisten yhdisteiden edullisia emässuoloja ovat alkalimetallisuolat, esimerkiksi natrium- ja kaliumsuolat. Jos käytetään emässuolaa, se voidaan tuottaa *in situ* vastaavasta kaavan R³XH mukaisesta yhdisteestä käyttämällä sopivaa emästä, esimerkiksi natriumhydridiä.

Sopivaa emästä, esimerkiksi pyridiiniä tai trietyyliamiinia, täytyy olla läsnä myös silloin, kun ei käytetä kaavan R³XH mukaisen yhdisteen emässuolaa, joskin sitä tarvitaan tavallisesti vain katalyyttinen määrä.

Reaktio voidaan toteuttaa sopivassa orgaanisessa liuotteessa, esimerkiksi etanolissa tai 1,4-dioksaanissa, huoneenlämpötilan ja liuotteen palautusjäähdytyslämpötilan välillä ja edullisesti juuri jälkimmäisessä lämpötilassa.

Yhdisteitä, joilla on kaava III, voidaan valmistaa seuraavalla menettelytavalla:



joissa kaavoissa R^{10a} on fenyyli-ryhmä, joka on substituoitu
35 suojatulla hydroksyyli-ryhmällä ja joka sisältää mahdolli-

sesti 1 tai 2 lisäsubstituenttia, joka tai joista kumpikin itsenäisesti voi olla suojattu hydroksyyli-ryhmä, C_{1-6} -alkyyli-ryhmä, ryhmä $-OR^5$, halogeeni, syaaniryhmä tai nitro-ryhmä, ja R , R^1 , R^2 , R^4 ja R^5 ovat kaavan I mukaisen yhdisteen valmistukseen soveltuvan menetelmän 2 yhteydessä aikaisemmin määritellyn kaltaisia.

Yhdessä tyypillisessä menettelyssä yhdisteen, jolla on kaava IV, annetaan reagoida tiolin kanssa, jonka kaava on



jossa R^{10a} on tämän menetelmän yhteydessä aikaisemmin määritellyn kaltainen, sopivassa liuotteessa, esimerkiksi etanolissa, ja liuotteen palautusjäähdytyslämpötilassa natrium-t-butoksidin ja tetrakis(trifenyylifosfiini)palladium(0):n ollessa läsnä.

Aikaansaatava kaavan V mukainen yhdiste voidaan muuntaa oksiraaniksi, jolla on kaava VI, natriumhypokloriitilla hapettamalla [(R,R)- tai (S,S)-1,2-bis(3,5-di-t-butyyllisalisyyli-deamino)]sykloheksaanimangaani(III)kloridin ollessa läsnä [ks. J.A.C.S. 113 (1991) 7063].

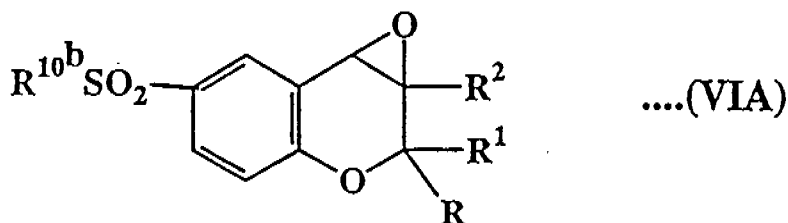
Hydroksyyliinsuojausryhmä(t) voidaan sitten poistaa kaavan VI mukaisesta yhdisteestä tavanomaisella menettelyllä kaavan III mukaisen yhdisteen aikaansaamiseksi.

On mahdollista valmistaa kaavan V mukainen yhdiste yhdisteestä, jolla on kaava IV, käyttämällä ryhmässä R^{10a} hydroksyyli-ryhmää suojaavana ryhmänä metyyli-ryhmää, poistaa tästä yhdisteestä alkyyli-ryhmä, jolloin saadaan vastaava fenoli, ja suojata fenoli sitten uudelleen toisella hydroksyyliinsuojausryhmällä, esimerkiksi bentsyyli-ryhmällä, ennen hapetusreaktion toteuttamista.

Kaikki kaavojen IV ja $R^{10a}SH$ mukaiset mukaiset yhdisteet voidaan valmistaa tavanomaisin menettelytavooin.

3) Yhdisteitä, joilla on kaava I, jossa R^3 :lla on R^3 :lle edellä kaavan I mukaista yhdistettä varten määritel-

ty merkitys a ja X, R, R¹, R² ja R⁴ ovat niille edellä kaa-
van I mukaista yhdistettä varten esitettyjen määritelmien
mukaisia, voidaan valmistaa antamalla yhdisteen, jolla on
kaava



jossa R^{10b} on fenyyli-ryhmä, joka substituoitu tri(C₁₋₄-al-
kyyli)silyylioksi-ryhmällä [ts. tri(C₁₋₄-alkyyli)silyyli-ryh-
mällä suojatulla hydroksyyli-ryhmällä] ja joka sisältää
mahdollisesti 1 tai 2 lisäsubstituenttia, joka tai joista
15 kumpikin itsenäisesti voi olla tri(C₁₋₄-alkyyli)silyyliok-
si-ryhmä, hydroksyyli-ryhmä, C₁₋₆-alkyyli-ryhmä, ryhmä -OR⁵,
halogeeni, syaaniryhmä tai nitro-ryhmä, ja R, R¹, R² ja R⁵
ovat niille edellä kaavan I mukaista yhdistettä varten
esitettyjen määritelmien mukaisia, reagoida joko yhdis-
teen kanssa, jonka kaava on

20



25 tai, milloin se on tarkoituksenmukaista, sen tautomeerin
kanssa emäksen ollessa läsnä tai yhdisteen, jonka kaava on



emässuolan kanssa, jossa kaavassa X ja R³ ovat tämän mene-
telmän yhteydessä aikaisemmin määritellyn kaltaisia.

30

Yksi edullinen tri(C₁₋₄-alkyyli)silyylioksisuojau-
sryhmä on t-butyylidimetyylisilyylioksi-ryhmä.

Kaavan R³XH mukaisten yhdisteiden edullisia emässuo-
loja ovat alkalimetallisuolat, esimerkiksi natrium- ja
kaliumsuolat. Jos käytetään emässuolaa, se voidaan tuottaa

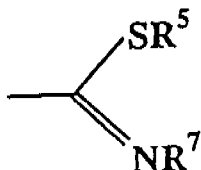
35

in situ vastaavasta kaavan R^3XH mukaisesta yhdisteestä käyttämällä sopivaa emästä, esimerkiksi natriumhydridiä.

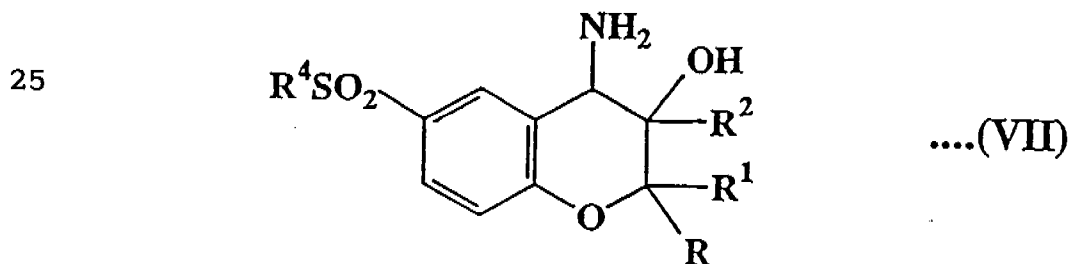
Sopivaa emästä, esimerkiksi pyridiiniä tai trietyyliamiinia, täytyy olla läsnä myös silloin, kun ei käytetä
5 kaavan R^3XH mukaisen yhdisteen emässuolaa, joskin sitä tarvitaan tavallisesti vain katalyyttinen määrä.

Yhdessä tyypillisessä menettelyssä, kun ei käytetä kaavan R^3XH mukaisen yhdisteen emässuolaa, reaktio toteutetaan sopivassa orgaanisessa liuotteessa, esimerkiksi 1,4-dioksaanissa, etanolissa, isopropanolissa tai dieteeniglykolissa, ja korotetussa lämpötilassa, esimerkiksi liuotteen palautusjäähdytyslämpötilassa tai lähellä sitä.
10

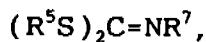
4) Yhdisteitä, joilla on kaava I, jossa X on NH, R^3 on ryhmä, jolla on kaava
15



20 ja R , R^1 , R^2 , R^4 , R^5 ja R^7 ovat niille edellä kaavan I mukaista yhdistettä varten esitettyjen määritelmien mukaisia, voidaan valmistaa antamalla yhdisteen, jolla on kaava



30 jossa R , R^1 , R^2 ja R^4 ovat tämän menetelmän yhteydessä aikaisemmin määritellyn kaltaisia, reagoida yhdisteen kanssa, jonka kaava on



jossa R^5 ja R^7 ovat tämän menetelmän yhteydessä aikaisemmin määritellyn kaltaisia.

Yhdessä tyypillisessä menettelyssä reagoivia aineita kuumennetaan keskenään emäskatalyytin, esimerkiksi pyridiinin, läsnä ollessa ja sopivassa liuotteessa, esimerkiksi etanolissa.

Kaavan VII mukaiset yhdisteet voidaan valmistaa käsittelemällä yhdiste, jolla on kaava III, ammoniakin vesiliuosta sisältävällä etanoliliuoksella lämpötilassa, joka on tyypillisesti alueella $40 - 50\text{ }^{\circ}\text{C}$.

5) Yhdisteitä, joilla on kaava I, jossa X on NH, R^3 on ryhmä, jolla on kaava



R^6 on ryhmä $-\text{OR}^5$, $-\text{NHR}^5$, $-\text{N}(\text{R}^5)_2$ tai $-\text{NHR}^9$ ja R , R^1 , R^2 , R^4 , R^5 , R^7 ja R^9 ovat niille edellä kaavan I mukaista yhdistettyä varten esitettyjen määritelmien mukaisia, voidaan valmistaa antamalla kaavan I mukaisen yhdisteen, jossa X, R , R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 ja R^7 ovat niille edellä kaavan I mukaisen yhdisteiden valmistukseen soveltuvan menetelmän 4 yhteydessä esitettyjen määritelmien mukaisia, reagoida kaavan $R^5\text{OH}$ mukaisen yhdisteen sopivan emässuolan (ts. alkoksidi johdoksen) kanssa tai yhdisteen, jonka kaava on $R^5\text{NH}_2$, $(R^5)_2\text{NH}$ tai $R^9\text{NH}_2$, tai sen sopivan emässuolan kanssa sen mukaan, mikä on tarkoituksenmukaista, joissa kaavoissa R^5 ja R^9 ovat tämän menetelmän yhteydessä aikaisemmin määritellyn kaltaisia.

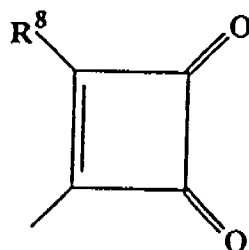
Kaavojen $R^5\text{OH}$, $R^5\text{NH}_2$, $(R^5)_2\text{NH}$ ja $R^9\text{NH}_2$ mukaisten yhdisteiden sopivia emässuoloja ovat alkalimetallisuolat, esimerkiksi natrium- ja kaliumsuolat.

Reaktio toteutetaan tyypillisesti jossakin sopivassa liuotteessa, esimerkiksi tetrahydrofuraanissa, sen palautusjäähdytyslämpötilassa.

6) Yhdisteitä, joilla on kaava I, jossa X on NH, R³ on 6-jäseninen heterosyklinen rengas, joka sisältää 1 tai 2 N-heteroatomia ja joka on mahdollisesti substituoitu R³:lle edellä kaavan I mukaista yhdistettä varten esitetyn määritelmän mukaisesti, ja R, R¹, R² ja R⁴ ovat niille edellä kaavan I mukaista yhdistettä varten esitettyjen määritelmiin mukaisia, voidaan valmistaa antamalla yhdisteen, jolla on kaava VII, jossa R, R¹, R² ja R⁴ ovat niille edellä kaavan VII mukaista yhdistettä varten esitetyn määritelmän mukaisia, reagoita 6 jäsentä renkaassaan sisältävän heterosyklisen yhdisteen kanssa, joka sisältää 1 tai 2 N-heteroatomia, jonka jokin rengashiiliatomi on substituoitu poistuvalla ryhmällä, esimerkiksi halogeenilla (edullisesti kloorilla tai bromilla) tai ryhmällä, jonka kaava on (C₁₋₄-alkyyli)S(O)_n-, jossa n on 0, 1 tai 2, ja joka mahdollisesti on lisäksi substituoitu R³:lle tämän menetelmän yhteydessä aikaisemmin esitetyn määritelmän mukaisesti.

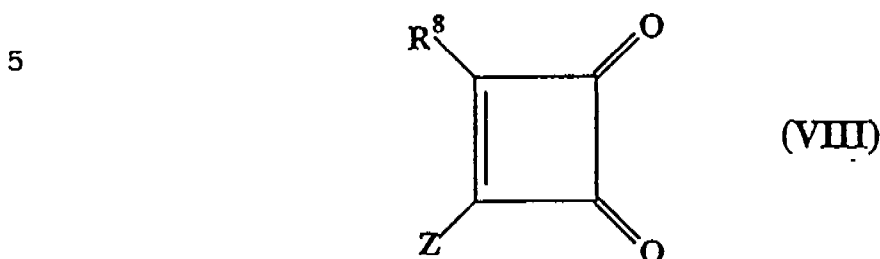
Yhdessä tyypillisessä menettelyssä, kun poistuvana ryhmänä käytetään halogeenia, reaktio toteutetaan sopivan happoakseptorin, esimerkiksi di-isopropyylieetterin, läsnä ollessa sopivassa liuotteessa, esimerkiksi 1,4-dioksaanissa, ja suunnilleen liuotteen palautusjäähdytyslämpötilassa.

7) Yhdisteitä, joilla on kaava I, jossa X on NH, R³ on ryhmä, jolla on kaava



ja R, R¹, R², R⁴ ja R⁸ ovat niille edellä kaavan I mukaista yhdistettä varten esitettyjen määritelmiin mukaisia, voidaan valmistaa antamalla yhdisteen, jolla on kaava VII,

jossa R , R^1 , R^2 ja R^4 ovat niille edellä kaavan VII mukaista yhdistettä varten esitetyn määritelmän mukaisia, reagoida yhdisteen kanssa, jolla on kaava



10 jossa Z on sopiva poistuva ryhmä, esimerkiksi etoksyyli-ryhmä, ja R^8 on tämän menetelmän yhteydessä aikaisemmin määritellyn kaltainen.

Yhdessä tyypillisessä menettelyssä yhdisteitä kuumennetaan keskenään sopivassa liuotteessa, esimerkiksi
15 etanolissa, suunnilleen sen palautusjäähdytyslämpötilassa.

Kaavan VIII mukaiset yhdisteet voidaan valmistaa tavanomaisin menettelytavoin.

Kaikki edellä kuvatut reaktiot ja edellä esitetyissä menetelmissä käytettävien uusien lähtöaineiden valmistukset ovat konventionaalisia, ja asianmukaiset reagenssit
20 ja reaktio-olosuhteet niiden toimintaa tai valmistusta ajatellen samoin kuin menettelytavat haluttujen tuotteiden eristämiseksi ovat ammattimiehille tuttuja kirjallisuudessa aikaisemmin kuvattujen tapausten ja tässä esitettyjen
25 esimerkkien ja valmistusten johdosta.

Kaavan I mukaisen yhdisteen farmaseuttisesti hyväksyttävä suola voidaan valmistaa helposti sekoittamalla
30 kaavan I mukaisen yhdisteen liuos ja halutun hapon tai emäksen (sen mukaan, kumpi on tarkoituksenmukainen) liuos keskenään. Suola voidaan saostaa liuoksesta ja kerätä suodattamalla tai saada talteen haihduttamalla liuote.

Kaavan I mukaisilla yhdisteillä on sileää lihasta relaxsoiva vaikutus, koska ne kykenevät avaamaan kalsiumkanavia sellaisessa kudoksessa. Niiden sileää lihasta relaxsoiva vaikutus voidaan testata menetelmällä, joka kä-
35

sittää marsusta peräisin olevien, sähköisesti stimuloitujen henkitorvirenkaiden *in vitro* -relaksaation mittaamisen seuraavalla tavalla:

Täyskasvuiset urosmarsut (Porcellus, 500 - 900 g) lopetettiin iskulla päähän, mitä seurasi veren poislassu. Kukin henkitorvi poistettiin ja sijoitettiin Krebsin liuokseen [Krebsin liuoksen koostumus oli seuraavanlainen (mmol/l): NaCl (119), KCl (4,7), NaHCO₃ (25), KH₂PO₄ (1,2), MgSO₄ (1,2), CaCl₂ (2,5), glukoosi (11), ja lisättiin indometasiinia (2,8 µmol/l) endogeenisten prostanoidien vaikutuksen eliminoimiseksi; liuokseen puhallettiin kaasuseosta, joka sisälsi 95 % happea ja 5 % hiilidioksidia, ja lämpötila pidettiin vakiona arvossa 37 °C]. Kiinnittynyt sidekudos leikattiin pois ja henkitorvi avattiin leikkaamalla pitkin sileän lihaksen vastakkaisella puolella olevaa rustoa. Henkitorvisuikaleen toiseen päähän kiinnitettiin rustoon pitkä puuvillalanka isometrisen anturin kiinnitystä varten ja suikaleen toiseen päähän kiinnitettiin toinen lanka stimulointielektrodin yhdistämistä varten. Preparaatti asetettiin lepojännityksen 1 g alaisena elin-
hauteeseen (15 ml), joka pidettiin lämpötilassa 37 °C ja johon puhallettiin kaasuseosta, joka sisälsi 95 % happea ja 5 % hiilidioksidia. Kudos huuhdottiin 15 minuutin välein ja sen annettiin asettua tasapainotilaan tunnin ajan.

Tasapainotusjakson jälkeen kudosta stimuloitiin taajuudella 1 Hz (pulssin kesto 0,1 ms) ja supramaksimaalisella jännitteellä 25 - 30 V 10 sekunnin ajan 100 sekunnin välein. Kun kontraktiovaste oli stabiloitunut, hauteeseen lisättiin tietty pitoisuus (yksi ainoa) kaavan I mukaista yhdistettä tai sen farmaseuttisesti hyväksyttävää suolaa ja kudosten stimulointia jatkettiin 2 tuntia.

Sen jälkeen määritettiin kaavan I mukaisen yhdisteen pienin pitoisuus, joka saa aikaan kolinergisen kontraktion maksimaalisen inhibition suhteessa vertailukokeeseen.

Ihmisillä käytettäessä kaavan I mukaiset yhdisteet ja niiden suolat voidaan antaa sellaisinaan mutta annetaan yleensä sekoitettuna jonkin farmaseuttisesti hyväksyttävän kantaja-aineen kanssa, jota valitaan ottamalla huomioon
5 ajateltu antotie ja tavanomainen farmaseuttinen käytäntö.

Niitä voidaan esimerkiksi antaa suun kautta tablettien muodossa, jotka sisältävät sellaisia täyteaineita kuin tärkkelys tai laktoosi, tai kapsелеissa tai pienissä munissa joko yksinään tai täyteaineiden kanssa sekoitet-
10 tuina tai tinktuurojen, liuosten tai suspensioiden muodossa, jotka sisältävät aromi- tai väriaineita.

Ne voidaan injektoida parenteraalisesti, esimerkiksi laskimoon, lihakseen tai ihon alle. Parenteraaliseen antamiseen niitä on parasta käyttää steriilin vesiliuoksen
15 muodossa, joka voi sisältää muita aineita, esimerkiksi riittävästi suoloja tai glukoosia liuoksen tekemiseksi isotoniseksi veren kanssa.

Suun kautta tai parenteraalisesti ihmispotilaille annettaessa kaavan I mukaisten yhdisteiden vuorokausiannostustaso on 0,01 - 20 mg/kg (yhtenä annoksena tai osannoksiin jaettuna) ja edullisesti 0,1 - 5 mg/kg.
20

Tabletit ja kapselit sisältävät siten 1 mg - 0,5 g vaikuttavaa yhdistettä tarkoitettuna annettavaksi kerralla tai kaksi- tai useampikertaisena yhdellä kertaa sen mukaan, mikä on tarkoituksenmukaista. Lääkäri päättää kussakin tapauksessa kulloisenkin annostuksen, joka on sopivin kullekin eri potilaalle, ja se vaihtelee asianomaisen potilaan iän, ruumiinpainon ja vasteen mukaan. Edellä mainitut annostukset ovat esimerkkejä keskimääräisestä tapauksesta; saattaa tietysti esiintyä yksittäistapauksia, joissa suuremmilla tai pienemmillä annostuksilla on etunsa, ja
25
30 sellaiset kuuluvat tämän keksinnön piiriin.

Kaavan I mukaisia yhdisteitä voidaan antaa myös inhalaationa, ja ne on tarkoituksenmukaista vapauttaa aerosolisuihkeen muodossa paineistetusta säiliöstä tai sumut-
35

timesta käyttämällä sopivaa ponneainetta, esimerkiksi diklooridifluorimetaania, trikloorifluorimetaania, diklooritetrafluorimetaania, osittain fluorattua alkaania, hiili-dioksidia tai muuta sopivaa kaasua. Paineistetun aerosolin tapauksessa annostusyksikkö voidaan määrätä järjestämällä siihen mitatun määrän vapauttava venttiili. Paineistettu säiliö tai sumutin voi sisältää vaikuttavan yhdisteen liuosta tai suspensiota. Antaminen inhalaationa voidaan toteuttaa myös käyttämällä kuivajauheinhalaattoria. Inhalaattorissa tai insufflaattorissa käytettäviksi tarkoitettut kapselit ja patruunat (joita valmistetaan esimerkiksi gelatiinista) voidaan muodostaa sellaisiksi, että ne sisältävät jauhemaista seosta, joka koostuu kaavan I mukaisesta yhdisteestä ja sopivasta jauhepohjasta, kuten laktoosista tai tärkkelyksestä.

Aerosoli-formulat järjestetään edullisesti sellaisiksi, että kukin mitattu aerosoliannos tai "-tuprahdus" sisältää 20 - 1 000 µg kaavan I mukaista yhdistettä tai sen farmaseuttisesti hyväksyttävää suolaa vapautettavaksi potilaaseen. Vuorokautinen kokonaisannos on aerosolia käytettäessä alueella 20 µg - 10 mg, joka voidaan antaa yhtenä annoksena tai tavallisemmin osa-annoksiksi jaettuna pitkin päivää.

Vaihtoehtoisesti kaavan I mukaisia yhdisteitä voidaan antaa peräpuikon tai pessaarin muodossa tai niitä voidaan käyttää ulkoisesti lotionin, liuoksen, voiteen, salvan tai ihopulverin muodossa. Niitä voidaan esimerkiksi sisällyttää voiteeseen, joka koostuu polyeteeniglykolien tai nestemäisen parafiinin vettä sisältävästä emulsiosta, tai niitä voidaan sisällyttää 1 - 10 % salvaan, joka koostuu valkeasta vaha- tai valkeasta pehmeästä parafiinipohjasta sekä sellaisista stabilointi- ja säilöntäaineista, joita kenties tarvitaan.

Tämä keksintö koskee siis lisäksi

i) farmaseuttista koostumusta, joka sisältää kaavan I mukaista yhdistettä tai sen farmaseuttisesti hyväksyttä-

vää suolaa yhdistettynä farmaseuttisesti hyväksyttävän laimennus- tai kantaja-aineen kanssa;

5 ii) kaavan I mukaista yhdistettä tai sen farmaseuttisesti hyväksyttävää suolaa tai sellaista yhdistettä/suolaa sisältävää koostumusta tarkoitettuna käytettäväksi lääkkeenä;

10 iii) kaavan I mukaisen yhdisteen tai sen farmaseuttisesti hyväksyttävän suolan tai sellaista yhdistettä/suolaa sisältävän koostumuksen käyttöä sellaisen lääkkeen valmistamiseen, joka soveltuu sellaisen sairauden parantavaan tai ennalta ehkäisevään hoitoon, johon liittyy sileän lihaksen muuttunut jänteys ja/tai liikkuvuus;

15 iv) kohdassa iii mainittua käyttöä, kun kyseinen sairaus on krooninen obstruktiivinen hengitystiesairaus, astma, virtsanpidätyskyvyttömyys, herkästi ärtyvä suolisyyndrooma, umpipussitauti, ruokatorven akalasia tai verenpainetauti;

20 v) menetelmää ihmisen hoitamiseksi tarkoituksena parantaa tai ehkäistä sairaus, johon liittyy sileän lihaksen muuttunut jänteys ja/tai liikkuvuus, joka menetelmä käsittää mainitun ihmisen hoitamisen vaikuttavalla määrällä kaavan I mukaista yhdistettä tai sen farmaseuttisesti hyväksyttävää suolaa tai sellaista yhdistettä/suolaa sisältävää koostumusta;

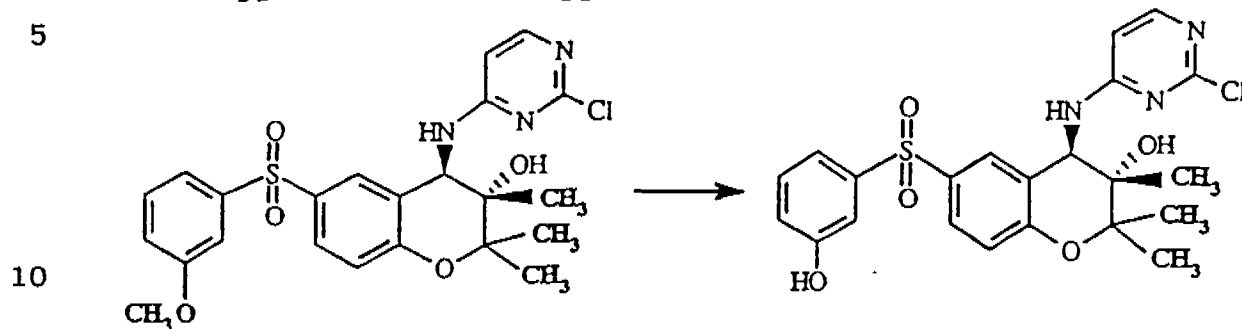
25 vi) kohdassa v mainittua menetelmää, kun kyseinen sairaus on krooninen obstruktiivinen hengitystiesairaus, astma, virtsanpidätyskyvyttömyys, herkästi ärtyvä suolisyyndrooma, umpipussitauti, ruokatorven akalasia tai verenpainetauti; ja

30 vii) kaavojen II, III, VIA ja VII mukaisia väli tuotteita.

Seuraavat esimerkit valaisevat kaavan I mukaisten yhdisteiden valmistusta:

Esimerkki 1

(3S,4R)-4-(2-klooripyrimidin-4-yyli)amino-3,4-dihydro-3-hydroksi-6-(3-hydroksifenyyli)sulfonyyli-2,2,3-trimetyyli-2H-bentso[b]pyraani



(3S,4R)-4-(2-klooripyrimidin-4-yyli)amino-3,4-dihydro-3-hydroksi-6-(3-metoksifenyyli)sulfonyyli-2,2,3-trimetyyli-2H-bentso[b]pyraani (0,23 g; ks. valmistus 19)

15 liuotettiin dikloorimetaaniin (25 ml) (pullo varustettiin kalsiumkloridikuivausputkella), ja lisättiin booritribromidia (1 ml). Seosta sekoitettiin huoneenlämpötilassa 24 tuntia, ja muodostui sakka. Dikloorimetaani poistettiin dekantoimalla, ja kiinteä aine sekoitettiin natriumhydroksidin 1 N vesiliuokseen ja pestiin etyyliasetaatilla. Vesifaasi tehtiin happamaksi, jolloin saatiin kumimaista ainetta, joka kerättiin talteen ja kuivattiin alennetussa paineessa lämpötilassa 70 °C, jolloin saatiin (3S,4R)-4-

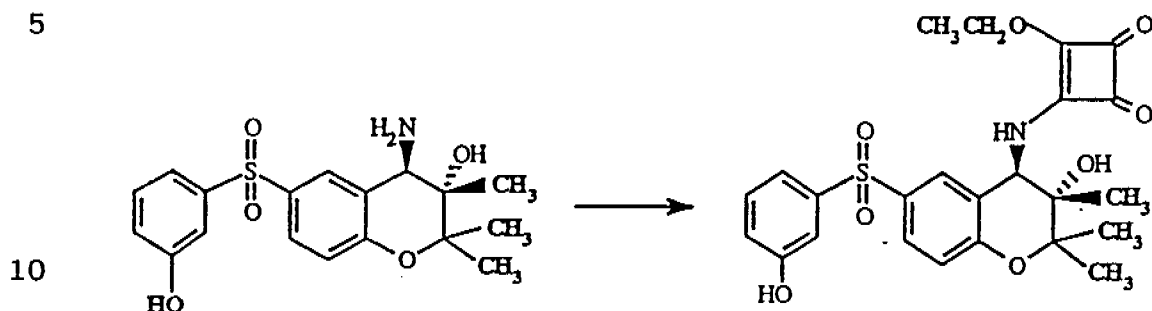
20 (2-klooripyrimidin-4-yyli)amino-3,4-dihydro-3-hydroksi-6-(3-hydroksifenyyli)sulfonyyli-2,2,3-trimetyyli-2H-bentso[b]pyraania (0,123 g) valkeana kiinteänä aineena, sp. > 280 °C. LRMS: m/z = 475 (M)⁺.

¹H-NMR-spektri (DMSO-d₆): δ = 10,20 (1 H, s), 8,15 (1 H, d), 8,05 (1 H, d), 7,65 (1 H, m), 7,50 (1 H, d), 7,15 - 7,40 (3 H, m), 7,00 (2 H, m), 6,75 (1 H, d), 5,50 (1 H, d), 1,40 (3 H, s), 1,30 (3 H, s), 1,10 (3 H, s) ppm.

30

Esimerkki 2

(3S,4R)-3,4-dihydro-4-(3,4-diokso-2-etoksisyklobut-1-en-1-yyli)amino-3-hydroksi-6-(3-hydroksifenyyli)sulfonyyli-2,2,3-trimetyyli-2H-bentso[b]pyraani



(3S,4R)-4-amino-3,4-dihydro-3-hydroksi-6-(3-hydroksifenyyli)sulfonyyli-2,2,3-trimetyyli-2H-bentso[b]pyraani (0,62 g; ks. valmistus 20) ja 1,2-dietoksi-3,4-diokso-syklobut-1-eeni (0,15 g) liuotettiin etanoliin (10 ml) (pulloon kiinnitettiin kalsiumkloridikuivausputki), ja seosta kuumennettiin palautusjäähdytysolosuhteissa 90 minuuttia. Liuote poistettiin alennetussa paineessa, jäännös tislattiin sitten atseotrooppisesti dikloorimetaanin kanssa ja raakatuote käsiteltiin kromatografisesti silikageelillä käyttäen eluenttina metanoli-dikloorimetaaniseosta (5:95), jolloin saatiin (3S,4R)-3,4-dihydro-4-(3,4-diokso-2-etoksisyklobut-1-en-1-yyli)amino-3-hydroksi-6-(3-hydroksifenyyli)sulfonyyli-2,2,3-trimetyyli-2H-bentso[b]pyraania (0,3 g) keltaisena kiinteänä aineena.

20

25

^1H -NMR-spektri ($\text{DMSO}-d_6$) (havaittiin kaksi rotameeria): δ = 10,20 (1 H, leveä), 9,25 (0,5 H, leveä), 9,00 (0,5 H, leveä), 7,75 (2 H, m), 7,38 (2 H, m), 7,2 (1 H, s), 7,00 (2 H, m), 5,45 (0,5 H, d), 5,38 (0,5 H, s), 5,30 (0,5 H, s), 4,95 (1 H, d), 4,75 (1 H, q), 4,60 (1 H, leveä), 1,45 (1,5 H, t), 1,35 (3 H, s), 1,29 (1,5 H, leveä), 1,22 (3 H, s), 0,99 (3 H, s) ppm.

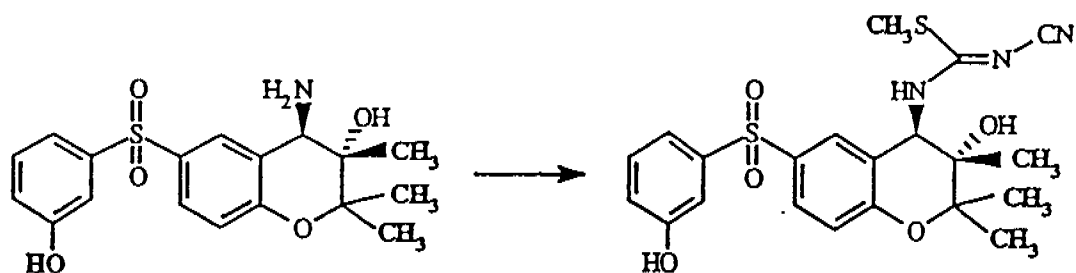
30

Esimerkki 3

(3S,4R)-4-(3-syaani-2-metyyli-isotioureido)-3,4-dihydro-3-hydroksi-6-(3-hydroksifenyyli)sulfonyyli-2,2,3-trimetyyli-2H-bentso[b]pyraani

5

10



15

20

25

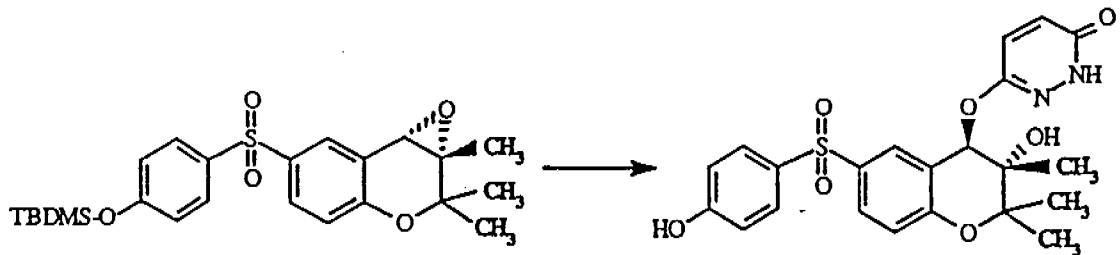
30

(3S,4R)-4-amino-3,4-dihydro-3-hydroksi-6-(3-hydroksifenyyli)sulfonyyli-2,2,3-trimetyyli-2H-bentso[b]pyraani (0,6 g; ks. valmistus 20) ja dimetyyli-N-syaaniditioimino-karbonaatti (0,24 g) liuotettiin pyridiiniin (10 ml) (pulloon kiinnitettiin kalsiumkloridikuivausputki), ja seosta kuumennettiin 24 tuntia lämpötilassa 50 - 60 °C. Liuote poistettiin alennetussa paineessa ja jäännös käsiteltiin kromatografisesti silikageelillä käyttäen eluenttina etyyliasettaatti-dikloorimetaaniseosta (1:1), jolloin saatiin raakatuote, joka tislattiin atseotrooppisesti etyyliasettaatin kanssa ja sen jälkeen dikloorimetaanin kanssa ja jota trituroitiin sitten dietyylieetterin kanssa (jäljellä olleen pyridiinin poistamiseksi), jolloin saatiin (3S,4R)-4-(3-syaani-2-metyyli-isotioureido)-3,4-dihydro-3-hydroksi-6-(3-hydroksifenyyli)sulfonyyli-2,2,3-trimetyyli-2H-bentso[b]pyraania (0,276 g) kiinteänä aineena.

$^1\text{H-NMR}$ -spektri (DMSO-d_6): δ = 10,25 (1 H, s), 8,50 (1 H, d), 7,70 (1 H, d), 7,50 (1 H, s), 7,30 - 7,45 (2 H, m), 7,25 (1 H, d), 6,98 - 7,05 (2 H, m), 5,45 (1 H, d), 5,40 (1 H, s), 2,72 (3 H, s), 1,37 (3 H, s), 1,25 (3 H, s), 1,07 (3 H, s) ppm.

Esimerkki 4

(3S,4R)-3,4-dihydro-3-hydroksi-6-(4-hydroksifenyyli)sulfonyyli-4-(3-hydroksipyridatsin-6-yyli)oksi-2,2,3-trimetyyli-2H-bentso[b]pyraani



(3S,4S)-6-(4-t-butyylidimetyylisilyylioksifenyyli)sulfonyyli-3,4-dihydro-3,4-epoksi-2,2,3-trimetyyli-2H-bentso[b]pyraani (0,35 g; ks. valmistus 14) ja 3,6-dihydroksipyridatsiini (0,273 g) suspendoitiin vedettömään etanoliiin (3 ml), lisättiin kuivaa pyridiiniä (0,065 ml) ja seosta kuumennettiin palautusjäähdytysolosuhteissa 4 vuorokautta. Liuote poistettiin sitten alennetussa paineessa ja jäännös käsiteltiin kromatografisesti silikageelillä käyttäen eluenttina metanoli-etyyliasetaatista (1:99), jolloin saatiin (3S,4R)-3,4-dihydro-3-hydroksi-6-(4-hydroksifenyyli)sulfonyyli-4-(3-hydroksipyridatsin-6-yyli)oksi-2,2,3-trimetyyli-2H-bentso[b]pyraania (0,155 g) valkeana kiinteänä aineena, sp. > 200 °C. Todettu koostumus: C, 57,54; H, 5,35; N, 5,57 %. $C_{22}H_{22}N_2O_7S \cdot 0,20$ etyyliasetatti edellyttää: C, 57,50; H, 4,99; N, 5,88 %.

15

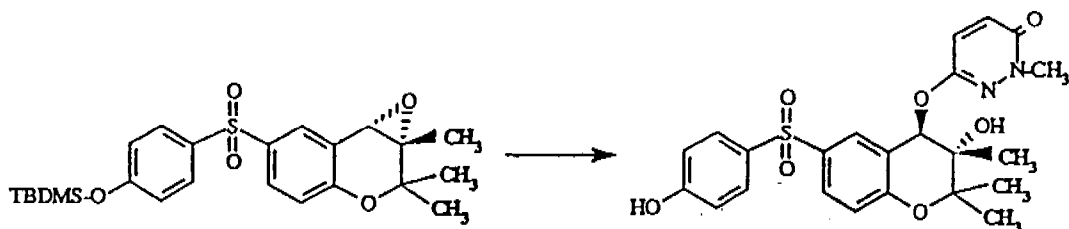
20

25

$^1\text{H-NMR}$ -spektri (DMSO-d_6): δ = 12,38 (1 H, s), 7,16 (4 H, m), 7,25 (1 H, d), 6,80 - 7,00 (4 H, m), 5,80 (1 H, s), 5,38 (1 H, s), 1,38 (3 H, s), 1,30 (3 H, s), 1,15 (3 H, s) ppm.

Esimerkki 5

(3S,4R)-3,4-dihydro-4-(2,3-dihydro-2-metyyli-3-okso-
sopyridatsin-6-yyli)oksi-3-hydroksi-6-(4-hydroksifenyyli)-
sulfonyyli-2,2,3-trimetyyli-2H-bentso[b]pyraani



(3S,4S)-6-(4-t-butyylidimetyyllisilyylioksifenyy-
li)sulfonyyli-3,4-dihydro-3,4-epoksi-2,2,3-trimetyyli-2H-
bentso[b]pyraani (1,618 g; ks. valmistus 14) ja 2,3-dihyd-
ro-2-metyyli-3-okso-6-hydroksipyridatsiini [1,33 g; ks. J.
Org. Chem. 36 (1971) 3372] suspendoitiin kuivaan 1,4-diok-
saaniin (15 ml), lisättiin pyridiiniä (0,275 ml) ja seosta
kuumennettiin palautusjäähdytysolosuhteissa (pulloon kiin-
nitettiin kalsiumkloridikuivausputki) 3 vuorokautta. Liuo-
te poistettiin alennetussa paineessa, ja jäännökselle teh-
tiin partitio etyyliasetaatin ja veden kesken. Orgaaninen
faasi erotettiin ja kuivattiin (vedetön natriumsulfaatti),
liuote poistettiin alennetussa paineessa ja raakatuote
käsiteltiin kromatografisesti silikageelillä käyttäen
eluenttina metanoli-etyyliasetaattiseosta (1:99), jolloin
saatiin (3S,4R)-3,4-dihydro-4-(2,3-dihydro-2-metyyli-3-ok-
sopyridatsin-6-yyli)oksi-3-hydroksi-6-(4-hydroksifenyyli)-
sulfonyyli-2,2,3-trimetyyli-2H-bentso[b]pyraania (0,352 g)
valkeana kiinteänä aineena. Todettu koostumus: C, 58,13;
H, 5,00; N, 5,70 %. $C_{23}H_{24}N_2O_7S$ edellyttää: C, 58,46; H,
5,12; N, 5,93 %.

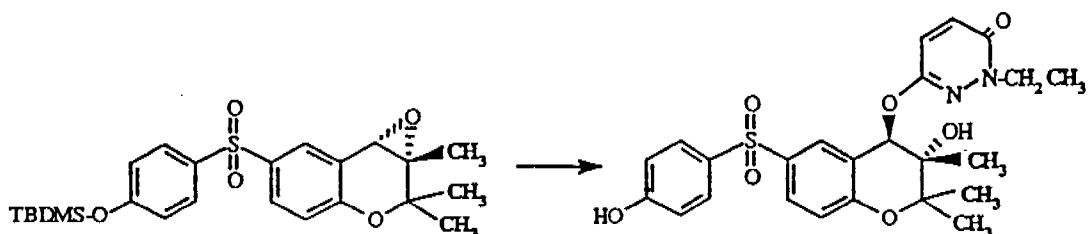
1H -NMR-spektri (DMSO- d_6): δ = 7,65 - 7,75 (4 H, m), 7,27
(1 H, d), 6,82 - 7,05 (4 H, m), 5,78 (1 H, s), 5,36 (1 H,
s), 3,34 (3 H, s), 1,39 (3 H, s), 1,30 (3 H, s), 1,20
(3 H, s) ppm.

Esimerkki 6

(3S,4R)-3,4-dihydro-4-(2,3-dihydro-2-etyyli-3-okso-pyridatsin-6-yyli)oksi-3-hydroksi-6-(4-hydroksifenyyli)-sulfonyyli-2,2,3-trimetyyli-2H-bentso[b]pyraani

5

10



15

20

25

30

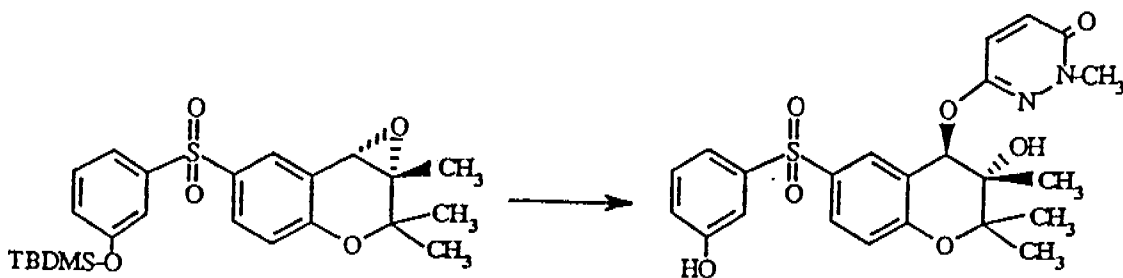
(3S,4S)-6-(4-t-butyylidimetyylisilyylioksifenyyli)sulfonyyli-3,4-dihydro-3,4-epoksi-2,2,3-trimetyyli-2H-bentso[b]pyraani (1,664 g; ks. valmistus 14) ja 2,3-dihydro-2-etyyli-3-okso-6-hydroksipyridatsiini [1,52 g; ks. J. Org. Chem. 36 (1971) 3372] suspendoitiin kuivaan 1,4-dioksaaniin (15 ml), lisättiin pyridiiniä (0,282 ml) ja seosta kuumennettiin palautusjäähdytysolosuhteissa (pulloon kiinnitettiin kalsiumkloridikuivausputki) 3 vuorokautta. Liuote poistettiin alennetussa paineessa, ja jäännökselle tehtiin partitio etyyliasetaatin ja veden kesken. Orgaaninen faasi erotettiin ja kuivattiin (vedetön natriumsulfaatti), liuote poistettiin alennetussa paineessa ja raakatuote käsiteltiin kromatografisesti silikageelillä käyttäen eluenttina metanoli-etyyliasetattiseosta (1:99), jolloin saatiin (3S,4R)-3,4-dihydro-4-(2,3-dihydro-2-etyyli-3-okso-pyridatsin-6-yyli)oksi-3-hydroksi-6-(4-hydroksifenyyli)-sulfonyyli-2,2,3-trimetyyli-2H-bentso[b]pyraania (0,340 g) valkeana kiinteänä aineena, sp. 186 - 188 °C. Todettu koostumus: C, 59,16; H, 5,27; N, 5,10 %. $C_{24}H_{26}N_2O_7S \cdot 0,10$ etyyliasetaatti edellyttää: C, 59,16; H, 5,45; N, 5,65 %. 1H -NMR-spektri ($CDCl_3$): δ = 7,52 - 7,70 (4 H, m), 7,16 (1 H, d), 6,72 - 6,98 (4 H, m), 5,72 (1 H, s), 5,30 (1 H, s), 4,97 (1 H, m), 4,80 (1 H, m), 1,28 (3 H, s), 1,18 (6 H, m), 1,08 (3 H, s) ppm.

Esimerkki 7

(3S,4R)-3,4-dihydro-4-(2,3-dihydro-2-metyyli-3-okso-
sopyridatsin-6-yyli)oksi-3-hydroksi-6-(3-hydroksifenyyli)-
sulfonyyli-2,2,3-trimetyyli-2H-bentso[b]pyraani

5

10



15

20

25

30

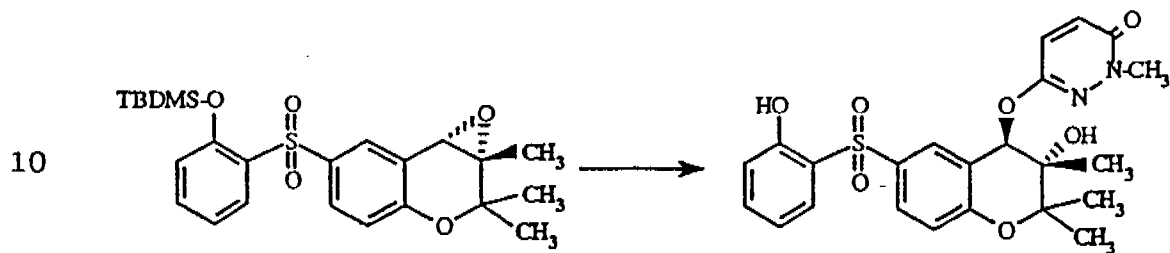
(3S,4S)-6-(3-t-butyylidimetyylisilyylioksifenyy-
li)sulfonyyli-3,4-dihydro-3,4-epoksi-2,2,3-trimetyyli-2H-
bentso[b]pyraani (2,0 g; ks. valmistus 15) ja 2,3-dihydro-
2-metyyli-3-okso-6-hydroksipyridatsiini [1,5 g; ks. J.
Org. Chem. 36 (1971) 3372] suspendoitiin etanoliin (30
ml), lisättiin pyridiiniä (0,31 g) ja seosta kuumennettiin
palautusjäähdytysolosuhteissa (pulloon kiinnitettiin kal-
siumkloridikuivausputki) 100 tuntia. Jäähdytyksen jälkeen
reaktioseos suodatettiin ja suodos haihdutettiin kuiviin,
jolloin saatiin kiinteä aine, joka liuotettiin dikloorime-
taaniin, joka sisälsi 0,5 % metanolia, ja suodatettiin
uudelleen. Suodos haihdutettiin jälleen ja jäännös käsi-
teltiin kromatografisesti silikageelillä käyttäen eluoin-
nissa liuotegradienttia (metanoli/dikloorimetaani, lähtö-
suhde 0,5:99,5, loppusuhde 3,75:96,25), jolloin saatiin
(3S,4R)-3,4-dihydro-4-(2,3-dihydro-2-metyyli-3-okso-
sopyridatsin-6-yyli)oksi-3-hydroksi-6-(3-hydroksifenyyli)sulfo-
nyyli-2,2,3-trimetyyli-2H-bentso[b]pyraania (1,0 g) val-
keana kiinteänä aineena. Todettu koostumus: C, 53,20; H,
4,79; N, 5,22 %. $C_{23}H_{24}N_2O_7S \cdot 0,75CH_2Cl_2$ edellyttää: C, 53,00;
H, 4,79; N, 5,10 %.

1H -NMR-spektri ($CDCl_3$): δ = 8,04 (1 H, s), 7,75 - 7,85
(2 H, m), 7,30 - 7,45 (3 H, m), 6,90 - 7,10 (4 H, m), 5,91

(1 H, s), 3,72 (3 H, s), 3,32 (1 H, s), 1,45 (3 H, s), 1,40 (3 H, s), 1,30 (3 H, s) ppm.

Esimerkki 8

(3S,4R)-3,4-dihydro-4-(2,3-dihydro-2-metyyli-3-okso-
5 sopyridatsin-6-yyli)oksi-3-hydroksi-6-(2-hydroksifenyyli)-
sulfonyyli-2,2,3-trimetyyli-2H-bentso[b]pyraani



(3S,4S)-6-(2-t-butyylidimetyyllisilyylioksifenyy-
11)sulfonyyli-3,4-dihydro-3,4-epoksi-2,2,3-trimetyyli-2H-
15 bentso[b]pyraani (0,5 g; ks. valmistus 16) ja 2,3-dihydro-
2-metyyli-3-okso-6-hydroksipyridatsiini [0,41 g; ks. J.
Org. Chem. 36 (1971) 3372] suspendoitiin kuivaan 1,4-diok-
saaniin (8 ml), lisättiin pyridiiniä (0,085 g) ja seosta
kuumennettiin palautusjäähdytysolosuhteissa (pulloon kiin-
20 nitettiin kalsiumkloridikuivausputki) 20 tuntia. Liuote
poistettiin alennetussa paineessa, jäännöstä sekoitettiin
dikloorimetaanin (30 ml) kanssa ja se suodatettiin. Suodos
haihdutettiin ja jäännös käsiteltiin kromatografisesti si-
likageelillä käyttäen eluenttina heksaani-etyyliasetatti-
25 seosta (1:1), jolloin saatiin halutun tuotteen ja epoksi-
dilähtöaineen seos. Tämä seos liuotettiin uudelleen kui-
vaan 1,4-dioksaaniin (7 ml), lisättiin 2,3-dihydro-2-me-
tyyli-3-okso-6-hydroksipyridatsiinia (0,2 g) ja pyridiiniä
(0,08 g) ja reaktioseosta kuumennettiin palautusjäähdytys-
30 olosuhteissa vielä 18 tuntia. Liuote poistettiin alenne-
tussa paineessa, ja jäännös liuotettiin metanolin (5 %) ja
dikloorimetaanin seokseen ja suodatettiin. Suodos haihdu-
tettiin ja jäännös käsiteltiin kromatografisesti silika-
geelillä käyttäen eluenttina metanoli-dikloorimetaaniseos-
35 ta (2,5:97,5), jolloin saatiin (3S,4R)-3,4-dihydro-4-(2,3-

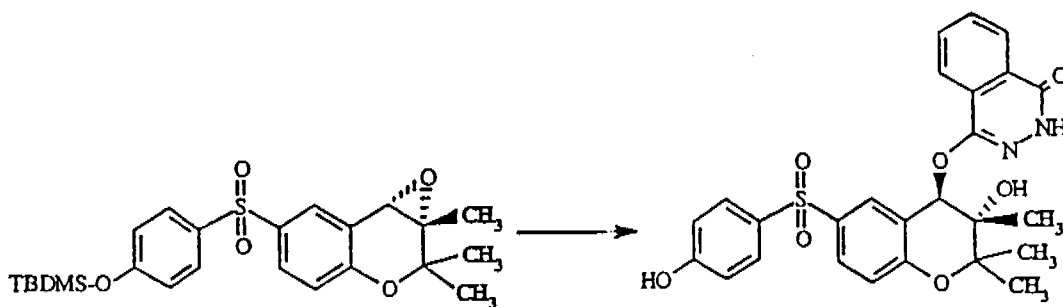
dihydro-2-metyyli-3-okso-pyridatsin-6-yyli)oksi-3-hydroksi-6-(2-hydroksifenyyli)sulfonyyli-2,2,3-trimetyyli-2H-bentso[b]pyraania (0,17 g) keltaisena vaahtona. Todettu koostumus: C, 54,19; H, 4,85; N, 5,21 %. $C_{23}H_{24}N_2O_7S \cdot 0,625CH_2Cl_2$
 5 edellyttää: C, 54,06; H, 4,73; N, 5,34 %.

1H -NMR-spektri ($CDCl_3$): δ = 9,15 (1 H, s), 7,90 (1 H, d), 7,75 (1 H, dd), 7,62 (1 H, dd), 7,45 (1 H, m), 6,94 - 7,10 (5 H, m), 5,89 (1 H, s), 3,69 (1 H, s), 3,48 (1 H, s), 1,51 (3 H, s), 1,42 (3 H, s), 1,25 (3 H, s) ppm.

10 Esimerkki 9

(3S,4R)-3,4-dihydro-4-(1,2-dihydro-1-okso-2H-ftalatsin-4-yyli)oksi-3-hydroksi-6-(4-hydroksifenyyli)sulfonyyli-2,2,3-trimetyyli-2H-bentso[b]pyraani

15



20

(3S,4S)-6-(4-t-butyylidimetyylisilyylioksifenyyli)sulfonyyli-3,4-dihydro-3,4-epoksi-2,2,3-trimetyyli-2H-bentso[b]pyraanin (0,81 g; ks. valmistus 14), ftaalihyd ratsidin (0,88 g), pyridiinin (0,5 ml) ja dieteeniglykolin
 25 (10 ml) seosta kuumennettiin 210 minuuttia lämpötilassa 120 °C. Reaktioseos kaadettiin veteen ja uutettiin etyyli-asetaatilla. Orgaaninen uuttoliuos kuivattiin (vedetön magnesiumsulfaatti), liuote haihdutettiin ja syntynyt kumimainen aine käsiteltiin kromatografisesti silikageelillä
 30 käyttäen eluenttina dikloorimetaanin, metanolin ja ammoniakin 35-prosenttisen vesiliuoksen seosta (180:20:1), jolloin saatiin (3S,4R)-3,4-dihydro-4-(1,2-dihydro-1-okso-2H-ftalatsin-4-yyli)oksi-3-hydroksi-6-(4-hydroksifenyyli)-sulfonyyli-2,2,3-trimetyyli-2H-bentso[b]pyraania (0,091 g)
 35 kiinteänä aineena.

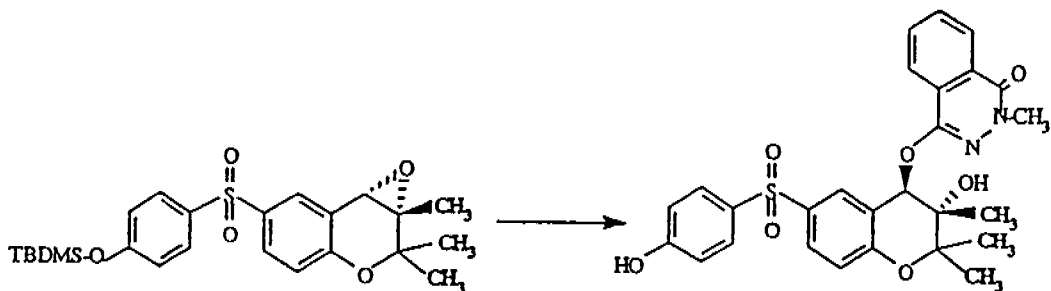
¹H-NMR-spektri (DMSO-d₆): δ = 8,28 (1 H, d), 7,80 - 7,95 (4 H, m), 7,55 - 7,70 (3 H, m), 6,95 (1 H, d), 6,90 (1 H, d), 6,80 (1 H, d), 5,41 (1 H, s), 1,50 (3 H, s), 1,38 (3 H, s), 1,28 (3 H, s) ppm.

5

Esimerkki 10

(3S,4R)-3,4-dihydro-4-(1,2-dihydro-2-metyyli-1-oksoftalatsin-4-yyli)oksi-3-hydroksi-6-(4-hydroksifenyyli)sulfonyyli-2,2,3-trimetyyli-2H-bentso[b]pyraani

10



15

(3S,4S)-6-(4-t-butyylidimetyyllisilyylioksifenyyli)sulfonyyli-3,4-dihydro-3,4-epoksi-2,2,3-trimetyyli-2H-bentso[b]pyraanin (0,71 g; ks. valmistus 14), 1,2-dihydro-4-hydroksi-2-metyyli-1-oksoftalatsiin (0,846 g; ks. valmistus 21), pyridiinin (0,4 ml) ja 1,4-dioksaanin (10 ml) seosta kuumennettiin palautusjäähdytysolosuhteissa 4 vuorokautta. Liuote poistettiin alennetussa paineessa, ja jäännös liuotettiin etyyliasetattiin ja pestiin ensin sitruunahapon laimealla vesiliuoksella ja sitten kylläisellä natriumkloridiliuoksella. Orgaaninen faasi kuivatettiin (vedetön magnesiumsulfaatti), liuote poistettiin ja raakatuote käsiteltiin kromatografisesti silikageelillä käyttäen eluoinnissa liuotegradienttia (dikloorimetaani/metanoli/ammoniakin 35-8:inen vesiliuos, lähtösuhde 100:1:0,15, loppusuhde 180:20:1), jolloin saatiin (3S,4R)-3,4-dihydro-4-(1,2-dihydro-2-metyyli-1-oksoftalatsin-4-yyli)oksi-3-hydroksi-6-(4-hydroksifenyyli)sulfonyyli-2,2,3-trimetyyli-2H-bentso[b]pyraania (0,12 g) kiinteänä aineena.

30

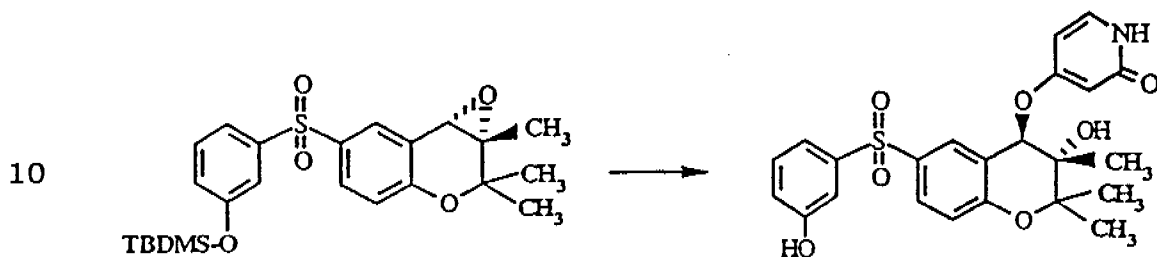
¹H-NMR-spektri (CDCl₃): δ = 8,40 (1 H, d), 8,26 (1 H, s), 7,78 - 7,95 (5 H, m), 7,68 (2 H, d), 6,95 (1 H, d), 6,90

35

(2 H, d), 6,09 (1 H, s), 3,73 (3 H, s), 1,60 (3 H, s), 1,50 (3 H, s), 1,32 (3 H, s) ppm.

Esimerkki 11

(3S,4R)-3,4-dihydro-4-(1,2-dihydro-2-okso-1H-pyridin-4-yyli)oksi-3-hydroksi-6-(3-hydroksifenyyli)sulfonyyli-2,2,3-trimetyyli-2H-bentso[b]pyraani



(3S,4S)-6-(3-t-butyylidimetyyllisilyylioksifenyyli)sulfonyyli-3,4-dihydro-3,4-epoksi-2,2,3-trimetyyli-2H-bentso[b]pyraani (0,70 g; ks. valmistus 15) ja 2,4-dihydroksipyridiini (0,44 g) suspendoitiin etanoliin (15 ml), lisättiin pyridiiniä (0,15 g) ja seosta kuumennettiin palautusjähdytysolosuhteissa (pulloon kiinnitettiin kalsiumkloridikuivausputki) 5 vuorokautta. Liuote poistettiin alennetussa paineessa, jäännöstä sekoitettiin metanolin (5 %) ja dikloorimetaanin seoksen kanssa ja sitten se suodatettiin. Suodos haihdutettiin ja jäännös käsiteltiin kromatografisesti silikageelillä käyttäen eluenttina dikloorimetaani-metanoliseosta (19:1), jolloin saatiin ensin (3S,4R)-3,4-dihydro-4-(1,2-dihydro-2-okso-1H-pyridin-4-yyli)oksi-3-hydroksi-6-(3-hydroksifenyyli)sulfonyyli-2,2,3-trimetyyli-2H-bentso[b]pyraania (0,118 g) valkeana vaahdona. Todettu koostumus: C, 60,58; H, 5,04; N, 2,67 %. $C_{23}H_{23}NO_7S \cdot 0,30$ dietyylieetteri edellyttää: C, 60,60; H, 5,46; N, 2,92 %.

1H -NMR-spektri (DMSO- d_6): δ = 10,20 (1 H, leveä), 7,71 (1 H, dd), 7,62 (1 H, s), 7,30 - 7,40 (2 H, m), 7,25 (1 H, dd), 7,15 (1 H, d), 6,95 - 7,05 (2 H, m), 6,20 (1 H, s), 6,06 (1 H, dd), 5,45 (1 H, s), 5,40 (1 H, s), 1,38 (3 H, s), 1,34 (3 H, s), 1,10 (3 H, s) ppm.

Jatkoeluoointi tuotti sitten (3S,4R)-3,4-dihydro-4-(1,2-dihydro-2-okso-4-hydroksipyridin-1-yyli)-3-hydroksi-6-(3-hydroksifenyyli)sulfonyyli-2,2,3-trimetyyli-2H-bentso[b]pyraania (0,142 g) vaahtona.

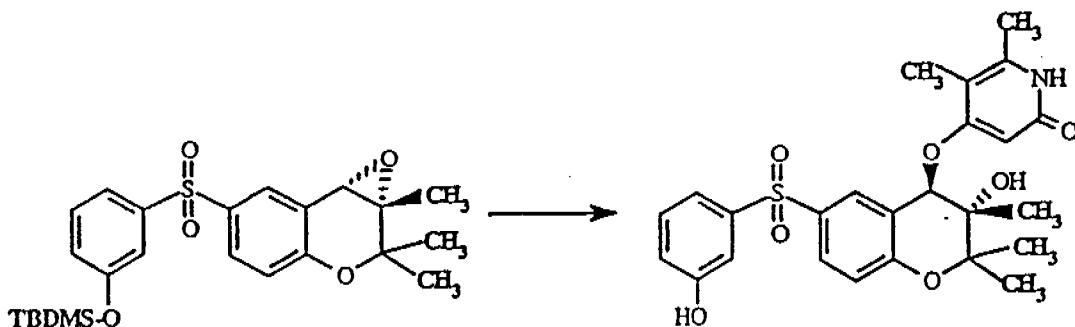
¹H-NMR-spektri (DMSO-d₆): δ = 10,50 (1 H, leveä), 7,96 (1 H, d), 7,62 - 7,72 (2 H, m), 7,35 (1 H, m), 7,20 (1 H, d), 7,10 (1 H, s), 6,94 - 7,00 (2 H, m), 6,65 (1 H, dd), 6,20 (2 H, m), 5,50 (1 H, s), 1,40 (3 H, s), 1,32 (3 H, s), 1,15 (3 H, s) ppm.

Esimerkki 12

(3S,4R)-3,4-dihydro-4-(1,2-dihydro-5,6-dimetyyli-2-okso-1H-pyridin-4-yyli)oksi-3-hydroksi-6-(3-hydroksifenyyli)sulfonyyli-2,2,3-trimetyyli-2H-bentso[b]pyraani

15

20

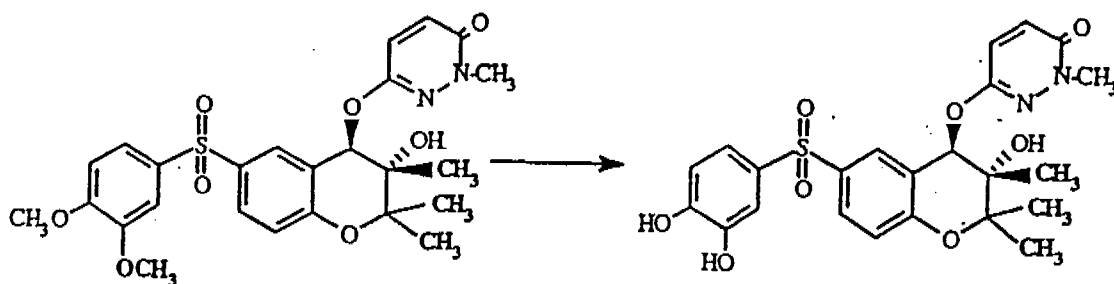


(3S,4S)-6-(3-t-butyylidimetyyllisilyylioksifenyyli)sulfonyyli-3,4-dihydro-3,4-epoksi-2,2,3-trimetyyli-2H-bentso[b]pyraani (0,70 g; ks. valmistus 15) ja 2,4-dihydroksi-5,6-dimetyyllipyridiini (0,42 g; ks. valmistus 23) suspendoitiin etanoliin (15 ml), ja lisättiin pyridiiniä (0,12 g). Seosta kuumennettiin palautusjäähdytysolosuhteissa (pulloon kiinnitettiin kalsiumkloridikuivausputki) 20 vuorokautta. Liuote poistettiin alennetussa paineessa, jäännöstä sekoitettiin metanolin (20 %) ja dikloorimetaanin seoksen (50 ml) kanssa, se suodatettiin ja suodos haihdutettiin, jolloin saatiin raakatuote, joka käsiteltiin kromatografisesti silikageelillä käyttäen eluoinnissa liuotegradienttia (dikloorimetaani/metanoli, lähtösuhde 19:1, loppusuhde 9:1), jolloin saatiin (3S,4R)-3,4-dihydro-

ro-4-(1,2-dihydro-5,6-dimetyyli-2-okso-1H-pyridin-4-yyli)-
oksi-3-hydroksi-6-(3-hydroksifenyyli)sulfonyyli-2,2,3-tri-
metyyli-2H-bentso[b]pyraania (0,143 g) kiinteänä aineena.
¹H-NMR-spektri (DMSO-d₆): δ = 10,30 (1 H, s), 6,96 - 7,85
(8 H, m), 6,18 (1 H, s), 5,45 (1 H, s), 5,36 (1 H, s),
2,20 (3 H, s), 1,84 (3 H, s), 1,38 (3 H, s), 1,33 (3 H,
s), 1,12 (3 H, s) ppm.

Esimerkki 13

(3S,4R)-3,4-dihydro-4-(2,3-dihydro-2-metyyli-3-ok-
sopyridatsin-6-yyli)oksi-6-(3,4-dihydroksifenyyli)sulfo-
nyyli-3-hydroksi-2,2,3-trimetyyli-2H-bentso[b]pyraani



(3S,4R)-3,4-dihydro-4-(2,3-dihydro-2-metyyli-3-ok-
sopyridatsin-6-yyli)oksi-6-(3,4-dimetoksifenyyli)sulfonyy-
li-3-hydroksi-2,2,3-trimetyyli-2H-bentso[b]pyraani (0,50
grammaa; ks. valmistus 26) liuotettiin dikloorimetaaniin
(12 ml) (typpikaasukehän alla), ja lisättiin booritribro-
midia (1 ml dikloorimetaaniin tehtyä 1 M liuosta). Seosta
sekoitettiin huoneenlämpötilassa 1 tunti, ja muodostui
sakka. Lisättiin vettä (20 ml) ja dikloorimetaania (15
ml), muodostui liukenematonta kumimaista ainetta ja liuot-
teet poistettiin dekantoimalla. Kumimainen aine käsitel-
tiin kromatografisesti silikageelillä käyttäen eluentti-
na metanoli-dikloorimetaaniseosta (1:9), jolloin saatiin
(3S,4R)-3,4-dihydro-4-(2,3-dihydro-2-metyyli-3-okso-
sopyridatsin-6-yyli)oksi-6-(3,4-dihydroksifenyyli)sulfonyyli-3-
hydroksi-2,2,3-trimetyyli-2H-bentso[b]pyraania (0,33 g)
valkeana vaahtona, jota trituroitiin sitten dietyylieette-

rin kanssa ja joka kuivattiin, jolloin saatiin valkeaa kiinteää ainetta.

¹H-NMR-spektri (DMSO-d₆): δ = 10,10 (1 H, s), 9,75 (1 H, s), 7,75 (1 H, s), 7,65 (1 H, m), 7,30 (1 H, d), 7,15
5 (2 H, m), 7,05 (1 H, d), 6,95 (1 H, d), 6,85 (1 H, d), 5,80 (1 H, s), 5,72 (1 H, s), 3,60 (3 H, s), 1,40 (3 H, s), 1,31 (3 H, s), 1,15 (3 H, s) ppm.

Seuraavat valmistukset valaisevat eräiden edellisissä esimerkeissä käytettyjen lähtöaineiden valmistamista.
10

Valmistus 1

4-bromifenyylipropionaatti

Bromifenoli (259 g) ja 4-dimetyyliaminopyridiini (1,5 g) liuotettiin dikloorimetaaniin (1 000 ml), liuos
15 jäähdytettiin jäähähteessä ja lisättiin vähitellen trietyyliamiinia (219 ml) niin, että reaktiolämpötila saatiin pidetyksi arvon 20 °C alapuolella. Sen jälkeen lisättiin propionylikloridi (137 ml) 1 tunnin aikana, ja tulokseksi saatua seosta sekoitettiin huoneenlämpötilassa 2 tuntia.
20 Seos pestiin vedellä ja sen jälkeen kylläisellä natriumkloridiliuoksella ja kuivattiin sitten (vedetön magnesiumsulfaatti), ja liuote poistettiin alennetussa paineessa, jolloin saatiin 4-bromifenyylipropionaattia (344 g) vihreänä öljynä.

¹H-NMR-spektri (CDCl₃): δ = 7,43 (2 H, d), 6,94 (2 H, d), 2,52 (2 H, q), 1,20 (3 H, t) ppm.
25

Valmistus 2

1-(5-bromi-2-hydroksifenyyli)propan-1-oni

4-bromifenyylipropionaattia (115 g; ks. valmistus
30 1) ja alumiinikloridia (150 g) kuumennettiin yhdessä noin lämpötilassa 90 °C 15 minuuttia. Liuos muuttui tummaksi ja kehittyi vetykloridikaasua. Jäähdytyksen jälkeen musta massa lisättiin varovasti jään sekaan, ja muodostui ruskeaa kiinteää ainetta. Seos uutettiin dikloorimetaanilla.
35 Orgaaninen uuttoliuos erotettiin, pestiin kylläisellä nat-

riumkloridiliuoksella ja kuivattiin (vedetön magnesiumsulfaatti) ja liuote poistettiin alennetussa paineessa, jolloin saatiin 1-(5-bromi-2-hydroksifenyyli)propan-1-onia (110 g) keltaisena kiinteänä aineena.

- 5 $^1\text{H-NMR}$ -spektri (CDCl_3): $\delta = 12,28$ (1 H, s), 7,88 (1 H, d), 7,55 (1 H, dd), 6,89 (1 H, d), 3,02 (2 H, q), 1,27 (3 H, t) ppm.

Valmistus 3

- 10 6-bromi-3,4-dihydro-4-okso-2,2,3-trimetyyli-2H-bentso[b]pyraani

- 1-(5-bromi-2-hydroksifenyyli)propan-1-oni (375 g; ks. valmistus 2) liuotettiin kuivan tolueenin (1 700 ml) ja asetonin (2 040 ml) seokseen. Lisättiin piperidiiniä (748 g), ja liuosta kuumennettiin palautusjäähdytysolosuhteissa 7 vuorokautta. Liuote poistettiin alennetussa paineessa, ja jäännös liuotettiin dietyylieetteriin ja pestiin perätysten sitruunahapon vesiliuoksella (neljästi), natriumhydroksidin 0,5 M vesiliuoksella (neljästi) ja sitten kylläisellä natriumkloridiliuoksella (kolmesti). Or-
- 20 gaaninen faasi erotettiin ja liuote poistettiin alennetussa paineessa, jolloin saatiin 6-bromi-3,4-dihydro-4-okso-2,2,3-trimetyyli-2H-bentso[b]pyraania (408 g) oranssina öljynä. Todettu koostumus: C, 53,59; H, 4,84 %. $\text{C}_{12}\text{H}_{13}\text{BrO}_2$ edellyttää: C, 53,55; H, 4,87 %.

- 25 $^1\text{H-NMR}$ -spektri (CDCl_3): $\delta = 7,90$ (1 H, d), 7,50 (1 H, dd), 6,79 (1 H, d), 2,70 (1 H, q), 1,50 (3 H, s), 1,28 (3 H, s), 1,17 (3 H, s) ppm.

Valmistus 4

6-bromi-2,2,3-trimetyyli-2H-bentso[b]pyraani

- 30 6-bromi-3,4-dihydro-4-okso-2,2,3-trimetyyli-2H-bentso[b]pyraani (407 g; ks. valmistus 3) liuotettiin etanoliin (1 500 ml) ja jäähdytettiin jäähauteessa, ja lisättiin vähitellen natriumboorihydridiä (61,4 g) 20 minuutin aikana. Seosta sekoitettiin huoneenlämpötilassa 3 tuntia,
- 35 liuote poistettiin alennetussa paineessa, jäännös liuotet-

tiin dietyylieetteriin ja seos pestiin ensin vedellä ja sitten kylläisellä natriumkloridiliuoksella. Orgaaninen kerros kuivattiin (vedetön magnesiumsulfaatti) ja liuote poistettiin, jolloin saatiin epäpuhdasta alkoholia. Se
 5 liuotettiin tolueeniin (1 000 ml), lisättiin para-tolueenisulfonihappoa (40 g) ja seosta kuumennettiin palautusjäähdytysolosuhteissa (poistaen samalla vettä) 2 tuntia. Liuotteen määrä pienennettiin noin 500 ml:ksi, ja liuos pestiin natriumkarbonaatin vesiliuoksella ja sen jälkeen
 10 kylläisellä natriumkloridiliuoksella. Orgaaninen faasi kuivattiin (vedetön magnesiumsulfaatti) ja liuote poistettiin alennetussa paineessa, jolloin saatiin 6-bromi-2,2,3-trimetyyli-2H-bentso[b]pyraania (350 g) oranssina öljynä. ¹H-NMR-spektri (CDCl₃): δ = 7,10 (1 H, dd), 6,96 (1 H, d),
 15 6,59 (1 H, d), 5,96 (1 H, s), 1,78 (3 H, s), 1,35 (6 H, s) ppm.

Valmistus 5

6-(4-metoksifenyyli)tio-2,2,3-trimetyyli-2H-bentso[b]pyraani

20 6-bromi-2,2,3-trimetyyli-2H-bentso[b]pyraani (9,637 grammaa; ks. valmistus 4) liuotettiin vedettömään etanoliin (200 ml), sen jälkeen lisättiin natrium-t-butoksidia (11,029 g), 4-metoksibentseenitiolia (4,9 ml) ja tetrakis-(trifenyylifosfiini)palladiumia(0) (0,454 g) ja seosta
 25 kuumennettiin palautusjäähdytysolosuhteissa typpikaasukehän alla 48 tuntia. Liuote poistettiin alennetussa paineessa, ja jäännös liuotettiin dikloorimetaaniin ja pestiin vedellä. Orgaaninen kerros kuivattiin (vedetön natriumsulfaatti), liuote poistettiin alennetussa paineessa
 30 ja raakatuote käsiteltiin kromatografisesti silikageelillä käyttäen eluenttina heksaani-dikloorimetaaniseosta (1:1), jolloin saatiin 6-(4-metoksifenyyli)tio-2,2,3-trimetyyli-2H-bentso[b]pyraania (7,823 g) keltaisena öljynä. ¹H-NMR-spektri (CDCl₃): δ = 7,28 (2 H, d), 7,05 (1 H, dd),
 35 6,92 (1 H, d), 6,84 (2 H, d), 6,70 (1 H, d), 6,00 (1 H, s), 3,80 (3 H, s), 1,81 (3 H, s), 1,40 (6 H, s) ppm.

Valmistus 6

6-(3-metoksifenyyli)tio-2,2,3-trimetyyli-2H-bentso-
[b]pyraani

- 5 6-bromi-2,2,3-trimetyyli-2H-bentso[b]pyraani (6,5
grammaa; ks. valmistus 4) liuotettiin vedettömään etano-
liin (135 ml), sen jälkeen lisättiin natrium-t-butoksidia
(7,5 g), 3-metoksibentseenitiolia (3,6 g) ja tetrakis(tri-
fenyylifosfiini)palladiumia(0) (0,35 g) ja seosta kuumen-
nettiin palautusjäähdytysolosuhteissa typpikaasukehän alla
10 48 tuntia. Lisättiin lisää tetrakis(trifenyylifosfiini)-
palladiumia(0) (0,3 g) ja kuumennusta jatkettiin vielä 48
tuntia. Liuote poistettiin alennetussa paineessa, ja jään-
nös liuotettiin dikloorimetaaniin ja pestiin vedellä. Or-
gaaninen kerros kuivattiin (vedetön natriumsulfaatti),
15 liuote poistettiin alennetussa paineessa ja raakatuote
käsiteltiin kromatografisesti silikageelillä käyttäen
eluenttina heksaani-dikloorimetaaniseosta (1:1), jolloin
saatiin 6-(3-metoksifenyyli)tio-2,2,3-trimetyyli-2H-bent-
so[b]pyraania (7,2 g) öljynä.
- 20 ¹H-NMR-spektri (CDCl₃): δ = 7,05 - 7,20 (3 H, m), 6,63 -
6,78 (4 H, m), 6,05 (1 H, s), 3,72 (3 H, s), 1,83 (3 H,
s), 1,45 (6 H, s) ppm.

Valmistus 7

25 6-(2-metoksifenyyli)tio-2,2,3-trimetyyli-2H-bentso-
[b]pyraani

- 6-bromi-2,2,3-trimetyyli-2H-bentso[b]pyraani (9,6
grammaa; ks. valmistus 4) liuotettiin vedettömään etano-
liin (200 ml), sen jälkeen lisättiin natrium-t-butoksidia
(11,0 g), 2-metoksibentseenitiolia (5,3 g) ja tetrakis-
30 (trifenyylifosfiini)palladiumia(0) (0,45 g) ja seosta kuu-
mennettiin palautusjäähdytysolosuhteissa typpikaasukehän
alla 24 tuntia. Liuote poistettiin alennetussa paineessa,
ja jäännös liuotettiin dikloorimetaaniin ja pestiin vedel-
lä. Orgaaninen kerros kuivattiin (vedetön natriumsulfaat-
35 ti), liuote poistettiin alennetussa paineessa ja raakatuo-

te käsiteltiin kromatografisesti ensin silikageelillä käyttäen eluenttina heksaani-dikloorimetaaniseosta (1:1) ja sitten silikageelillä käyttäen eluenttina heksaani-etyyliasetaatiseosta (24:1), jolloin saatiin 6-(2-metoksifenyyli)tio-2,2,3-trimetyyli-2H-bentso[b]pyraania (8,12 g) öljynä.

^1H -NMR-spektri (CDCl_3): $\delta = 7,10 - 7,23$ (3 H, m), 6,76 - 6,85 (4 H, m), 6,05 (1 H, s), 3,90 (3 H, s), 1,83 (3 H, s), 1,45 (6 H, s) ppm.

10 Valmistus 8

6-(4-hydroksifenyyli)tio-2,2,3-trimetyyli-2H-bentso[b]pyraani

6-(4-metoksifenyyli)tio-2,2,3-trimetyyli-2H-bentso[b]pyraani (7,816 g; ks. valmistus 5) liuotettiin kuivaan 2,4,6-kollidiiniin (30 ml), lisättiin vedetöntä litiumjodidia (10,04 g) ja seosta kuumennettiin palautusjäähdytysolosuhteissa typpikaasukehän alla 48 tuntia. Sen jälkeen lisättiin toinen erä litiumjodidia (10,04 g) ja kuumennusta jatkettiin vielä 72 tuntia. Jäähdytyksen jälkeen seos sekoitettiin dikloorimetaaniin ja pestiin suolahapon 2 N vesiliuoksella (kolmesti). Orgaaninen kerros erotettiin ja kuivattiin (vedetön natriumsulfaatti), liuote poistettiin alennetussa paineessa ja jäännös käsiteltiin kromatografisesti silikageelillä käyttäen eluenttina dikloorimetaania, jolloin saatiin 6-(4-hydroksifenyyli)tio-2,2,3-trimetyyli-2H-bentso[b]pyraania (5,799 g) öljynä.

^1H -NMR-spektri (CDCl_3): $\delta = 7,25$ (2 H, d), 7,05 (1 H, dd), 6,92 (1 H, d), 6,70 - 6,80 (3 H, m), 6,02 (1 H, s), 4,92 (1 H, s), 1,85 (3 H, s), 1,40 (6 H, s) ppm.

30 Valmistus 9

6-(3-hydroksifenyyli)tio-2,2,3-trimetyyli-2H-bentso[b]pyraani

6-(3-metoksifenyyli)tio-2,2,3-trimetyyli-2H-bentso[b]pyraani (3,5 g; ks. valmistus 6) liuotettiin kuivaan 2,4,6-kollidiiniin (15 ml), lisättiin vedetöntä litiumjo-

didia (3 g) ja seosta kuumennettiin palautusjäähdytysolosuhteissa typpikaasukehän alla 24 tuntia. Jäähdytyksen jälkeen seos sekoitettiin dikloorimetaaniin ja pestiin suolahapon 2 N vesiliuoksella (kolmesti). Orgaaninen kerros kuivattiin (vedetön natriumsulfaatti), liuote poistettiin alennetussa paineessa ja jäännös käsiteltiin kromatografisesti silikageelillä käyttäen eluoinnissa liuotegradienttia vaihtamalla eluentti heksaani-dikloorimetaaniseoksesta (1:1) dikloorimetaaniksi, jolloin saatiin 6-(3-hydroksifenyyli)tio-2,2,3-trimetyyli-2H-bentso[b]pyraania (2,25 g) öljynä.

¹H-NMR-spektri (CDCl₃): δ = 7,05 - 7,21 (3 H, m), 6,75 (2 H, m), 6,60 (2 H, m), 6,04 (1 H, s), 4,60 (1 H, leveä), 1,86 (3 H, s), 1,45 (6 H, s) ppm.

15 Valmistus 10

6-(2-hydroksifenyyli)tio-2,2,3-trimetyyli-2H-bentso[b]pyraani

6-(2-metoksifenyyli)tio-2,2,3-trimetyyli-2H-bentso[b]pyraani (3,5 g; ks. valmistus 7) liuotettiin kuivaan 2,4,6-kollidiiniin (15 ml), lisättiin vedetöntä litiumjodidia (9 g) ja seosta kuumennettiin 40 tuntia lämpötilassa 150 °C. Jäähdytyksen jälkeen seos sekoitettiin dikloorimetaaniin ja pestiin suolahapon 2 N vesiliuoksella (kolmesti). Orgaaninen kerros kuivattiin (vedetön natriumsulfaatti), liuote poistettiin alennetussa paineessa ja jäännös käsiteltiin kromatografisesti silikageelillä käyttäen eluenttina heksaani-dikloorimetaaniseosta (1:1), jolloin saatiin 6-(2-hydroksifenyyli)tio-2,2,3-trimetyyli-2H-bentso[b]pyraania (1,2 g) öljynä.

30 ¹H-NMR-spektri (CDCl₃): δ = 7,50 (1 H, d), 7,31 (1 H, t), 7,05 (1 H, d), 6,90 (2 H, m), 6,75 (1 H, d), 6,65 (1 H, d), 6,55 (1 H, s), 5,99 (1 H, s), 1,80 (3 H, s), 1,37 (6 H, s) ppm.

Valmistus 11

6-(4-t-butyylidimetyylisilyylioksifenyyli)tio-2,2,-
3-trimetyyli-2H-bentso[b]pyraani

- 5 6-(4-hydroksifenyyli)tio-2,2,3-trimetyyli-2H-bentso[b]pyraani (5,799 g; ks. valmistus 8) liuotettiin kuivaan dimetyyliformamidiin (12 ml), ja lisättiin imidatsolia (2,768 g) ja t-butyylidimetyylisilyylikloridia (2,923 grammaa). Pullo varustettiin kalsiumkloridikuivausputkella ja seosta sekoitettiin 18 tuntia lämpötilassa 40 °C.
- 10 Liuote poistettiin sitten alennetussa paineessa, ja jäännökselle tehtiin partitio natriumvetykarbonaatin vesiliuoksen ja dikloorimetaanin kesken. Orgaaninen kerros kuivattiin (vedetön natriumsulfaatti), liuote poistettiin alennetussa paineessa ja raakatuote käsiteltiin kromatografisesti silikageelillä käyttäen eluenttina heksaani-dikloorimetaaniseosta (1:1), jolloin saatiin 6-(4-t-butyylidimetyylisilyylioksifenyyli)tio-2,2,3-trimetyyli-2H-bentso[b]pyraania (6,681 g) öljynä. LRMS: $m/z = 413 (M+1)^+$.
- 15 $^1\text{H-NMR}$ -spektri (CDCl_3): $\delta = 7,20$ (2 H, d), 7,05 (1 H, dd), 6,95 (1 H, d), 6,70 - 6,80 (3 H, m), 6,02 (1 H, s), 1,85 (3 H, s), 1,41 (6 H, s), 0,97 (9 H, s), 0,21 (6 H, s) ppm.
- 20

Valmistus 12

6-(3-t-butyylidimetyylisilyylioksifenyyli)tio-2,2,-
3-trimetyyli-2H-bentso[b]pyraani

- 25 6-(3-hydroksifenyyli)tio-2,2,3-trimetyyli-2H-bentso[b]pyraani (2,2 g; ks. valmistus 9) liuotettiin kuivaan dimetyyliformamidiin (4 ml), ja lisättiin imidatsolia (1,1 g) ja t-butyylidimetyylisilyylikloridia (1,2 g). Pullo varustettiin kalsiumkloridikuivausputkella ja seosta sekoitettiin tunti lämpötilassa 40 °C. Lisättiin vettä ja seos uutettiin dietyylieetterillä. Orgaaninen uuttoliuos pestiin natriumvetykarbonaatin vesiliuoksella (kahdesti) ja kuivattiin (vedetön natriumsulfaatti), liuote poistettiin alennetussa paineessa ja raakatuote käsiteltiin kromatografisesti silikageelillä käyttäen eluenttina heksaa-
- 30
- 35

ni-dikloorimetaaniseosta (4:1), jolloin saatiin 6-(3-t-butyylidimetyylisilyylioksifenyyli)tio-2,2,3-trimetyyli-2H-bentso[b]pyraania (2,84 g) öljynä.

¹H-NMR-spektri (CDCl₃): δ = 7,00 - 7,18 (3 H, m), 6,74 (2 H, d), 6,58 (2 H, m), 6,00 (1 H, s), 1,80 (3 H, s), 1,40 (6 H, s), 0,88 (9 H, s), 0,10 (6 H, s) ppm.

Valmistus 13

6-(2-t-butyylidimetyylisilyylioksifenyyli)tio-2,2,3-trimetyyli-2H-bentso[b]pyraani

6-(2-hydroksifenyyli)tio-2,2,3-trimetyyli-2H-bentso[b]pyraani (1,1 g; ks. valmistus 10) liuotettiin kuivaan dimetyyliformamidiin (2 ml), ja lisättiin imidatsolia (0,55 g) ja t-butyylidimetyylisilyylikloridia (0,61 g). Pullo varustettiin kalsiumkloridikuivausputkella ja seosta sekoitettiin 90 minuuttia lämpötilassa 40 °C. Lisättiin vettä ja seos uutettiin dietyylieetterillä. Orgaaninen uuttoliuos pestiin natriumvetykarbonaatin vesiliuoksella (kahdesti) ja kuivattiin (vedetön natriumsulfaatti), liuote poistettiin alennetussa paineessa ja raakatuote käsiteltiin kromatografisesti silikageelillä käyttäen eluentina heksaani-dikloorimetaaniseosta (4:1), jolloin saatiin 6-(2-t-butyylidimetyylisilyylioksifenyyli)tio-2,2,3-trimetyyli-2H-bentso[b]pyraania (1,43 g) öljynä.

¹H-NMR-spektri (CDCl₃): δ = 7,20 (1 H, dd), 7,00 (2 H, m), 6,78 (4 H, m), 6,05 (1 H, s), 1,83 (3 H, s), 1,45 (6 H, s), 1,05 (9 H, s), 0,28 (6 H, s) ppm.

Valmistus 14

(3S,4S)-6-(4-t-butyylidimetyylisilyylioksifenyyli)sulfonyyli-3,4-dihydro-3,4-epoksi-2,2,3-trimetyyli-2H-bentso[b]pyraani

6-(4-t-butyylidimetyylisilyylioksifenyyli)tio-2,2,3-trimetyyli-2H-bentso[b]pyraani (2,182 g; ks. valmistus 11) ja [(S,S)-1,2-bis(3,5-di-t-butyylisalisyylideamino)]sykloheksaanimangaani(III)kloridi [0,25 g; ks. J. Am. Chem. Soc. 113 (1991) 7063] liuotettiin dikloorimetaaniin

(10 ml), ja lisättiin natriumhypokloriitin 3 M vesiliuosta (50 ml, valmistettiin 4 M kaupallisesti valkaisuaineesta). Kaksifaasista systeemiä sekoitettiin voimakkaasti 20 tuntia, ja sitten se laimennettiin dikloorimetaanilla (30 ml) ennen kyseisten kahden kerroksen erotusta. Orgaaninen kerros kuivattiin (vedetön natriumsulfaatti), liuote poistettiin alennetussa paineessa ja jäännös käsiteltiin kromatografisesti silikageelillä käyttäen eluenttina dikloorimetaania, jolloin saatiin (3S,4S)-6-(4-t-butyylidimetyylisilyylioksifenyyli)sulfonyyli-3,4-dihydro-3,4-epoksi-2,2,3-trimetyyli-2H-bentso[b]pyraania (1,907 g). HPLC vahvisti, että tämä tuote koostui yhdestä ainoasta enantiomeeristä. LRMS: $m/z = 478 (M+NH_4)^+$.

1H -NMR-spektri ($CDCl_3$): $\delta = 7,90$ (1 H, d), $7,75$ (3 H, m), $6,90$ (3 H, m), $3,70$ (1 H, d), $1,56$ (3 H, s), $1,51$ (3 H, s), $1,26$ (3 H, s), $0,98$ (9 H, s), $0,25$ (6 H, s) ppm.

Valmistus 15

(3S,4S)-6-(3-t-butyylidimetyylisilyylioksifenyyli)sulfonyyli-3,4-dihydro-3,4-epoksi-2,2,3-trimetyyli-2H-bentso[b]pyraani

6-(3-t-butyylidimetyylisilyylioksifenyyli)tio-2,2,3-trimetyyli-2H-bentso[b]pyraani (21,0 g; ks. valmistus 12), 4-fenyylipyridiini-N-oksidi (2,2 g) ja [(S,S)-1,2-bis(3,5-di-t-butyylisalisyyllideamino)]sykloheksaanimanganaani(III)kloridi [2,25 g; ks. J. Am. Chem. Soc. 113 (1991) 7063] liuotettiin dikloorimetaaniin (7 ml), ja lisättiin natriumhypokloriitin 3 M vesiliuosta (500 ml, valmistettiin 4 M kaupallisesti valkaisuaineesta). Kaksifaasista systeemiä sekoitettiin voimakkaasti 24 tuntia, ja se laimennettiin dikloorimetaanilla ja suodatettiin selluloosapohjaisen suodatusapuväineen läpi ennen kyseisten kahden kerroksen erotusta. Orgaaninen kerros pestiin sitten kyläisellä natriumkloridiliuoksella ja kuivattiin (vedetön natriumsulfaatti), liuote poistettiin alennetussa paineessa ja jäännös käsiteltiin kromatografisesti silikageelillä

käyttäen eluenttina dikloorimetaania, jolloin saatiin (3S,4S)-6-(3-t-butyylidimetyylisilyylioksifenyyli)sulfonyyli-3,4-dihydro-3,4-epoksi-2,2,3-trimetyyli-2H-bentso[b]pyraania (23,6 g). HPLC vahvisti, että tämä tuote koostui yhdestä ainoasta enantiomeerista. LRMS: $m/z = 461$ (M+1)⁺.

¹H-NMR-spektri (CDCl₃): $\delta = 7,90$ (1 H, d), 7,78 (1 H, dd), 7,45 (1 H, d), 7,35 (2 H, m), 7,00 (1 H, dd), 6,88 (1 H, d), 3,70 (1 H, s), 1,55 (3 H, s), 1,50 (3 H, s), 1,30 (3 H, s), 0,97 (9 H, s), 0,21 (6 H, s) ppm.

Valmistus 16

(3S,4S)-6-(2-t-butyylidimetyylisilyylioksifenyyli)sulfonyyli-3,4-dihydro-3,4-epoksi-2,2,3-trimetyyli-2H-bentso[b]pyraani

6-(2-t-butyylidimetyylisilyylioksifenyyli)tio-2,2,3-trimetyyli-2H-bentso[b]pyraani (1,4 g; ks. valmistus 13) ja [(S,S)-1,2-bis(3,5-di-t-butyylisalisyylideamino)]sykloheksaanimangaani(III)kloridi [0,15 g; ks. J. Am. Chem. Soc. 113 (1991) 7063] liuotettiin dikloorimetaaniin (7 ml), ja lisättiin natriumhypokloriitin 3 M vesiliuosta (32 ml, valmistettiin 4 M kaupallisesti valkaisuaineesta). Kaksifaasisista systeemiä sekoitettiin voimakkaasti 24 tuntia, ja sitten se laimennettiin dikloorimetaanilla ennen kyseisten kahden kerroksen erotusta. Orgaaninen kerros kuivattiin (vedetön natriumsulfaatti), liuote poistettiin alennetussa paineessa ja jäännös käsiteltiin kromatografisesti silikageelillä käyttäen eluenttina dikloorimetaania, jolloin saatiin (3S,4S)-6-(2-t-butyylidimetyylisilyylioksifenyyli)sulfonyyli-3,4-dihydro-3,4-epoksi-2,2,3-trimetyyli-2H-bentso[b]pyraania (1,2 g). LRMS: $m/z = 461$ (M+1)⁺.
¹H-NMR-spektri (CDCl₃): $\delta = 8,10$ (1 H, dd), 7,85 (1 H, d), 7,72 (1 H, dd), 7,45 (1 H, t), 7,10 (1 H, t), 6,82 (2 H, m), 3,68 (1 H, s), 1,57 (3 H, s), 1,50 (3 H, s), 1,28 (3 H, s), 0,95 (9 H, s), 0,30 (6 H, s) ppm.

Valmistus 17

(3S,4S)-3,4-dihydro-3,4-epoksi-6-(3-metoksifenyyli)sulfonyyli-2,2,3-trimetyyli-2H-bentso[b]pyraani

6-(3-metoksifenyyli)tio-2,2,3-trimetyyli-2H-bentso-
 5 [b]pyraani (4,2 g; ks. valmistus 6) ja [(S,S)-1,2-bis(3,5-di-t-butyylisalisyyllideamino)]sykloheksaanimangaani(III)-
 kloridi [0,60 g; ks. J. Am. Chem. Soc. 113 (1991) 7063]
 liuotettiin dikloorimetaaniin (30 ml), ja lisättiin natriumhypokloriitin 3 M vesiliuosta (130 ml, valmistettiin
 10 4 M kaupallisesti valkaisuaineesta). Kaksifaasista systeemiä sekoitettiin voimakkaasti 24 tuntia ja sitten se laimennettiin dikloorimetaanilla. Seos suodatettiin selluloosapohjaisen suodatusapuaineen läpi ennen kyseisten kahden kerroksen erotusta. Orgaaninen kerros kuivattiin
 15 (vedetön natriumsulfaatti), liuote poistettiin alennetussa paineessa ja jäännös käsiteltiin kromatografisesti silikageelillä käyttäen eluenttina dikloorimetaania, jolloin saatiin (3S,4S)-3,4-dihydro-3,4-epoksi-6-(3-metoksifenyyli)sulfonyyli-2,2,3-trimetyyli-2H-bentso[b]pyraania (2,0
 20 grammaa) vaaleankeltaisena vaahtona. LRMS: $m/z = 361$ ($M+1$)⁺.

¹H-NMR-spektri (CDCl₃): $\delta = 7,90$ (1 H, d), 7,78 (1 H, dd), 7,40 - 7,50 (3 H, m), 7,08 (1 H, dd), 6,89 (1 H, d), 3,85 (3 H, s), 3,72 (1 H, s), 1,55 (3 H, s), 1,50 (3 H, s),
 25 1,27 (3 H, s) ppm.

Valmistus 18

(3S,4R)-4-amino-3,4-dihydro-3-hydroksi-6-(3-metoksifenyyli)sulfonyyli-2,2,3-trimetyyli-2H-bentso[b]pyraani

(3S,4S)-3,4-dihydro-3,4-epoksi-6-(3-metoksifenyyli)sulfonyyli-2,2,3-trimetyyli-2H-bentso[b]pyraani (2,0 g;
 30 ks. valmistus 17) liuotettiin etanoliin (15 ml), ja lisättiin ammoniakin 35-%:ista vesiliuosta (10 ml). Seosta kuumennettiin 48 tuntia lämpötilassa 50 °C, ennen kuin lisättiin lisää ammoniakkiliuosta (5 ml) ja kuumennusta jatkettiin vielä 8 tuntia. Liuote poistettiin alennetussa pai-
 35

neessa ja jäännös käsiteltiin kromatografisesti silikageelillä käyttäen eluenttina metanoli-dikloorimetaaniseosta (5:95), jolloin saatiin (3S,4R)-4-amino-3,4-dihydro-3-hydroksi-6-(3-metoksifenyyli)sulfonyyli-2,2,3-trimetyyli-2H-bentso[b]pyraania (1,9 g) vaahtona. Todettu koostumus: C, 58,65; H, 5,77; N, 3,29 %. $C_{19}H_{23}NO_5S \cdot 0,22CH_2Cl_2$ edellyttää: C, 58,28; H, 5,96; N, 3,53 %.

1H -NMR-spektri ($CDCl_3$): δ = 8,00 (1 H, s), 7,70 (1 H, dd), 7,38 - 7,52 (3 H, m), 7,08 (1 H, dd), 6,85 (1 H, d), 3,90 (1 H, s), 3,85 (3 H, s), 2,60 (1 H, leveä), 1,55 (2 H, leveä), 1,49 (3 H, s), 1,30 (3 H, s), 1,01 (3 H, s) ppm.

Valmistus 19

(3S,4R)-4-(2-klooripyrimidin-4-yyli)amino-3,4-dihydro-3-hydroksi-6-(3-metoksifenyyli)sulfonyyli-2,2,3-trimetyyli-2H-bentso[b]pyraani ja (3S,4R)-4-(4-klooripyrimidin-2-yyli)amino-3,4-dihydro-3-hydroksi-6-(3-metoksifenyyli)sulfonyyli-2,2,3-trimetyyli-2H-bentso[b]pyraani

(3S,4R)-4-amino-3,4-dihydro-3-hydroksi-6-(3-metoksifenyyli)sulfonyyli-2,2,3-trimetyyli-2H-bentso[b]pyraani (0,95 g; ks. valmistus 18) liuotettiin kuivaan 1,4-dioksaaniin (10 ml), lisättiin 2,4-diklooripyrimidiiniä (0,45 grammaa) ja di-isopropyylieetteriä (0,39 g) ja seosta kuumennettiin palautusjäähdytysolosuhteissa 25 tuntia. Liuote poistettiin alennetussa paineessa, ja jäännös tislattiin atseotrooppisesti dikloorimetaanin kanssa ja käsiteltiin sitten kromatografisesti silikageelillä käyttäen eluenttina dikloorimetaani-etyyliasetaatiseosta (4:1), jolloin saatiin ensin (3S,4R)-4-(4-klooripyrimidin-2-yyli)amino-3,4-dihydro-3-hydroksi-6-(3-metoksifenyyli)sulfonyyli-2,2,3-trimetyyli-2H-bentso[b]pyraania (0,25 g) vaahtona. LRMS: m/z = 490 (M)⁺.

1H -NMR-spektri ($CDCl_3$): δ = 8,01 (1 H, d), 7,80 (1 H, dd), 7,38 - 7,50 (4 H, m), 7,05 (1 H, dd), 6,90 (1 H, dd), 6,80 (1 H, leveä), 5,75 (1 H, leveä), 5,47 (1 H, d), 4,95 (1 H,

leveä), 3,80 (1 H, s), 1,50 (3 H, s), 1,45 (3 H, s), 1,13 (3 H, s) ppm.

Jatkoeluoointi dikloorimetaani-etyyliasetaatiseoksella (1:1) tuotti tulokseksi (3S,4R)-4-(2-klooripyrimidin-4-yyli)amino-3,4-dihydro-3-hydroksi-6-(3-metoksifenyyli)sulfonyyli-2,2,3-trimetyyli-2H-bentso[b]pyraania (0,64 grammaa) valkeana kiinteänä aineena, sp. 228 - 230 °C. LRMS: m/z = 490 (M)⁺.

¹H-NMR-spektri (CDCl₃): δ = 8,07 (1 H, d), 7,85 (1 H, s), 7,70 (1 H, dd), 7,35 - 7,45 (3 H, m), 7,08 (1 H, dd), 6,90 (1 H, dd), 6,61 (1 H, dd), 5,79 (1 H, d), 5,50 (1 H, leveä), 4,65 (1 H, leveä), 3,85 (3 H, s), 1,50 (3 H, s), 1,40 (3 H, s), 1,15 (3 H, s) ppm.

Esimerkki 20

(3S,4R)-4-amino-3,4-dihydro-3-hydroksi-6-(3-hydroksifenyyli)sulfonyyli-2,2,3-trimetyyli-2H-bentso[b]pyraani (3S,4S)-6-(3-t-butyylidimetyylisilyylioksifenyyli)sulfonyyli-3,4-dihydro-3,4-epoksi-2,2,3-trimetyyli-2H-bentso[b]pyraani (2,2 g; ks. valmistus 15) liuotettiin etanoliin (25 ml), ja lisättiin ammoniakin 35-%:ista vesiliuosta (25 ml). Seosta kuumennettiin 24 tuntia lämpötilassa 40 - 50 °C. Liuote poistettiin alennetussa paineessa ja jäännös käsiteltiin kromatografisesti silikageelillä käyttäen eluenttina metanoli-dikloorimetaaniseosta (7,5:92,5), jolloin saatiin (3S,4R)-4-amino-3,4-dihydro-3-hydroksi-6-(3-hydroksifenyyli)sulfonyyli-2,2,3-trimetyyli-2H-bentso[b]pyraania (1,42 g) vaahtona. Todettu koostumus: C, 54,39; H, 5,22; N, 3,19 %. C₁₈H₂₁NO₅S·0,50CH₂Cl₂ edellyttää: C, 54,75; H, 5,46; N, 3,45 %.

¹H-NMR-spektri (CDCl₃): δ = 8,07 (1 H, s), 7,70 (1 H, dd), 7,50 (1 H, s), 7,41 (1 H, d), 7,30 (1 H, d), 6,99 (1 H, dd), 6,81 (1 H, d), 3,99 (1 H, s), 3,50 (2 H, leveä), 1,48 (3 H, s), 1,28 (3 H, s), 1,00 (3 H, s) ppm.

Valmistus 21

1,2-dihydro-4-hydroksi-2-metyyli-1-oksoftalatsiini

Ftaalihappoanhydridi (7,4 g) liuotettiin kuumaan etikkahappoon (50 ml) ja lisättiin liuos, joka sisälsi metyylihydratsiinia (2,7 ml) vedessä (50 ml). Seosta kuumennettiin palautusjäähdytysolosuhteissa 15 minuuttia ja se jätettiin jäähtymään yön ajaksi. Muodostunut sakka erotettiin suodattamalla, pestiin vedellä ja kuivattiin alennetussa paineessa lämpötilassa 65 °C, jolloin saatiin 1,2-dihydro-4-hydroksi-2-metyyli-1-oksoftalatsiinia (7,6 g) valkeana kiinteänä aineena, sp. 243 - 244 °C.

¹H-NMR-spektri (CD₃OD): δ = 8,28 (1 H, m), 8,05 (1 H, m), 7,85 (2 H, m), 4,87 (1 H, s), 3,66 (3 H, s) ppm.

Valmistus 22

1,2-dihydro-4-hydroksi-1-metyyli-2-oksopyridiini

2,4-dihydroksipyridiini (3,0 g) liuotettiin natriumhydroksidin 2 N vesiliuokseen (30 ml), ja lisättiin dimetyylisulfaattia (3,7 g) pisaroittain 90 minuutin aikana. Seosta sekoitettiin huoneenlämpötilassa yön yli, se tehtiin happamaksi väkevällä suolahapolla, liuote poistettiin alennetussa paineessa, jäännöstä sekoitettiin metanolin (5 %) ja dikloorimetaanin seoksen kanssa ja se suodatettiin. Suodos haihdutettiin ja raakatuote käsiteltiin kromatografisesti silikageelillä käyttäen eluenttina metanoli-dikloorimetaaniseosta (7:93), jolloin saatiin 1,2-dihydro-4-hydroksi-1-metyyli-2-oksopyridiiniä (0,77 g) keltaisena kiinteänä aineena, sp. 165 - 169 °C. Todettu koostumus: C, 57,28; H, 5,47; N, 10,89 %. C₆H₇NO₂ edellyttää: C, 57,59; H, 5,64; N, 11,19 %.

¹H-NMR-spektri (DMSO-d₆): δ = 10,50 (1 H, d), 7,50 (1 H, d), 5,82 (1 H, dd), 5,55 (1 H, d), 3,30 (3 H, s) ppm.

Valmistus 23

2,4-dihydroksi-5,6-dimetyylipyridiini

5,6-dimetyyli-4-hydroksi-2-okso-2H-pyraani [11,92 grammaa; ks. J.C.S. Perkin Trans. 1 (1980) 2272] liuotet-

tiin 1,4-dioksaaniin (80 ml), lisättiin ammoniakkin 35-prosenttista vesiliuosta (40 ml) ja seosta kuumennettiin palautusjäähdytysolosuhteissa 90 minuuttia. Liuos jätettiin jäähtymään yön ajaksi, sakka erotettiin suodattamalla ja sitä kuivattiin alennetussa paineessa lämpötilassa 90 °C 24 tuntia, jolloin saatiin 2,4-dihydroksi-5,6-dimetyylipyridiiniä (3,47 g) valkeana kiinteänä aineena.

¹H-NMR-spektri (DMSO-d₆): δ = 10,75 (1 H, leveä), 5,42 (1 H, s), 2,09 (3 H, s), 1,78 (3 H, s) ppm.

10 Esimerkki 24

6-(3,4-dimetoksifenyyli)tio-2,2,3-trimetyyli-2H-bentso[b]pyraani

6-bromi-2,2,3-trimetyyli-2H-bentso[b]pyraani (7,4 grammaa; ks. valmistus 4) liuotettiin vedettömään etanoliin (150 ml), lisättiin natrium-t-butoksidia (8,5 g), 3,4-dimetoksibentseenitiolia (5 g) ja tetrakis(trifenyyli-fosfiini)palladiumia(0) (0,5 g) ja seosta kuumennettiin palautusjäähdytysolosuhteissa typpikaasukehän alla 24 tuntia. Sen jälkeen lisättiin toinen erä tetrakis(trifenyyli-fosfiini)palladiumia(0) (0,5 g) ja kuumennusta jatkettiin toiset 24 tuntia. Liuote poistettiin alennetussa paineessa, ja jäännös liuotettiin dikloorimetaaniin ja pestiin vedellä. Orgaaninen kerros kuivattiin (vedetön natriumsulfaatti), liuote poistettiin alennetussa paineessa ja raakatuote käsiteltiin kromatografisesti silikageelillä käyttäen eluenttina heksaani-dikloorimetaaniseosta (1:4), jolloin saatiin 6-(3,4-dimetoksifenyyli)tio-2,2,3-trimetyyli-2H-bentso[b]pyraania (7,4 g) keltaisena öljynä.

¹H-NMR-spektri (CDCl₃): δ = 7,20 (1 H, dd), 6,85 - 7,00 (3 H, m), 6,80 (1 H, d), 6,72 (1 H, d), 6,03 (1 H, s), 3,85 (3 H, s), 3,80 (3 H, s), 1,85 (3 H, s), 1,41 (6 H, s) ppm.

Valmistus 25

(3S,4S)-3,4-dihydro-6-(3,4-dimetoksifenyyli)sulfonyyli-3,4-epoksi-2,2,3-trimetyyli-2H-bentso[b]pyraani

6-(3,4-dimetoksifenyyli)tio-2,2,3-trimetyyli-2H-bentso[b]pyraani (4,1 g; ks. valmistus 24), 4-fenyylipyridiini-N-oksidi (0,4 g) ja [(S,S)-1,2-bis(3,5-di-t-butyylisalisyyliideamino)]sykloheksaanimangaani(III)kloridi [0,4 grammaa; ks. J. Am. Chem. Soc. 113 (1991) 7063] liuotettiin dikloorimetaaniin (35 ml), ja lisättiin natriumhypokloriitin 3 M vesiliuosta (100 ml, valmistettiin 4 M kaupallisesti valkaisuaineesta). Kaksifaasista systeemiä sekoitettiin voimakkaasti 24 tuntia ja sitten se laimennettiin dikloorimetaanilla ennen kyseisten kahden kerroksen erotusta. Orgaaninen kerros kuivattiin (vedetön natriumsulfaatti), liuote poistettiin alennetussa paineessa ja jäännös käsiteltiin kromatografisesti silikageelillä käyttäen eluenttina dikloorimetaani-etyyliasetaatiseosta (19:1), jolloin saatiin (3S,4S)-3,4-dihydro-6-(3,4-dimetoksifenyyli)sulfonyyli-3,4-epoksi-2,2,3-trimetyyli-2H-bentso[b]pyraania (3,0 g) keltaisena vaahtona. LRMS: m/z = 408 (M+NH₄)⁺.

¹H-NMR-spektri (CDCl₃): δ = 7,89 (1 H, d), 7,75 (1 H, dd), 7,53 (1 H, dd), 7,35 (1 H, d), 6,80 - 7,00 (2 H, m), 3,92 (6 H, s), 3,71 (1 H, s), 1,59 (3 H, s), 1,52 (3 H, s), 1,29 (3 H, s) ppm.

Valmistus 26

(3S,4R)-3,4-dihydro-4-(2,3-dihydro-2-metyyli-3-okso-pyridatsin-6-yyli)oksi-6-(3,4-dimetoksifenyyli)sulfonyyli-3-hydroksi-2,2,3-trimetyyli-2H-bentso[b]pyraani

(3S,4S)-3,4-dihydro-6-(3,4-dimetoksifenyyli)sulfonyyli-3,4-epoksi-2,2,3-trimetyyli-2H-bentso[b]pyraani (3,0 g; ks. valmistus 25) ja 2,3-dihydro-2-metyyli-3-okso-6-hydroksipyridatsiini [2,0 g; ks. J. Org. Chem. 36 (1971) 3372] suspendoitiin kuivaan 1,4-dioksaaniin (30 ml), lisättiin pyridiiniä (0,61 g) ja seosta kuumennettiin palau-

tusjäähdytysolosuhteissa (pulloon kiinnitettiin kalsiumkloridikuivausputki) 2 vuorokautta. Suodos haihdutettiin ja raakatuote käsiteltiin kromatografisesti silikageelillä käyttäen eluenttina metanoli-dikloorimetaaniseosta (2,5: 5 97,5), jolloin saatiin (3S,4R)-3,4-dihydro-4-(2,3-dihydro-2-metyyli-3-okso-pyridatsin-6-yyli)oksi-6-(3,4-dimetoksifenyyli)sulfonyyli-3-hydroksi-2,2,3-trimetyyli-2H-bentso[b]-pyraania (1,7 g) keltaisena vaahtona.

¹H-NMR-spektri (CDCl₃): δ = 7,90 (1 H, d), 7,75 (1 H, dd), 10 7,52 (1 H, dd), 7,35 (1 H, s), 7,10 (2 H, m), 6,90 (2 H, m), 5,90 (1 H, s), 3,92 (3 H, s), 3,90 (3 H, s), 3,70 (3 H, s), 1,50 (3 H, s), 1,40 (3 H, s), 1,25 (3 H, s) ppm.

Valmistus 27

6-bromi-3,4-dihydro-4-okso-2,2,3-trimetyyli-2H-bentso[b]pyraani (vaihtoehtoinen tie valmistuksen 3 mukai- 15 sen yhdisteen aikaansaamiseksi)

a) 1-(5-bromi-2-hydroksifenyyli)-propan-1-oni

Seokseen, joka sisälsi alumiinitrikloridia (2,5 kg) dikloorimetaanissa (5 000 ml) ja jota sekoitettiin huoneenlämpötilassa, lisättiin 5 minuutin aikana propanoyyli- 20 kloridi (864 g). Seosta sekoitettiin 45 minuuttia huoneenlämpötilassa ja sen jälkeen lisättiin 15 minuutin aikana liuos, joka sisälsi 4-bromianisolia (875 g) dikloorimetaanissa (1 000 ml). Reaktioseosta kuumennettiin palautus- 25 jäähdytysolosuhteissa 6 tuntia, sitten se jäähdytettiin ja sitä sekoitettiin huoneenlämpötilassa yön yli.

Reaktio tukahdutettiin kaatamalla seos 40 minuutin aikana hitaasti jään sekaan (11 kg). Seosta sekoitettiin 30 minuuttia ja kerrokset erotettiin. Vesikerros uutettiin edelleen dikloorimetaanilla (2 x 1 000 ml) ja yhdistetyt 30 uuttoliuokset pestiin vedellä (2 x 2 000 ml). Orgaanisesta kerroksesta poistettiin kaksi kolmasosaa liuotteesta alipaineessa tislaamalla. Lisättiin hitaasti metanolia (3 750 ml), samalla kun jatkettiin tislausta. Tislausta jatkettiin, kunnes astiassa saavutettiin lämpötila 64 °C ja ko- 35

lonnin yläosassa lämpötila 62 °C. Liuokseen lisättiin sitten tässä lämpötilassa vettä (270 ml) ja reaktioseos jäähdytettiin, jolloin saostui likaisenvalkeaa kiinteää ainetta. Reaktioseoksen jäähdyttyä lämpötilaan 20 °C lisättiin
 5 hitaasti lisää vettä (270 ml) ja seosta rakeistettiin lämpötilassa 10 °C 2 tuntia.

Kiinteä aine erotettiin suodattamalla, pestiin suodattimella pienellä määrällä metanoli-vesiseosta (tilavuussuhde 6:1) ja kuivattiin sitten alennetussa paineessa
 10 lämpötilassa 50 °C, jolloin saatiin otsikon mukainen yhdiste (960 g).

b) 6-bromi-3,4-dihydro-4-okso-2,2,3-trimetyyli-2H-bentso[b]pyraani

Liuokseen, joka sisälsi osan a tuotetta (1,46 g)
 15 asetonin (7 300 ml) ja ksyleenin (6 570 ml) seoksessa ja jota sekoitettiin, lisättiin piperidiiniä (3,04 kg) ja reaktioseosta kuumennettiin palautusjäähdytysolosuhteissa 5 vuorokautta.

Reaktioseos jäähdytettiin ja pestiin perätysten vedellä (2 x 3 000 ml), suolahapon 2 N vesiliuoksella (2 x
 20 5 000 ml) (jäillä jäähdyttäen), natriumhydroksidin 2 N vesiliuoksella (3 000 ml) ja vedellä (2 x 3 000 ml).

Orgaaninen kerros väkevöitiin alennetussa paineessa, jolloin saatiin otsikon mukainen yhdiste ruskeana öljynä (1,46 kg).
 25

Farmakologiset tiedot

Edustava valikoima edellä esitettyjen esimerkkien mukaisia yhdisteitä testattiin niiden sileää lihasta relaxoivan vaikutuksen selvittämiseksi menetelmällä, joka
 30 käsittää marsusta peräisin olevien, sähköisesti stimuloitujen, rengasmaisten henkitorvipreparaattien *in vitro* -relaksaation mittaamisen selitysosan sivulla 16 kuvatulla tavalla.

Tulokset on esitetty alla olevassa taulukossa, jossa on ilmoitettu yhdisteen pienin pitoisuus¹, joka saa ai-
 35

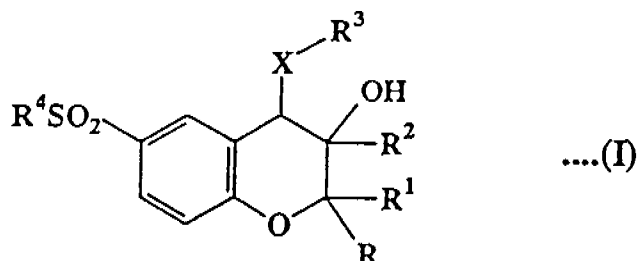
kaan kolinergisen kontraktion maksimaalisen inhibition suhteessa vertailukokeeseen.

Taulukko

	Esimerkin nro	Pienin pitoisuus¹ (μmol/l)
5	1	0,1
	2	0,3
	3	0,1
	4	0,03
10	5	0,01
	9	0,3
	12	0,1

Patenttivaatimukset

1. Menetelmä yhdisteen, jolla on kaava



10 jossa

X on O, S tai NH;

R ja R¹ ovat kumpikin itsenäisesti H tai C₁₋₄-alkyyyliryhmä tai muodostavat yhdessä C₂₋₆-alkyleeniryhmän;

R² on H tai C₁₋₄-alkyyyliryhmä;

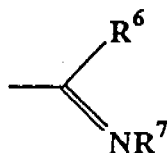
15 R³ on

(a) 6-jäseninen heterosyklinen rengas, joka sisältää 1 tai 2 N-heteroatomia ja joka on sitoutunut X:ään renkaan hiiliatomin kautta, on mahdollisesti fuusioitunut bentseenirenkaaseen ja on, fuusioitunut bentseeniosa mukaan luettuna, mahdollisesti substituoitu C₁₋₆-alkyyyliryhmällä, hydroksyyyliryhmällä, ryhmällä -OR⁵, halogeenilla, ryhmällä -S(O)_mR⁵, oksoryhmällä, aminoryhmällä, ryhmällä -NHR⁵ tai -N(R⁵)₂, syaaniryhmällä tai ryhmällä -CO₂R⁵, -CONH₂, -CONHR⁵ tai -CON(R⁵)₂, sillä edellytyksellä, että R³ ei ole N-(C₁₋₆-alkyyli)pyridonyyliryhmä;

20

25

(b) ryhmä, jolla on kaava

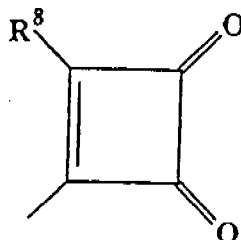


tai

30

kun X on NH; tai

(c) ryhmä, jolla on kaava



35

kun X on NH;

R⁴ on hydroksyylliryhmällä substituoitu fenyylliryhmä, joka sisältää mahdollisesti 1 tai 2 lisäsubstituenttia, joka tai joista kumpikin itsenäisesti voi olla hydroksyylliryhmä, C₁₋₆-alkyylliryhmä, ryhmä -OR⁵, halogeeni, syaaniryhmä tai nitroryhmä;

R⁵ on C₁₋₆-alkyylliryhmä;

R⁶ on ryhmä -OR⁵, -NHR⁵, -N(R⁵)₂, -SR⁵ tai -NHR⁹;

R⁷ on syaaniryhmä;

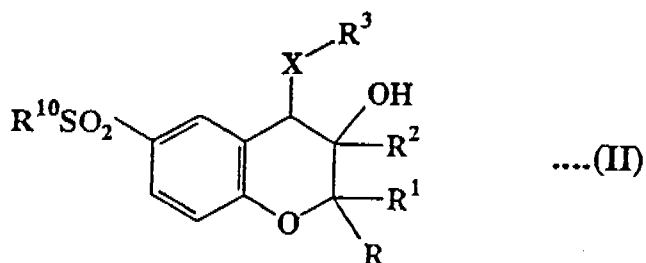
R⁸ on ryhmä -OR⁵, -NHR⁵, -N(R⁵)₂ tai -NHR⁹;

R⁹ on fenyylliryhmä, joka on mahdollisesti substituoitu C₁₋₆-alkyylliryhmällä, hydroksyylliryhmällä, ryhmällä -OR⁵, halogeenilla, syaaniryhmällä tai nitroryhmällä; ja m on 0, 1 tai 2;

tai sen farmaseuttisesti hyväksyttävän suolan valmistamiseksi, tunnettu siitä, että

(i) yhdisteestä, jolla on kaava

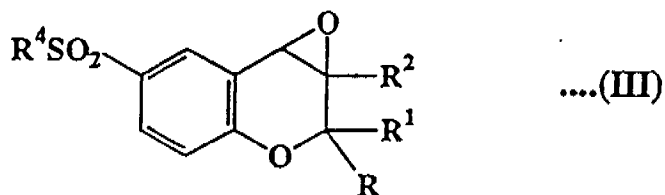
20



jossa R¹⁰ on fenyylliryhmä, joka on substituoitu suojatulla hydroksyylliryhmällä ja joka sisältää mahdollisesti 1 tai 2 lisäsubstituenttia, joka tai joista kumpikin itsenäisesti voi olla suojattu hydroksyylliryhmä, hydroksyylliryhmä, C₁₋₆-alkyylliryhmä, ryhmä -OR⁵, halogeeni, syaaniryhmä tai nitroryhmä, ja X, R, R¹, R², R³ ja R⁵ ovat niille aikaisemmin tässä patenttivaatimuksessa kaavan (I) mukaista yhdistettä varten esitettyjen määritelmien mukaisia, poistetaan suojaus;

(ii) sellaisen kaavan (I) mukaisen yhdisteen valmistamiseksi, jossa R³:lla on R³:lle aikaisemmin tässä pa-

tenttivaatimuksessa kaavan (I) mukaista yhdistettä varten määritelty merkitys (a) ja X, R, R¹, R² ja R⁴ ovat niille aikaisemmin tässä patenttivaatimuksessa kaavan (I) mukais-
ta yhdistettä varten esitettyjen määritelmien mukaisia,
5 yhdisteen, jolla on kaava



jossa R, R¹, R² ja R⁴ ovat niille aikaisemmin tässä patent-
tivaatimuksessa kaavan (I) mukaista yhdistettä varten esi-
tetyjen määritelmien mukaisia, annetaan reagoida joko yh-
disteen kanssa, jonka kaava on

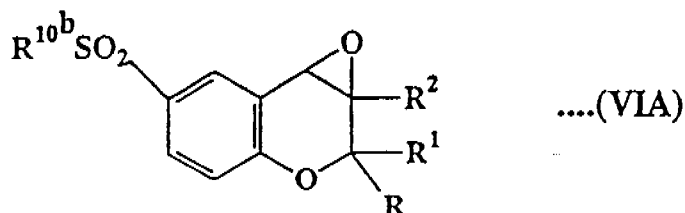


tai, milloin se on tarkoituksenmukaista, sen tautomeerin
kanssa emäksen ollessa läsnä tai yhdisteen, jonka kaava on



emässuolan kanssa, jossa kaavassa X on sille aikaisemmin
tässä patenttivaatimuksessa kaavan (I) mukaista yhdistettä
varten esitetyn määritelmän mukainen ja R³ on tämän mene-
telmän (ii) yhteydessä määritellyn kaltainen;

(iii) sellaisen kaavan (I) mukaisen yhdisteen val-
mistamiseksi, jossa R³:lla on R³:lle aikaisemmin tässä pa-
tenttivaatimuksessa kaavan (I) mukaista yhdistettä varten
määritelty merkitys (a) ja X, R, R¹, R² ja R⁴ ovat niille
aikaisemmin tässä patenttivaatimuksessa kaavan (I) mukais-
ta yhdistettä varten esitettyjen määritelmien mukaisia,
yhdisteen, jolla on kaava



5

jossa R^{10b} on fenyyli-ryhmä, joka substituoitu tri(C_{1-4} -alkyyli)silyylioksi-ryhmällä ja joka sisältää mahdollisesti 1 tai 2 lisäsubstituenttia, joka tai joista kumpikin itsenäisesti voi olla tri(C_{1-4} -alkyyli)silyylioksi-ryhmä, hydroksyyli-ryhmä, C_{1-6} -alkyyli-ryhmä, ryhmä $-OR^5$, halogeeni, syaaniryhmä tai nitro-ryhmä, ja R , R^1 , R^2 ja R^5 ovat niille aikaisemmin tässä patenttivaatimuksessa kaavan (I) mukais-
 10 ta yhdistettä varten esitettyjen määritelmien mukaisia, annetaan reagoida joko yhdisteen kanssa, jonka kaava on

15



tai, milloin se on tarkoituksenmukaista, sen tautomeerin kanssa emäksen ollessa läsnä tai yhdisteen, jonka kaava on

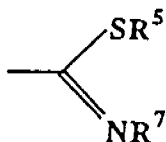
20



emässuolan kanssa, jossa kaavassa X on sille aikaisemmin tässä patenttivaatimuksessa kaavan (I) mukaista yhdistettä
 25 varten esitetyn määritelmän mukainen ja R^3 on tämän menetelmän (iii) yhteydessä määritellyn kaltainen;

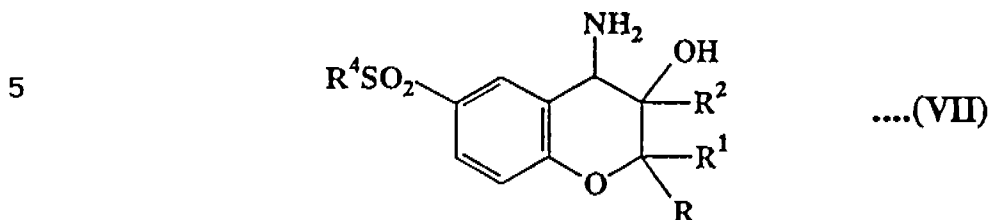
(iv) sellaisen kaavan (I) mukaisen yhdisteen valmistamiseksi, jossa X on NH , R^3 on ryhmä, jolla on kaava

30

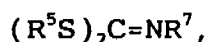


ja R , R^1 , R^2 , R^4 , R^5 ja R^7 ovat niille aikaisemmin tässä patenttivaatimuksessa kaavan (I) mukaista yhdistettä var-

ten esitettyjen määritelmien mukaisia, yhdisteen, jolla on kaava



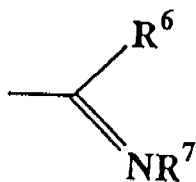
10 jossa R, R¹, R² ja R⁴ ovat niille aikaisemmin tässä patenttivaatimuksessa kaavan (I) mukaista yhdistettä varten esitettyjen määritelmien mukaisia, annetaan reagoida yhdisteen kanssa, jonka kaava on



15

jossa R⁵ ja R⁷ ovat niille aikaisemmin tässä patenttivaatimuksessa kaavan (I) mukaista yhdistettä varten esitettyjen määritelmien mukaisia;

20 (v) sellaisen kaavan (I) mukaisen yhdisteen valmistamiseksi, jossa X on NH, R³ on ryhmä, jolla on kaava



25

30 R⁶ on ryhmä -OR⁵, -NHR⁵, -N(R⁵)₂ tai -NHR⁹ ja R, R¹, R², R⁴, R⁵, R⁷ ja R⁹ ovat niille aikaisemmin tässä patenttivaatimuksessa kaavan (I) mukaista yhdistettä varten esitettyjen määritelmien mukaisia, kaavan (I) mukaisen yhdisteen, jossa X, R, R¹, R², R³, R⁴, R⁵ ja R⁷ ovat niille aikaisemmin tässä patenttivaatimuksessa kaavan (I) mukaisten yhdisteiden valmistukseen soveltuvan menetelmän (iv) yhteydessä esitettyjen määritelmien mukaisia, reagoida kaavan R⁵OH mukaisen yhdisteen emässuolan kanssa tai yhdisteen, jonka
35 kaava on R⁵NH₂, (R⁵)₂NH tai R⁹NH₂, tai sen emässuolan kanssa

sen mukaan, mikä on tarkoituksenmukaista, joissa kaavoissa R^5 ja R^9 ovat niille aikaisemmin tässä patenttivaatimuksessa kaavan (I) mukaista yhdistettä varten esitettyjen määritelmien mukaisia;

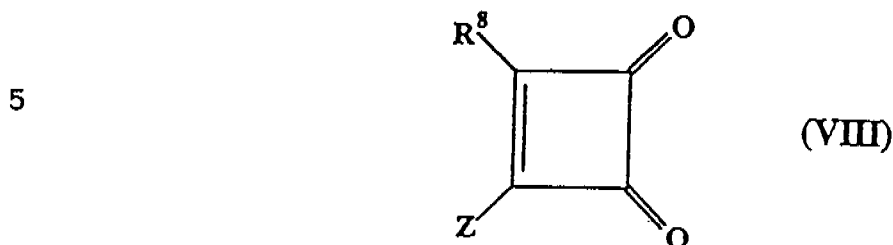
5 (vi) sellaisen kaavan (I) mukaisen yhdisteen valmistamiseksi, jossa X on NH, R^3 on 6-jäseninen heterosyklinen rengas, joka sisältää 1 tai 2 N-heteroatomia ja joka on mahdollisesti substituoitu R^3 :lle aikaisemmin tässä patenttivaatimuksessa kaavan (I) mukaista yhdistettä varten
10 esitetyn määritelmän (a) mukaisesti, ja R, R^1 , R^2 ja R^4 ovat niille aikaisemmin tässä patenttivaatimuksessa kaavan (I) mukaista yhdistettä varten esitettyjen määritelmien mukaisia, yhdisteen, jolla on kaava (VII), jossa R, R^1 , R^2 ja R^4 ovat niille aikaisemmin tässä patenttivaatimuksessa kaavan
15 (VII) mukaista yhdistettä varten esitetyn määritelmän mukaisia, annetaan reagoida 6 jäsentä renkaassaan sisältävän heterosyklisen yhdisteen kanssa, joka sisältää 1 tai 2 N-heteroatomia, jonka jokin rengashiiliatomi on substituoitu poistuvalla ryhmällä ja joka mahdollisesti on lisäksi substituoitu R^3 :lle tämän menetelmän (vi) yhteydessä
20 aikaisemmin esitetyn määritelmän mukaisesti; tai

 (vii) sellaisen kaavan (I) mukaisen yhdisteen valmistamiseksi, jossa X on NH, R^3 on ryhmä, jolla on kaava



30 ja R, R^1 , R^2 , R^4 ja R^8 ovat niille aikaisemmin tässä patenttivaatimuksessa kaavan (I) mukaista yhdistettä varten esitettyjen määritelmien mukaisia, yhdisteen, jolla on kaava (VII), jossa R, R^1 , R^2 ja R^4 ovat niille aikaisemmin tässä patenttivaatimuksessa kaavan (VII) mukaista yhdistettä

varten esitetyn määritelmän mukaisia, reagoida yhdisteen kanssa, jolla on kaava



10 jossa Z on poistuva ryhmä ja R^8 on sille aikaisemmin tässä patenttivaatimuksessa kaavan (I) mukaista yhdistettä varten esitetyn määritelmän mukainen;
ja mitä tahansa mainituista menetelmistä (i) - (vii) mahdollisesti seuraa kaavan (I) mukaisen yhdisteen muuntaminen farmaseuttisesti hyväksyttäväksi suolakseen.

15 2. Patenttivaatimuksen 1 kohdan (i) mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että R^{10} :n määritelmässä mainittu suojattu hydroksyyli-ryhmä on C_{1-4} -alkoksyyli- tai tri(C_{1-4} -alkyyli)silyylioksi-ryhmä ja edullisesti metoksyyli- tai t-butyylidimetyylisilyylioksi-ryhmä.

20 3. Patenttivaatimuksen 1 kohdan (iii) mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että R^{10b} :n määritelmässä mainittu tri(C_{1-4} -alkyyli)silyylioksi-ryhmä on t-butyylidimetyylisilyylioksi-ryhmä.

25 4. Patenttivaatimuksen 1 kohdan (ii) tai (iii) mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että se toteutetaan käyttämällä yhdistettä, jonka kaava on



30 tai sen tautomeeria ja emäksen ollessa läsnä.

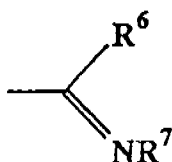
5. Patenttivaatimuksen 4 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että emäs on pyridiini tai trietyyliamiini.

35 6. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että

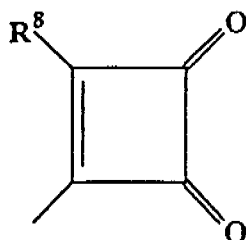
X on O tai NH;

kukin ryhmistä R , R^1 ja R^2 on C_{1-4} -alkyyli-ryhmä;

R^3 on (a) 6-jäseninen heterosyklinen rengas, joka sisältää 1 tai 2 N-heteroatomia ja joka on mahdollisesti fuusioitunut bentseenirenkaaseen ja, fuusioitunut bentseeniosa mukaan luettuna, mahdollisesti substituoitu, C_{1-4} -alkyyyliryhmällä, hydroksyyli ryhmällä, halogeenilla tai oksoryhmällä, (b) ryhmä, jolla on kaava



tai (c) ryhmä, jolla on kaava



R' on yhdellä tai kahdella hydroksyylliryhmällä substituoitu fenyyliryhmä;

R^6 on ryhmä $-SR^5$;

R^8 on ryhmä $-OR^5$; ja

25 R⁵ ja R⁷ ovat patenttivaatimuksessa 1 esitettyjen määritelmien mukaisia.

7. Patenttivaatimuksen 6 mukainen menetelmä,
tunnnettu siitä, että
X on O;

30 kukin ryhmistä R , R^1 ja R^2 on metyyliiryhmä;

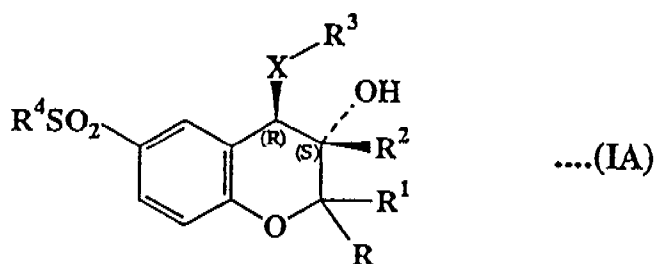
R³ on 1,2-dihydro-2-okso-1H-pyridin-4-yyli-, 1,2-dihydro-5,6-dimetyyli-2-okso-1H-pyridin-4-yyli-, 3-hydroksipyridatsin-6-yyli-, 2,3-dihydro-2-metyyli-3-oksopyridatsin-6-yyli-, 2,3-dihydro-2-etyyli-3-oksopyridatsin-6-yyli-, 1,2-dihydro-1-okso-2H-ftalatsin-4-yyli-, 1,2-dihydro-2-me-

tyyli-1-oksoftalatsin-4-yyli-, 2-klooripyrimidin-4-yyli-,
3,4-diokso-2-etoksisyklobut-1-en-1-yyli- tai 3-syaani-2-
metyyli-isotioureidoryhmä; ja

R^4 on 2-hydroksifenyyli-, 3-hydroksifenyyli-, 4-hydroksife-
nyyli- tai 3,4-dihydroksifenyyli-ryhmä.

8. Patenttivaatimuksen 7 mukainen menetelmä,
t u n n e t t u siitä, että R^3 on 1,2-dihydro-2-okso-1H-
pyridin-4-yyli- tai 2,3-dihydro-2-metyyli-3-oksopyridat-
sin-6-yyli-ryhmä ja R^4 on 3-hydroksifenyyli- tai 4-hydroksi-
fenyyli-ryhmä.

9. Minkä tahansa patenttivaatimuksista 1 - 8 mukai-
nen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että sitä käyte-
tään yhdisteen valmistamiseen, jolla on kaava

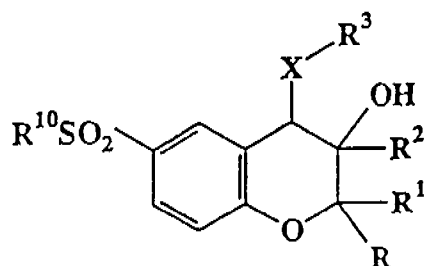


jossa X, R, R^1 , R^2 , R^3 ja R^4 ovat missä tahansa patenttiva-
timuksista 1 - 8 esitettyjen määritelmien mukaisia.

10. Minkä tahansa patenttivaatimuksista 1 - 8 mu-
kainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että sitä käy-
tetään yhdisteen valmistamiseen, joka on 3,4-dihydro-4-
(2,3-dihydro-2-metyyli-3-oksopyridatsin-6-yyli)oksi-3-hyd-
roksi-6-(3-hydroksifenyyli)sulfonyyli-2,2,3-trimetyyli-2H-
bentso[b]pyraani tai 3,4-dihydro-4-(2,3-dihydro-2-metyyli-
3-oksopyridatsin-6-yyli)oksi-3-hydroksi-6-(4-hydroksife-
nyyli)sulfonyyli-2,2,3-trimetyyli-2H-bentso[b]pyraani tai
jommankumman farmaseuttisesti hyväksyttävä suola tai minkä
tahansa edellä mainitun (3S,4R)-stereoisomeerimuoto.

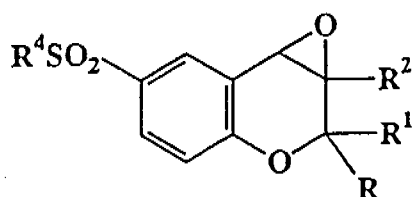
11. Yhdiste, t u n n e t t u siitä, että sillä on
kaava

5



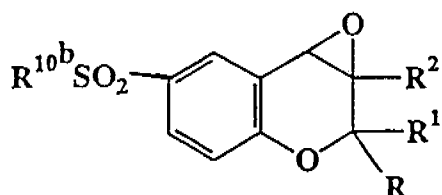
....(II) ;

10



....(III) ;

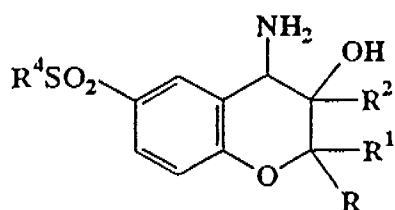
15



....(VIA) ; tai

20

25



....(VII) ;

joissa R^{10a} on fenyyyliryhmä, joka on substituoitu suojatulla hydroksyyyliryhmällä ja joka sisältää mahdollisesti 1 tai 2 lisäsubstituenttia, joka tai joista kumpikin itsenäisesti voi olla suojattu hydroksyyyliryhmä, hydroksyyli-

ryhmä, C_{1-6} -alkyyyliryhmä, ryhmä $-OR^5$, halogeeni, syaaniryhmä tai nitroryhmä; R^{10b} on fenyyyliryhmä, joka substituoitu tri-

(C_{1-4} -alkyyli)silyylioksi-ryhmällä ja joka sisältää mahdollisesti 1 tai 2 lisäsubstituenttia, joka tai joista kumpi-

kin itsenäisesti voi olla tri(C₁₋₄-alkyyli)silyylioksiryhmä, hydroksyyli-ryhmä, C₁₋₆-alkyyli-ryhmä, ryhmä -OR⁵, halogeeni, syaaniryhmä tai nitro-ryhmä; ja X, R, R¹, R², R³, R⁴ ja R⁵ ovat patenttivaatimuksessa 1 esitettyjen määritelmien mukaisia.

12. Patenttivaatimuksen 11 mukainen yhdiste, tunnettu siitä, että sillä on kaava (VIA), jossa R^{10b}:n määritelmässä mainittu tri(C₁₋₄-alkyyli)silyylioksiryhmä on t-butyylidimetyylisilyylioksiryhmä, tai kaava (II), jossa R¹⁰:n määritelmässä mainittu suojattu hydroksyyli-ryhmä on C₁₋₄-alkoksyyli- tai tri(C₁₋₄-alkyyli)silyylioksiryhmä ja edullisesti metoksyyli- tai t-butyylidimetyylisilyylioksiryhmä.