

(19)



SUOMI - FINLAND

(FI)

PATENTTI- JA REKISTERIHALLITUS

PATENT- OCH REGISTERSTYRELSEN

FINNISH PATENT AND REGISTRATION OFFICE

(10) FI 912828 A7

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

(21) Patentihakemus - Patentansökan - Patent application **912828**

(51) Kansainvälinen patenttiluokitus - Internationell patentklassifikation -
International patent classification
C07C259/04

(22) Tekemispäivä - Ingivningsdag - Filing date **12.06.1991**

(23) Saapumispäivä - Ankomstdag - Reception date **12.06.1991**

(41) Tullut julkiseksi - Blivit offentlig - Available to the public **14.12.1991**

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

(32) (33) (31) Etu oikeus - Prioritet - Priority

13.06.1990 US 537407

(71) Hakija - Sökande - Applicant

1 • Sandoz AG, Lichtstrasse 35, 4056 Basel, SVEITSI, (CH)

(72) Keksijä - Uppfinnare - Inventor

1 • Kapa, Prasad Koteswara, USA, AMERIKAN YHDYSVALLAT, (US)

2 • Lee, George Tien-San, USA, AMERIKAN YHDYSVALLAT, (US)

3 • Nadelson, Jeffrey, USA, AMERIKAN YHDYSVALLAT, (US)

4 • Simpson, William Ronald James, USA, AMERIKAN YHDYSVALLAT, (US)

5 • Sunay, Ustan Bekir, USA, AMERIKAN YHDYSVALLAT, (US)

(74) Asiamies - Ombud - Agent

Kolster Oy Ab, Salmisaarenaukio 1, 00180 Helsinki

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

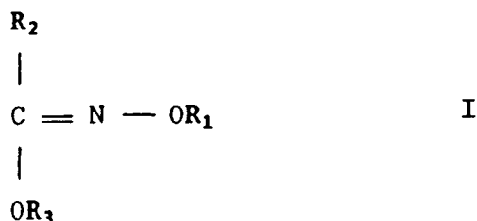
N-oksi-imidi happojohdannaiset

N-oxi-imidsyraderivat

N-oksi-imidiyhappojohdannaiset

Keksinnön kohteena ovat N-oksi-imidiyhappojohdannaiset. Sen kohteena on kaavan I yhdiste

5



10

jossa

R_1 on: alkyyli, jossa on 1 - 6 hiiliatomia; alkenyyli, jossa on 3 - 5 hiiliatomia, jolloin kaksoissidos on erotettu happiatomissa vähintään kahdella hiiliatomilla; mono- tai polyhydroksialkyyli, jossa on 2 - 8 hiiliatomia, joissa on korkeintaan 7 hydroksiryhmää, jolloin hydroksiryhmät on erotettu vähintään kahdella hiiliatomilla happi-atomista, johon R_1 on sitoutunut; mono- tai polyalkoksialkyyli, jossa on 1 - 4 hiiliatomia sen alkoksiryhmissä ja 2 - 8 hiiliatomia sen alkyleeniryhmässä ja jossa on korkeintaan 7 alkoksiryhmää, jolloin alkoksiryhmät on erotettu vähintään kahdella hiiliatomilla happi-atomista, johon R_1 on sitoutunut; fenyyli tai suoraketjuinen fenyylialkyyli, jossa on 7 - 11 hiiliatomia, molemmat valinnaisesti mono- tai riippumattomasti disubstituoituja fenyyli-arenkaassa halogeenilla, jonka järjestysluku on 9-53, hydroksilla, alkyylillä, jossa on 1 - 4 hiiliatomia, tai alkoksilla, jossa on 1 - 4 hiiliatomia; karboksialkyyli, jossa on 2 - 6 hiiliatomia; alkoksikarbonyylialkyyli, jossa on 1 - 4 hiiliatomia sen alkoksiryhmässä ja kaikkiaan 2 - 6 hiiliatomia sen karbonyylialkyyli-ryhmässä; tai 4 - pivaloyylibentsyyli;

30

joko:

R_2 on: alkyyli, jossa on 1 - 4 hiiliatomia; fenyyli tai suoraketjuinen fenyylialkyyli, jossa on 7 - 11 hiiliatomia, molemmat joko valinnaisesti mono- tai riippumattomas-

35

ti disubstituoituja fenyyli- ja fenyylirenkaassa halogeenilla, jonka järjestysluku on 9-53, hydroksilla, alkyylillä, jossa on 1 - 4 hiiliatomia, tai alkoksilla, jossa on 1 - 4 hiiliatomia; tai monosubstituoitu 4-asemassa fenyyli- ja fenyylirenkaassa pivaloyylillä; ja

R_3 on: 4-pivaloyylibentsoyyli; tai:

R_2 on: 4-pivaloyylifenyyli ja

R_3 on: alkyyli, jossa on 1 - 4 hiiliatomia; suoraketjuinen fenyylialkyyli, jossa on 7 - 11 hiiliatomia, joko valinnaisesti mono- tai riippumattomasti disubstituoitu fenyyli- ja fenyylirenkaassa halogeenilla, jonka järjestysluku on 9-53, hydroksilla, alkyylillä, jossa on 1 - 4 hiiliatomia, tai alkoksilla, jossa on 1 - 4 hiiliatomia, tai monosubstituoitu 4-asemassa fenyyli- ja fenyylirenkaassa pivaloyylillä; alkyylieksteri, jossa on kaikkiaan 2 - 5 hiiliatomia; tai bentsoyyli, joka on valinnaisesti mono- tai riippumattomasti disubstituoitu halogeenilla, jonka järjestysluku on 9-53, hydroksilla, alkyylillä, jossa on korkeintaan 4 hiiliatomia, tai alkoksilla, jossa on 1 - 4 hiiliatomia; vapaassa muodossa tai suolan tai farmaseuttisesti hyväksyttävän ja fysiologisesti hydrolysoitavan esterin muodossa, tarkoituksenmukaisesti.

R_1 on edullisesti alkyyli, kuten edellä on määritetty, alkenyyli, kuten edellä on määritetty, hydroksialkyyli, kuten edellä on määritetty, alkoksialkyyli, kuten edellä on määritetty, fenyyli, joka on valinnaisesti substituoitu, kuten edellä on määritetty tai 4-pivaloyylibentsoyyli, erityisesti alkyyli.

R_2 on edullisesti alkyyli, kuten edellä on määritetty, tai fenyyli, joka on valinnaisesti substituoitu, kuten edellä on määritetty, erityisesti fenyyli, joka on substituoitu kuten edellä on määritetty, erityisesti 4-pivaloyylifenyyli.

R_3 on edullisesti alkyyli, kuten edellä on määritetty, substituoimaton fenyylialkyyli, kuten edellä on

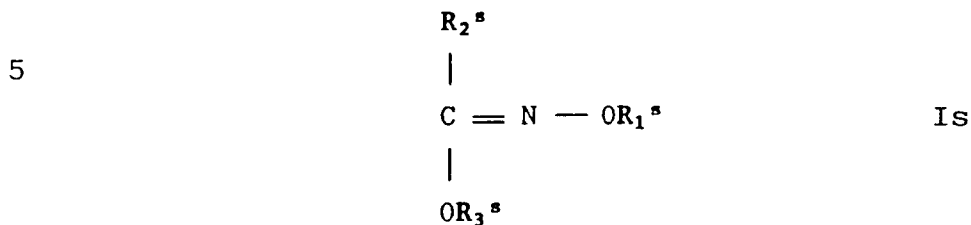
määritetty, alkyylikarbonyyli, kuten edellä on määritetty tai valinnaisesti substituoitu bentsoyyli, kuten edellä on määritetty, erityisesti valinnaisesti substituoitu bentsoyyli, erityisesti 4-pivaloyylibentsoyyli.

5 Alkyyli, jossa on 1 - 6 hiiliatomia, sisältää edullisesti 1 - 4 hiiliatomia. Alkyyli, jossa on 1 - 4 hiiliatomia, on edullisesti metyyli, etyyli tai tert-butyli, erityisesti metyyli. Alkenyyli on edullisesti allyyli. Hydroksialkyyli on edullisesti mono-, di- tai trihydroksialkyyli, edullisesti mono- tai dihydroksialkyyli, erityisesti 2-hydroksietyyli tai 2,3-dihydroksipropyli. Sillä on edullisesti 2 - 6 hiiliatomia. Alkoksialkyyli on edullisesti mono-, di- tai trialkoksialkyyli, edullisesti mono- tai dialkoksialkyyli, erityisesti 2-metoksietyyli. 10 Sillä on edullisesti 2 - 6 hiiliatomia alkyleeniryhmässä. Fenyylialkyyli on edullisesti bentsoyyli. Fenyylirengas on edullisesti substituoimaton tai monosubstituoitu. Fenyylirengassubstituentti on edullisesti 3- tai 4-asemassa, erityisesti 4-asemassa. Edullinen fenyylirengassubstituentti on pivaloyyli. Halogeeni on edullisesti kloori tai bromi, 20 erityisesti kloori. Alkoksi on edullisesti metoksi. Alkyylikarbonyyli on edullisesti asetyyli tai pivaloyyli. Valinnaisesti substituoitu bentsoyyli on edullisesti joko substituoimaton tai monosubstituoitu, edullisesti 4-asemassa. 25 Karboksialkyyli sisältää edullisesti kaikkiaan 2 - 3 hiiliatomia, erityisesti se on karboksietyyli. Alkoksi-karbonyylialkyylin alkoksiosa on edullisesti metyyli tai etyyli; alkoksikarbonyylialkyylin karbonyylialkyyliosaa sisältää edullisesti kaikkiaan 2 - 3 hiiliatomia, erityisesti se on karbonyylimetyyli. 30

Farmaseuttisesti hyväksyttävä ja fysiologisesti hydrolysoitava esterimuoto on esim. bentsoyyli tai C₁₋₄-alkyyliesteri, edullisesti metyyliesteri.

Suola on edullisesti farmaseuttisesti hyväksyttävä 35 suola, kuten natriumsuola.

Kaavan I yhdisteiden alaryhmä ovat yhdisteet, joilla on kaava Is



jossa

- 10 R_1^s on: alkyyli, jossa on 1 - 4 hiiliatomia; allyyli; mono- tai dihydroksialkyyli, jossa on 2 - 4 hiiliatomia, jolloin hydroksiryhmät on erotettu vähintään kahdella hiiliatomilla happiatomista, johon R_1^s on sitoutunut; 2-metoksietyyli; fenyyli tai bentsoyyli; karboksialkyyli, jossa on kaikkiaan 15 2 - 5 hiiliatomia; alkoksikarbonyylialkyyli, jossa on 1 - 4 hiiliatomia alkoksiryhmässä ja kaikkiaan 2 - 5 hiiliatomia sen karbonyylialkyyli-ryhmässä; tai 4-pivaloyyllibentsoyyli;

joko:

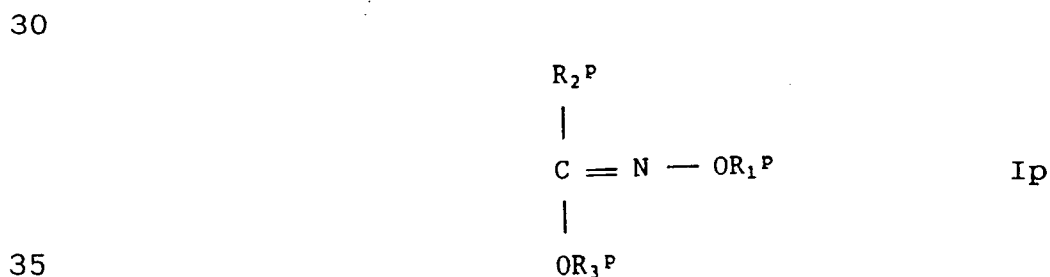
- 20 R_2^s on: alkyyli, jossa on 1 - 4 hiiliatomia; tai fenyyli, joka on valinnaisesti monosubstituoitu 4-asemassa pivaloyyllillä;

R_3^s on: 4-pivaloyyllibentsoyyli;

tai:

- 25 R_2^s on: 4-pivaloyyllifenyyli ja R_3^s on: alkyylikarbonyyli, jossa on kaikkiaan 2 - 5 hiiliatomia; tai bentsoyyli.

Toinen kaavan I yhdisteiden alaryhmä ovat yhdisteet, joilla on kaava Ip



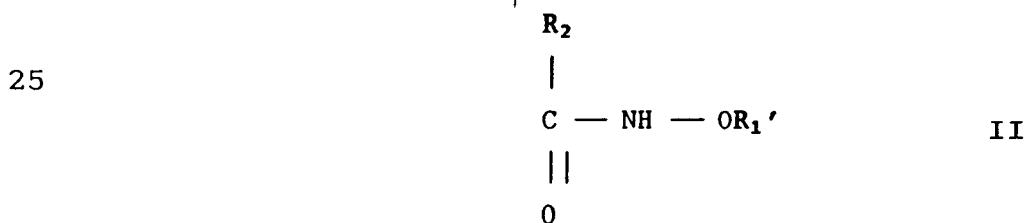
jossa

R_1^P on: alkyyli, jossa on 1 - 4 hiiliatomia; alkenyyli, jossa on 3 - 5 hiiliatomia, jolloin kaksoissidos on erotettu happiatomista vähintään kahdella hiiliatomilla; mono-, di- tai trihydroksialkyyli, jossa on 2 - 6 hiiliatomia, jolloin hydroksiryhmät on erotettu vähintään kahdella hiiliatomilla happiatomista, johon R_1 on sitoutunut; mono-, di- tai trialkoksialkyyli, jossa on 1 - 4 hiiliatomia sen alkoksiryhmissä ja 2 - 6 hiiliatomia sen alkyleeniryhmässä, jolloin alkoksiryhmät on erotettu vähintään kahdella hiiliatomilla happiatomista, johon R_1 on sitoutunut; tai fenyyli tai suoraketjuinen fenyylialkyyli, jossa on 7 - 11 hiiliatomia, molemmat ovat valinnaisesti mono- tai riippumattomasti disubstituoituja fenyyliarenkaassa halogeenilla, jonka järjestysluku on 9-53, hydroksilla, alkyyllillä, jossa on 1 - 4 hiiliatomia, tai alkoksilla, jossa on 1 - 4 hiiliatomia; ja

R_2^P ja R_3^P ovat kuten edellä on määritetty, vastaavasti R_2 :lle ja R_3 :lle.

Keksinnön yhdiste voidaan saada menetelmällä, joka on tunnettu siitä, että

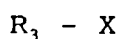
a) saatetaan yhdiste, jolla on kaava II



jossa

R_1' on kuten edellä on määritetty R_1 :lle, mutta niin että mitkä tahansa hydroksialkyyli- tai hydroksifenyyli-substituentin hydroksiryhmät ovat valinnaisesti suojatussa muodossaan ja

R_2 on kuten edellä on määritetty, reagoimaan yhdisteen kanssa, jolla on kaava III



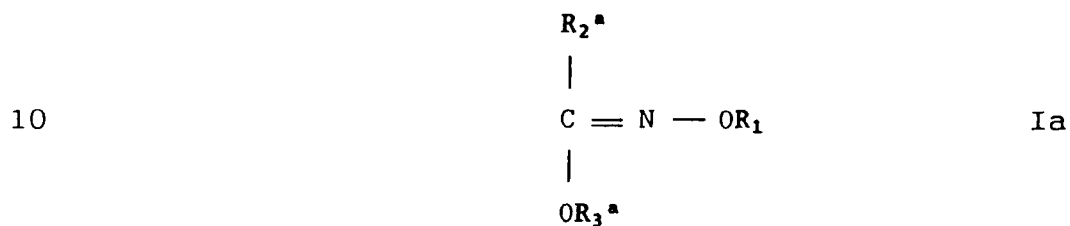
III

jossa

R_3 on kuten edellä on määritetty ja

5 X on reaktiivinen ryhmä; tai

b) yhdisteen valmistamiseksi, jolla on kaava Ia



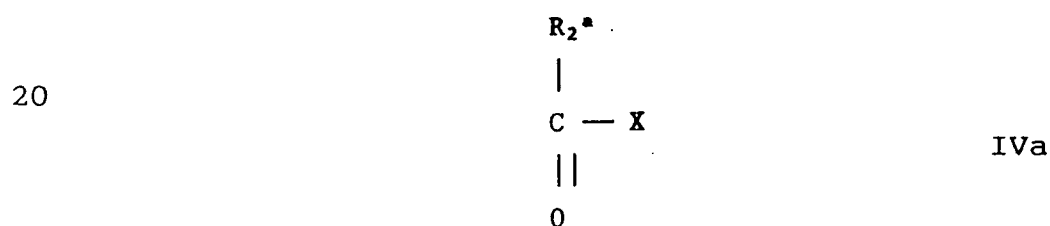
jossa

R_1 on kuten edellä on määritetty;

15 R_2^a on 4-pivaloyylifenyyli; ja

R_3^a on 4-pivaloyylibentsoyyli,

saatetaan yhdiste, jolla on kaava IVa

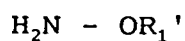


25 jossa R_2^a ja X ovat kuten edellä on määritetty, reagoimaan
tertiaarisen amiinin kanssa, jolla on kaava V



V

30 jossa R_4 , R_5 ja R_6 ovat riippumattomasti alempi alkyyli tai
aryyli, ja yhdisteen kanssa, jolla on kaava VI



VI

jossa R_1' on kuten edellä on määritetty,

ja missä on esitetty, poistetaan minkä tahansa suojatun hydroksialkyyli- tai hydroksifenyyli-substituentin suojaus ja saadun kaavan I yhdiste otetaan talteen vapaassa muodossaan tai sen farmaseuttisesti hyväksyttävänä ja fysiologisesti hydrolysoitavana esterimuotona, tarkoituksenmukaisesti.

Menetelmävaihtoehto a) voidaan toteuttaa tunnettujen menetelmien mukaisesti. X on edullisesti halogeeni, jonka järjestysluku on 17-53, erityisesti kloori. R₁'-ssa mikä tahansa hydroksialkyyli- tai hydroksifenyyli-substituentti on edullisesti suojatussa muodossaan. Reaktio toteutetaan edullisesti ei-polaarisessa liuottimessa emäksen läsnä ollessa. Emäs on esim. epäorgaaninen emäs, esimerkiksi alkalimetallihydridi, kuten kaliumhydridi tai alkalimetallikarbonaatti, kuten kaliumkarbonaatti, edullisesti emäksen suhde kaavan II yhdisteeseen on n. 1:1 - 2:1 moleina. Liuotin voi olla mikä tahansa ei-polaarinen liuotin, esim. alifaattinen tai aromaattinen hiilivety, kuten heksaani, bentseeni tai tolueeni, erityisesti tolueeni; halogenoitu hiilivety, kuten metyleenikloridi; eetteri, kuten dioksaani; ja tetrahydrofuraani. Lämpötila on edullisesti n. -40 °C - n. 90 °C, erityisesti n. -20 °C - n. 60 °C, erityisesti n. -10 °C - n. 30 °C. Reaktioaika ei ole tärkeä ja se on n. 1 - 16 tuntia, edullisesti n. 1 - 4 tuntia ja erityisesti n. 1 - 2 tuntia.

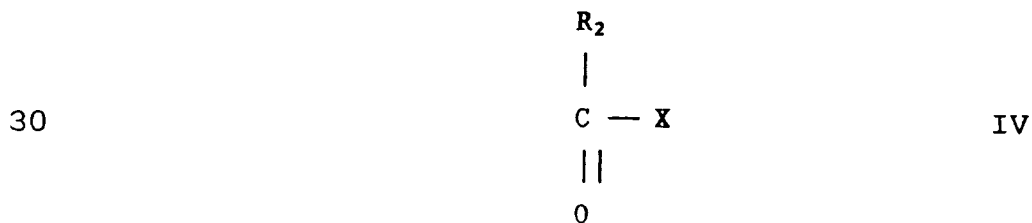
Kuitenkin on havaittu, yllättäen, että edeltävä reaktio, ajan säästön lisäksi, on turvallisempi ja taloudellisempi, se etenee korkeampina saantoina ja johtaa huomattavasti puhtaampaan kaavan I yhdisteeseen, kun käytetty emäs on estetty orgaaninen emäs, kuten tertiaarinen amiini ja erityisesti trietyyliamiini. Estetyn emäksen suhde kaavan II yhdisteeseen on n. 1:1 - 5:1 moleina, edullisesti n. 1:1 - n. 2:1.

Täten keksintö käsittää spesifisen menetelmävaihtoehdon kaavan I yhdisteen valmistamiseksi, kuten edellä

on määritetty, joka menetelmä on tunnettu siitä, että kaavan II yhdiste, kuten edellä on määritetty, saatetaan reagoimaan kaavan III yhdisteen kanssa, kuten edellä on määritetty, ei-polaarisessa liuottimessa estetyn orgaanisen emäksen läsnä ollessa.

Menetelmävaihtoehto b) toteutetaan tunnettujen menetelmien mukaisesti. Se toteutetaan edullisesti pitämällä kaavan IV yhdisteen moolisuhde kaavan VI yhdisteeseen välillä n. 2:1. Edullisesti reaktio toteutetaan kaavan IV yhdisteen kanssa ei-polaarisessa liuottimessa kaavan V tertiaarisen amiinin vesipitoisen liuoksen kanssa. Reaktio toteutetaan edullisesti ylimäärässä kaavan V tertiaarista amiinia, erityisesti n. 2 - 3 moolia kaavan IV yhdisteen moolia kohden. Ei-polaariset liuottimet, joita voidaan käyttää, ovat samoja kuin menetelmävaihtoehdossa a), edullisesti tolueeni. On myös edullista, että reaktio voidaan toteuttaa sekoittamalla lämpötilassa n. -10 °C - n. 40 °C, lähtien -10 - -5 °C:sta samalla kun reagoivia aineita lisätään n. 40 - 60 minuutin aikana ja annetaan sitten lämpötilan hitaasti nousta n. 30 - 40 °C:seen n. 1 - 2 tunnin aikana. Aryyli on edullisesti bentsyyli. Alempi alkyyli ryhmänä R₄, R₅ ja/tai R₆ sisältää edullisesti 1 - 4 hiiliatomia, ja on edullisesti metyyli tai etyyli, erityisesti etyyli.

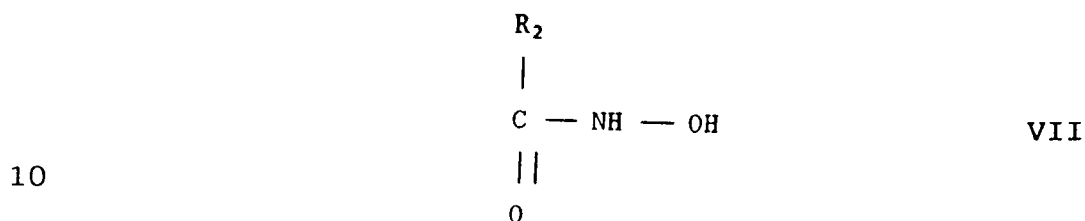
Kaavan II yhdiste voidaan valmistaa saattamalla yhdiste, jolla on kaava IV



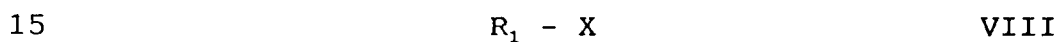
jossa R₂ ja X ovat kuten edellä on määritetty,

reagoimaan kaavan VI yhdisteen kanssa emäksen, edullisesti alkalimetalliemäksen, läsnä ollessa, edullisesti ei-polaa-
risessa liuottimessa.

5 Kaavan II yhdiste voidaan vaihtoehtoisesti valmis-
taa saattamalla kaavan VII yhdiste



jossa R_2 on kuten edellä on määritetty,
reagoimaan yhdisteen kanssa, jolla on kaava VIII



jossa R_1 ja X ovat kuten edellä on määritetty,
emäksen, edullisesti alkalimetallikarbonaatin, läsnä ol-
lessa, edullisesti alkoholiliuottimessa, mitä seuraa, mis-
sä esitetty, tarkoituksenmukainen suojaus.

20

Edeltävästä kaavan II lähtöaineiden valmistuksesta
seuraa menetelmävaihtoehdolle a) kaavan IV yhdisteistä,
että menetelmävaihtoehto b), jossa kaavan IVa yhdisteitä
käytetään, on yksi-reaktioastiaversio menetelmävaihtoeh-
dosta a) kaavan I yhdisteiden alaryhmälle ja kuuluu täten
25 samaan keksinnön kokonaisuuteen menetelmävaihtoehdon a)
kanssa.

Suojauksen poisto voidaan toteuttaa tavallisella
tavalla. Hydroksialkyyli substituenttien suojaryhmä voi
30 olla mikä tahansa hydroksisuojaryhmä, kuten esimerkiksi
p-anisyylidifenyyylimetyyli monohydroksialkyyli substituen-
teille ja asetonidi-muodostusaineet, kuten 2,2-dimetoksi-
propaani 1,2- ja 1,3-dioleille. Suojaryhmät karboksial-
kyyli substituentteille voivat olla mikä tahansa karboksi-
35 suojaryhmä, edullisesti alempi alkyyli, erityisesti tert-

butyyli. On ymmärrettävä, että kun kaavan I yhdiste halutaan farmaseuttisesti hyväksyttävän ja fysiologisesti hydrolysoitavan esterin muodossa, suojattu karboksialkyyli voi olla halutussa esterimuodossa.

5 Aikaansaatu kaavan I yhdiste voidaan eristää ja puhdistaa tavalliseen tapaan esim. käyttäen haihduttamista ja/tai pylväskromatografiaa ja/tai uudelleenkiteyttämistä. Uudelleenkiteyttäminen toteutetaan edullisesti 5-%:isella tolueeniliuoksella metanolissa.

10 Kaavan I yhdiste voi olla E tai Z geometrinen isomeerien muodossa. Näitä voidaan valmistaa sellaisinaan tai helposti erottaa ja ottaa talteen isomeerisistä seoksista tavallisilla menetelmillä. Täten isomeeriset muodot kuuluvat tämän keksinnön piiriin. Yhdisteet, jotka on saatu tämän keksinnön edullisilla muunnelmilla, ts. käyttäen es-

15 tettyä emästä, ovat pääosin yhden, hyvin todennäköisesti Z-isomeerin muodossa.

Mikäli tähän mennessä yhdisteen valmistusta ei ole spesifisesti kuvattu, lähtöaineena käytetty yhdiste on

20 tunnettu tai sitä voidaan valmistaa tavalliseen tapaan lähtien tunnetuista yhdisteistä, esim. kuten esimerkeissä on kuvattu.

Seuraavat esimerkit kuvaavat keksintöä. Kaikki lämpötilat ovat celsiusasteina.

25 Esimerkki 1

4-pivaloyylibentsoyyli-N-metoksi-4-pivaloyylibentsimidaatti

[Kaava I: R_1 = metyyli; R_2 = 4-pivaloyylifenyyli;
 R_3 = 4-pivaloyylibentsoyyli]

30 [Menetelmävaihtoehto a), käyttäen estettyä orgaanista emästä]

23,5 g N-metoksi-4-pivaloyylibentsamidia, 16,0 g trietyyliamiinia ja 300 ml tolueenia sekoitettiin yhdessä 15 minuuttia 20 °C:ssa. Seos jäähdytettiin sitten

35 -8 °C:seen ja 24,7 g 4-pivaloyylibentsoyylikloridia

200 ml:ssa tolueenia lisättiin -8 °C:ssa - -5 °C:ssa 30 minuutin aikana. Seoksen annettiin hitaasti lämmetä 22 °C:seen 30 minuutin aikana ja sitä sekoitettiin kyseisessä lämpötilassa ylimääräiset 30 minuuttia. Sitten se
 5 kuumennettiin 55 °C:seen 15 minuutin aikana ja lämpötila pidettiin 45 - 50 °C:ssa yksi tunti. Seos jäähdytettiin sitten 22 °C:seen ja 300 ml vettä lisättiin. 10 minuutin sekoittamisen jälkeen 20 °C:ssa vesi poistettiin ja orgaaninen faasi pestiin vielä kahdesti 250 ml:n annoksilla
 10 vettä. Tolueenifaasi haihdutettiin sitten valkoiseksi kiinteäksi aineeksi. Saatiin otsikkoyhdiste (sp. 104 - 104,8 °C; tolueeni/heptaanista 1:2).

Lähtöaine saatiin seuraavasti:

a) 84 g 4-pivaloyylibentsoehappoa 210 ml:ssa tionyylikloridia palautusjäähdytettiin typen paineessa 90 minuuttia. Sitten ylimäärä tionyylikloridia haihdutettiin pois alennetussa paineessa. Saatiin 4-pivaloyylibentsoyylikloridia (kaavan IV yhdiste) (sp. 38 - 39 °C).

b) 48,9 g metoksiamiinihydrokloridia (kaavan VI yhdiste) lisättiin sekoittaen seokseen, jossa oli 660 ml 1,5N natriumhydroksidia ja 600 ml tetrahydrofuraania 5 °C:ssa. 30 minuutin kuluttua 87,8 g 4-pivaloyylibentsoyylikloridia liuotettuna 150 ml:aan tetrahydrofuraania lisättiin 5 - 10 °C:ssa. Seosta sekoitettiin 5 °C:ssa 30
 20 minuuttia ja tetrahydrofuraani haihdutettiin pois antamaan liete. Liete uutettiin neljä kertaa 500 ml:lla metyleenikloridia ja yhdistetyt orgaaniset kerrokset pestiin 5-%:isella natriumbikarbonaatilla ja kyllästetyllä natriumkloridilla. Orgaaninen kerros kuivattiin magnesiumsulfaatilla ja väkevöitiin n. 300 ml:ksi. 600 ml heksaania
 25 lisättiin N-metoksi-4-pivaloyylibentsamidin kiteyttämiseksi (kaavan II yhdiste) (sp. 125 - 126,5 °C).

Esimerkki 24-pivaloyylibentsoyyli-N-(2-hydroksietoksi)-4-pivaloyylibentsimidaatti

5 [Kaava I: R_1 = 2-hydroksietyyli; R_2 = 4-pivaloyyli-fenyyli; R_3 = 4-pivaloyylibentsoyyli]

[Menetelmävaihtoehto a) käyttäen kaliumhydridiä; suojauksen poistolla]

1) Liuokseen, jossa oli 5,25 g N-(2-[p-anisyyli-difenyyylimetyylioksi]etoksi)-4-pivaloyylibentsamidia
 10 20 ml:ssa tetrahydrofuraania 0 °C:ssa, lisättiin 700 mg heksaanilla pestyä kaliumhydridiä ja 20 minuutin kuluttua lisättiin 2,3 g 4-pivaloyylibentsoyylikloridia. Seoksen annettiin lämmitä huoneenlämpötilaan ja sitä sekoitettiin yksi tunti, sitten se kaadettiin 50 ml:aan kyllästettyä
 15 ammoniumkloridia ja uutettiin kahdesti 50 ml:lla t-butyylimetyylieetteriä. Yhdistetyt orgaaniset kerrokset pestiin 50 ml:lla vettä ja 50 ml:lla suolaliuosta, kuivattiin sitten magnesiumsulfaatilla ja haihdutettiin kuiviin.

2) Suojauksen poisto: Raaka tuote liuotettiin
 20 30 ml:aan tetrahydrofuraania 0 °C:ssa ja 0,75 ml 2N vetykloridihappoa lisättiin. Tämä seos säilytettiin 0 °C:ssa 60 tuntia. Kun suojauksen poisto oli täydellinen, seos kaadettiin 100 ml:aan 10-%:ista natriumbikarbonaattia ja uutettiin kahdesti 100 ml:lla etyyliasetaattia. Yhdistetyt
 25 orgaaniset kerrokset pestiin 50 ml:lla vettä ja 50 ml:lla suolaliuosta, kuivattiin magnesiumsulfaatilla ja väkevöitiin haihduttamalla. Tuote puhdistettiin kromatografisesti käyttäen 1:1 heksaani/etyyliasetaattia eluenttina ja uudelleenkiteytettiin 3:1 heksaani/kloroformista. Saatiin
 30 otsikkoyhdiste (sp. 106 °C).

Lähtöaine saatiin seuraavasti:

a) Liuokseen, jossa oli 4,0 g N-hydroksi-4-pivaloyylibentsamidia (kaavan VII yhdiste) 10 ml:ssa etanolia, lisättiin liuos, jossa oli 725 mg natriumhydroksidia
 35 1 ml:ssa vettä. Tähän lisättiin 1,67 ml 2-bromietanolia

(kaavan VIII yhdiste) ja saatua seosta kuumennettiin 55 °C:ssa 24 tuntia. Seos jäädytettiin 20 °C:seen, väkevöitiin ja uutettiin kolme kertaa 10 ml:lla kloroformia. Yhdistetyt uutteen pestiin 15 ml:lla vettä ja sitten 5 15 ml:lla suolaliuosta, kuivattiin magnesiumsulfaatilla ja väkevöitiin. Jäännös uudelleenkiteytettiin metyleenikloridi/heksaanista 1:4. Saatiin N-(2-hydroksietoksi)-4-pivaloylibentsamidi.

b) Suojaus: Liuokseen, jossa oli 2,8 g edeltävän vaiheen a) tuotetta 5 ml:ssa metyleenikloridia ja 3 ml 10 pyridiiniä 0 °C:ssa, lisättiin 3,92 g p-anisyyliklooridifenyyylimetaania. Seos lämmitettiin huoneenlämpötilaan kahden tunnin aikana ja laimennettiin sitten 40 ml:lla metyleenikloridia. Tämä liuos pestiin 50 ml:lla 10-%:ista natriumbikarbonaattia ja 30 ml:lla suolaliuosta, kuivattiin 15 magnesiumsulfaatilla ja väkevöitiin haihduttamalla. Jäännös puhdistettiin pylväskromatografisesti käyttäen 5:1 heksaani/etyyliasettaattia eluenttina. Saatiin suojattu tuote, N-(2-[p-anisyylidifenyyylimetyylioksi]etoksi)-4- 20 pivaloylibentsamidi (kaavan II yhdiste).

Esimerkki 3

4-pivaloylibentsoyyli-N-metoksi-4-pivaloylibentsimidaatti

[Kaava I: R₁, R₂, R₃ = kuten esimerkissä 1]

25 [Menetelmävaihtoehto b); yksi reaktioastia]

Huoneenlämpötilassa 101,3 g (0,373 moolia) 30,8-%:ista vesipitoista metoksiamiini (kaavan VI yhdiste) 30 hydrokloridiliuosta laimennettiin 50 ml:lla deionisoitua vettä. Tähän liuokseen lisättiin 165,3 g (1,636 moolia) trietyyliamiinia (kaavan V yhdiste) sellaisella nopeudella, että sisäinen lämpötila pysyi 22 - 30 °C:ssa 5 - 10 minuuttia. Tämä liuos jäädytettiin -7 °C:n - -10 °C:n sisäiseen lämpötilaan; ja sitten hitaasti voimakkaasti sekoittaen liuos, jossa oli 4-pivaloylibentsoyylikloridia 35 (kaavan IVa yhdiste; valmistettu 150 g:sta [0,725 moolia])

4-pivaloyylibentsoehappoa ja 180 ml:sta [2,47 moolia] tiosylikloridia) 1 l:ssa kuivaa tolueenia, lisättiin 45 - 60 minuutin aikana samalla kun sisäinen lämpötila pidettiin -5 - -7 °C:ssa. Reaktioseoksen annettiin lämmetä 5 22 °C:seen ja lämmitettiin sitten 33 - 35 °C:seen ja tämä lämpötila ylläpidettiin ylimääräiset 20 minuuttia. Kerrokset erotettiin, orgaaninen kerros pestiin kyllästetyllä vesipitoisella natriumkarbonaattiliuoksella ja sitten kolmella annoksella deionisoitua vettä. Tolueenikerros suodatettiin ja orgaaninen faasi poistettiin tyhjössä (20 - 30 10 torr) 55 - 60 °C:ssa antamaan keltainen öljy, joka liuotettiin 50 - 55 °C:ssa seokseen, jossa oli 1 100 ml metyylialkoholia ja 57 ml tolueenia. Liuosta kuumennettiin palautusjäähdyttään ja jäähdytettiin sitten 22 °C:seen sekoittaen. Sekoittamista jatkettiin 22 - 25 °C:n lämpötilassa ja muodostuneet kiinteät aineet kerättiin suodattamalla. Suodoskakku pestiin 60 ml:lla kylmää metanolia ja kiinteät aineet kuivattiin tyhjössä (25 - 30 torr) 60 - 15 70 °C:ssa antamaan otsikkoyhdiste (sp. 104,5 °C).

20 Esimerkki 3a

4-pivaloyylibentsoyyli-N-karboksimetoksi-4-pivaloyylibentsimidaatti

[Kaava I: R_1 = karboksimetyyli; R_2 = 4-pivaloyylifenyyli; R_3 = 4-pivaloyylibentsoyyli]

25 [Suojauspoisto]

Liuoksen, jossa oli 2,3 g 4-pivaloyylibentsoyyli-N-(t-butoksikarbonyylimetyyli)-4-pivaloyylibentsimidaattia (esimerkin 25 yhdiste) 50 ml:ssa 5-%:ista trifluorietikkahappoa kloroformissa, annettiin seistä huoneenlämpötilassa 30 3,5 tuntia. Reaktioseos haihdutettiin alennetussa paineessa ja jäännös kiteytettiin 1:4 eetteri/heksaanista. Saa-
tiin otsikkoyhdiste (sp. 72 - 74 °C).

Seuraavat kaavan I yhdisteet saatiin analogisella tavalla vastaavista lähtöaineista:

Esim. nro	R1	R2	R3	Menetelmä	Analoginen esi- merkille nro	Sp.
4	2,3-di-OH-propyyli	4-pivaloyylifenyyli	4-pivaloyyllibentsoyyli	a); b)	12); 21); 32)	64°
5	2-OH-etyyli	4-pivaloyylifenyyli	4-pivaloyyllibentsoyyli	a); b)	13); 3	106°
6	metyyli	4-pivaloyylifenyyli	4-pivaloyyllibentsoyyli	a)	2	103 - 104°
7	isopropyyli	4-pivaloyylifenyyli	4-pivaloyyllibentsoyyli	a); b)	1; 2; 3	76°
8	fenyyli	4-pivaloyylifenyyli	4-pivaloyyllibentsoyyli	a); b)	1; 2; 3	143°
9	bentsyyli	4-pivaloyylifenyyli	4-pivaloyyllibentsoyyli	a); b)	1; 2; 3	125°
10	allyyli	4-pivaloyylifenyyli	4-pivaloyyllibentsoyyli	a); b)	1; 2; 3	76°
11	metyyli	fenyyli	4-pivaloyyllibentsoyyli	a)	1; 2	105-107°
12	metyyli	t-butyli	4-pivaloyyllibentsoyyli	a)	1; 2	60-62°
13	metyyli	metyyli	4-pivaloyyllibentsoyyli	a)	1; 2	81jy; NMR ⁷⁾
14	metyyli	4-pivaloyylifenyyli	pivaloyyli	a); b)	48 - 50°	48 - 50°
15	metyyli	4-pivaloyylifenyyli	bentsoyyli	a)	1; 2	63 - 65°
16	metyyli	4-pivaloyylifenyyli	asetyyli	a)	1; 2	32 - 34°
17	etyyli	4-pivaloyylifenyyli	4-pivaloyyllibentsoyyli	a); b)	1; 2; 3	68°
18	t-butyli	4-pivaloyylifenyyli	4-pivaloyyllibentsoyyli	a); b)	1; 2; 3	102°
19	2-MeO-etyyli	4-pivaloyylifenyyli	4-pivaloyyllibentsoyyli	a); b)	1; 2; 3	NMR ⁸⁾
20	metyyli	4-OH-fenyyli	4-pivaloyyllibentsoyyli	a)	1; 2	1; 2
21	metyyli	4-Cl-fenyyli	4-pivaloyyllibentsoyyli	a)	1; 2	1; 2
22	metyyli	4-Me-fenyyli	4-pivaloyyllibentsoyyli	a)	1; 2	1; 2
23	metyyli	4-MeO-fenyyli	4-pivaloyyllibentsoyyli	a)	1; 2	1; 2
24	metyyli	4-pivaloyylifenyyli	bentsyyli	a)	1; 2	1; 2
25 ⁴⁾	t-butoksikarbonyylimetyyli	4-pivaloyylifenyyli	4-pivaloyyllibentsoyyli	a); b)	1; 2; 3	112 - 115°
26 ⁴⁾	t-butoksikarbonylipropyyli	4-pivaloyylifenyyli	4-pivaloyyllibentsoyyli	a); b)	1; 2; 3	65 - 67°
26a ⁴⁾	t-butoksikarbonylipropyyli- 11-2-yyli	4-pivaloyylifenyyli	4-pivaloyyllibentsoyyli	a); b)	1; 2; 3	81jy; NMR ⁹⁾
27	karboksipropyyli	4-pivaloyylifenyyli	4-pivaloyyllibentsoyyli	suoj. poisto a); b)	3a ⁵⁾ ; 1; 2; 3	125 - 126°
28	2-karboksi-2-propyyli	4-pivaloyylifenyyli	4-pivaloyyllibentsoyyli	suoj. poisto a); b)	3a ⁶⁾ ; 1; 2; 3	95 - 97°
29	3-pivaloyyllibentsoyyli	4-pivaloyylifenyyli	4-pivaloyyllibentsoyyli	a); b)	1; 2; 3	78 - 80°
30	karboksimeetyli	4-pivaloyylifenyyli	4-pivaloyyllibentsoyyli	a); b)	1; 2; 3	72 - 74°

- 1) Käyttettiin N-(2-hydroksietyylioksi)-4-pivaloyylibentsamidin asemesta N-(2,3-dihydroksi-4-pivaloyylibentsamidin) ja p-anisyylidiklooridifenyyylimetaanin asemesta 2,3-dimetoksi-4-pivaloyylibentsamidin, ts. kaavan II yhdisteessä R₁' on (2,2-dimetyyli-1,3-dioksolan-4-yyli)metyyli;
- 2) Suojauksella ja suojaauksen poistolla kuten alaviitteessä 1);
- 3) Suojauksella ja suojaauksen poistolla kuten esimerkissä 2);
- 4) Käyttettiin N-hydroksi-4-pivaloyylibentsamidin (kaavan VII yhdiste; valmistettuna kuten esimerkkinä 1 b):ssä on kuvattu käyttäen ekvivalenttista määrää hydroksi-4-pivaloyylibentsamidin asemesta) muodostamaan vastaava kaavan II yhdiste, esim. N-(t-butoksikarbonyylimetoksi)-4-pivaloyylibentsamidi (sp. 87 - 88 °C);
- 5) Lähtien esimerkkinä 26 yhdisteestä;
- 6) Lähtien esimerkkinä 26a yhdisteestä;
- 7) ¹H-NMR (CDCl₃): 1,35 (9H, s); 2,17 (3H, s); 3,84 (3H, s); 7,71 (2H, d); 8,16 (2H, d);
- 8) ¹H-NMR (CDCl₃): 1,32 (9H, s); 1,33 (9H, s); 3,32 (3H, s); 3,68 (2H, t, J = 7 Hz); 4,32 (t, J = 7 Hz); 7,63 - 7,85 (6H, m); 8,21 (2H, m);
- 9) ¹H-NMR (CDCl₃): 1,33 (9H, s); 1,36 (9H, s); 1,45 (9H, s); 1,50 (6H, s); 7,73 (6H, m); 8,23 (2H, m).

Kaavan I yhdisteillä on mielenkiintoisia farmakologisia aktiivisuuksia. Ne on tarkoitettu käytettäväiksi lääkkeinä.

Erityisesti niillä on diabetestä vastustavaa ja hypoglyseemistä aktiivisuutta. Diabetestä vastustava aktiivisuus voidaan määrittää esimerkiksi jatkuvalla hypoglyseemi-seulontakokeella urospuolisissa Sprague-Dawley-rotissa antamalla niille 1 mg/kg - 100 mg/kg päivässä lääkettä oraalisesti. Rottia, iältään 2 - 3 kuukautta, jotka painoivat 200 - 220 g, pidettiin tilassa, jonka lämpötila oli säädetty 22 °C:seen, ja käytettiin 12/12 tuntista valo/pimeä-sykliä yksi viikko ennen koetta ja sen aikana. Jatkuvassa seulontakokeessa rotille syötettiin hyvin rasvapitoista ruokavaliota ad libitum. Syötön yhteydessä 40 mg streptotsotosiinia/kg elopainoa injektoitiin häntävaltimon kautta. Yhden viikon kuluttua pidettiin diabeettisinä niitä rottia, joille oli syötetty veriglukoosia enemmän kuin 200 mg/dl ja joilla yön yli tapahtuneen paaston jälkeen, toteutettaessa oraallinen glukoositoleranssikoe, oli veren sokeri 41 - 80 mg/dl kolme tuntia kokeen jälkeen. Veren glukoosi määritettiin YSI-glukoosianalysaattorilla.

Päivänä 1 ruoka poistettiin rotilta 9.00 aamulla; ja sen jälkeen kun alkuperäinen veren glukoosilukema oli otettu häntälaskimon kautta, apuainetta (kontrolli) tai yhdistettä (9 rottaa/käsittely) annettiin oraalisesti. Kuusi tuntia myöhemmin veren glukoosiarvo mitattiin ja välittömästi tämän jälkeen rottia syötettiin uudelleen. Samoille rotilla annettiin joko apuainetta tai lääkettä kerran päivässä 11 peräkkäisenä päivänä. Veren glukoosi mitattiin sitten kuuden tunnin paaston jälkeen päivinä 4, 8 ja 11. ED₅₀-arvo on määrä yhdistettä, joka tarvitaan muodostamaan 50 %:n vähennys päivänä 11 streptotsotosiinillä indusoidun veren glukoosiarvon keskimääräisessä kasvussa.

Kaavan I yhdisteet ovat aktiivisia edeltävässä ko-
keessa annoksina 1 mg/kg - n. 100 mg/kg.

Hypolipideeminen aktiivisuus voidaan määrittää
esim. edeltävissä Sprague-Dawley-rotissa seuraten jatkuvaa
5 hypoglysemiamääritystä. Sen jälkeen kun glukoosinäyte on
poistettu päivänä 11, rotat tapetaan ja veriseerumi kerä-
tään ja sen tiheys säädetään 1,06 g:ksi/ml natriumklori-
dilla. Tiheydeltään säädettyä veriseerumia sentrifugoitiin
10 42 000 kierrosta minuutissa Beckmann 42,2 Ti -rotaattoris-
sa ja 2,5 tuntia Beckmann L8-M -ultrasentrifugissa. 95 µl
fraktioitiin lingotun seoksen päältä (LDL jae), jättäen
80 µl pohjaan (HDL jae). Kolesterolin määritettiin Sigma
Diagnostic välineillä kolesterolin entsyymaattiselle mää-
rittämiselle, menetelmällä nro 352, joka on modifioitu 96
15 kuoppaisten mikrotiitterilevyjen käyttöä varten. 20 µl:n
kalibraattori, standardi tai näyte sekoitettiin 200 µl:n
osan kanssa entsyymireagenssia 96 kuoppaan ja inkuboitiin
ympäröivässä lämpötilassa 15 minuuttia. Kokonaiskolestero-
li ja HDL määritettiin absorbanssimittauksella 500 nm:ssa
20 kolorimetrisellä mikrometrilevylukijalla (micrometer plate
reader). LDL määritettiin vähentämällä HDL kokonaiskoles-
terolista. Triglyseridien kokonaismäärä veriseerumissa
määritettiin käyttäen Boehringer Mannheim Diagnostic -rea-
gensseja, triglyseridien-GB-järjestelmässä, joka on modi-
25 fioitu mikrotitrauslevykokeita varten seuraavasti: pullon
2 (entsyymit) ja pullon 3 (lipaasi + 4-aminoantipyriini)
molemmat sisällöt laimennetaan 8 ml:ksi puskurilla (pullo
1) ja säilytetään 2 ml:n osina kryoampulleissa -90 °C:ssa.
10 ml puskuria lisättiin 2 ml:n osaan laimennettuja ent-
30 syymejä ja 2 ml:n osaan laimennettua lipaasi + 4-amino-
antipyriiniliuosta muodostamaan käyttöliuokset 1 ja 2,
vastaavasti. 100 µl käyttöliuosta 1 ja 20 µl laimennettua
veriseerumia (1:1 veriseerumi:suolaliuos) lisättiin jokai-
seen kuoppaan 96 mikrotiitterilevyllä ja sekoitettiin ja
35 inkuboitiin 20 - 25 °C:ssa vähintään viisi minuuttia.

100 µl käyttöliuosta 2 lisättiin jokaiseen kuoppaan ja jokaisen kuopan sisältö sekoitettiin ja inkuboitiin uudestaan 20 - 25 °C:ssa vähintään viisi minuuttia. Absorbanssi määritettiin 500 nm:ssä ja kokonaistriglyseridipitoisuudet 5 mg/dl veriseerumia laskettiin vertaamalla absorbanssia tunnettujen näytteiden absorbanssiin.

Kaavan I yhdisteet ovat aktiivisia edeltävässä ko-
keessa annoksena n. 1 mg/kg - n. 100 mg/kg.

Täten kaavan I yhdisteet on tarkoitettu käyttöä
varten diabeteksen hoidossa ja alentamaan veren kolesteroli- ja triglyseriditasoa. Käytetty annos vaihtelee riip-
puen kyseisestä käytetystä yhdisteestä, antomuodosta ja hoidettavan sairauden vakavuudesta. Yleensä kuitenkin saa-
daan tyydyttäviä tuloksia, kun kaavan (I) yhdisteitä anne-
taan päivittäisenä annoksena n. 1 mg/kg - n. 100 mg/kg
eläimen elopainoa kohti, valinnaisesti annettuna jaettuina
annoksina 2 - 4 kertaa päivässä tai jatkuvasti vapautuvas-
sa muodossa. Isommille nisäkkäille, esimerkiksi kädelli-
sille, kuten ihmisille päivittäinen kokonaisannos on n.
5 mg - n. 500 mg päivässä. Yksikköannosmuodot sisältävät
n. 1 mg - n. 500 mg aktiivista yhdistettä seoksena kiin-
teän tai nestemäisen farmaseuttisesti hyväksyttävän kanto-
aineen tai laimentimen kanssa. Keksinnön yhdisteitä voi-
daan antaa tunnettujen standardimenetelmien avulla edeltä-
vissä käytöissä. Sopiva päivittäinen annos tietyille yhdis-
teelle riippuu useista tekijöistä, kuten sen suhteellises-
ta aktiivisuuskyvystä.

On määritetty, että edullisella keksinnön yhdis-
teellä, 4-pivaloyylibentsoyyli-N-metoksi-4-pivaloyyli-
bentsimidaatilla (esimerkit 1, 3 ja 6), on ED₅₀ 28 mg/kg
jatkuvasa hypoglysemiakokeessa. Arvioitu päivittäinen
annos tätä yhdistettä on n. 100 mg - n. 500 mg, edullises-
ti n. 150 mg - n. 250 mg p.o.

Edeltäviä käyttöjä varten kaavan I yhdisteitä voi-
daan antaa oraalisesti tai ruoansulatuskanavan ulkopuoli-

sesti sellaisinaan tai yhdessä tavallisten farmaseuttisten kantoaineiden kanssa. Niitä voidaan antaa oraalisesti muodoissa kuten tabletteina, dispergoituina jauheina, granulaa-
 5 laatteina, kapseleina, siirappeina ja eliksiireinä ja ruoansulatuskanavan ulkopuolisesti liuoksina tai emulsioina. Nämä farmaseuttiset valmisteet voivat sisältää aina 90 %:iin saakka aktiivista aineosaa yhdessä kantoaineen tai apuaineen kanssa.

Kapselit, jotka sisältävät edellä esitettyjä aine-
 10 osia, voidaan valmistaa tavallisten menetelmien avulla ja ne on tarkoitettu käyttöä varten edeltäviin tarkoituksiin yhden tai kahden kapselin annoksena 2 - 4 kertaa päivässä:

	<u>Aineosa</u>	<u>Paino (mg)</u>
15	esimerkin 1 yhdiste	250
	laktoosi	445
	kolloidinen pii	50
	steariinihappo	5
	kokonaismäärä	750 mg

20

Täten keksinnön kohteena on myös farmaseuttinen koostumus, joka sisältää kaavan I yhdistettä vapaassa muo-
 25 dossa tai sen farmaseuttisesti hyväksyttävää suola- tai farmaseuttisesti hyväksyttävää ja fysiologisesti hydrolysoitavaa esterimuotoa, tarkoituksenmukaisesti, yhdessä farmaseuttisesti hyväksyttävän kantoaineen tai laimentimen kanssa.

Lisäksi sen kohteena on tällainen kaavan I yhdiste käyttöä varten farmaseuttisena, erityisesti diabetestä
 30 vastustavana aineena ja veren kolesterolin ja triglyseriditasoa alentavana aineena.

Lisäksi keksinnön kohteena on menetelmä farmaseuttisen koostumuksen valmistamiseksi, joka on tunnettu siitä, että sekoitetaan tällaista kaavan I yhdistettä farma-

seuttisesti hyväksyttävän kantoaineen tai laimentimen kanssa.

5 Lisäksi tämän keksinnön kohteena on kaavan I yhdisteen käyttö lääkkeen valmistamiseksi, erityisesti lääkkeen valmistamiseksi diabeteksen hoitoon ja alentamaan veren kolesterolin- ja triglyseriditasoa.

Esimerkkien 1, 3 ja 6 yhdiste on edullinen. Se voidaan myös nimetä N-metoksi-4-pivaloylibentsimidihappo, 4-pivaloylibentsoehappoanhydridiksi.

Patenttivaatimukset:

1. Menetelmä yhdisteen valmistamiseksi, jolla on
kaava I

5



10

jossa

R_1 on: alkyyli, jossa on 1 - 6 hiiliatomia; alkenyyli, jossa on 3 - 5 hiiliatomia, jolloin kaksoissidos on erotettu happiatomista vähintään kahdella hiiliatomilla; mono- tai polyhydroksialkyyli, jossa on 2 - 8 hiiliatomia, joissa on korkeintaan 7 hydroksiryhmää, jolloin hydroksiryhmät on erotettu vähintään kahdella hiiliatomilla happiatomista, johon R_1 on sitoutunut; mono- tai polyalkoksialkyyli, jossa on 1 - 4 hiiliatomia sen alkoksiryhmissä ja 2 - 8 hiiliatomia sen alkyleeniryhmässä ja jossa on korkeintaan 7 alkoksiryhmää, jolloin alkoksiryhmät on erotettu vähintään kahdella hiiliatomilla happiatomista, johon R_1 on sitoutunut; fenyyli tai suoraketjuinen fenyylialkyyli, jossa on 7 - 11 hiiliatomia, molemmat valinnaisesti mono- tai riippumattomasti disubstituoituja fenyylirenkaassa halogeenilla, jonka järjestysluku on 9-53, hydroksilla, alkyylillä, jossa on 1 - 4 hiiliatomia, tai alkoksilla, jossa on 1 - 4 hiiliatomia; karboksialkyyli, jossa on yhteensä 2 - 6 hiiliatomia; alkoksikarbonyylialkyyli, jossa on 1 - 4 hiiliatomia sen alkoksiryhmässä ja yhteensä 2 - 6 hiiliatomia sen karbonyylialkyyli-ryhmässä; tai 4-pivaloylibentsyyli; joko:

R_2 on: alkyyli, jossa on 1 - 4 hiiliatomia; fenyyli tai suoraketjuinen fenyylialkyyli, jossa on 7 - 11 hiiliatomia, molemmat ovat joko valinnaisesti mono- tai riippumat-

35

tomasti disubstituoituja fenyyliarenkaassa halogeenilla, jonka järjestysluku on 9-53, hydroksilla, alkyylillä, jossa on 1 - 4 hiiliatomia, tai alkoksilla, jossa on 1 - 4 hiiliatomia, tai monosubstituoituja 4-asemassa fenyyliarenkaassa pivaloyylillä; ja

R_3 on: 4-pivaloyylibentsoyyli;
tai:

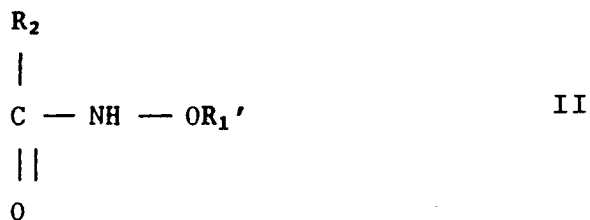
R_2 on: 4-pivaloyylifenyyli ja

R_3 on: alkyyli, jossa on 1 - 4 hiiliatomia; suoraketjuinen fenyylialkyyli, jossa on 7 - 11 hiiliatomia, joko valinnaisesti mono- tai riippumattomasti disubstituoitu fenyyliarenkaassa halogeenilla, jonka järjestysluku on 9-53, hydroksilla, alkyylillä, jossa on 1 - 4 hiiliatomia tai alkoksilla, jossa on 1 - 4 hiiliatomia, tai monosubstituoitu 4-asemassa fenyyliarenkaassa pivaloyylillä; alkyyliekarbonyyli, jossa on yhteensä 2 - 5 hiiliatomia; tai bentsoyyli, joka on valinnaisesti mono- tai riippumattomasti disubstituoitu halogeenilla, jonka järjestysluku on 9-53, hydroksilla, alkyylillä, jossa on 1 - 4 hiiliatomia, tai alkoksilla, jossa on 1 - 4 hiiliatomia;

vapaassa muodossaan tai sen suolan tai farmaseuttisesti hyväksyttävän ja fysiologisesti hydrolysoitavan esterin muodossa, tarkoituksenmukaisesti,

tunnetaan siitä, että

a) saatetaan yhdiste, jolla on kaava II



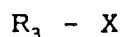
jossa

R_1' on kuten tässä patenttivaatimuksessa on esitetty R_1 :lle, mutta minkä tahansa hydroksialkyyli- tai hydroksi-

fenyyli­substituentin hydroksiryhmät ovat valinnaisesti suojatussa muodossa ja

R_2 on kuten tässä patenttivaatimuksessa on määritetty, reagoimaan yhdisteen kanssa, jolla on kaava III

5



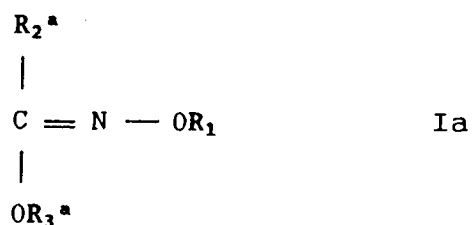
III

jossa

R_3 on kuten tässä patenttivaatimuksessa on määritetty ja
10 X on reaktiivinen ryhmä; tai

b) yhdisteen valmistamiseksi, jolla on kaava Ia

15



jossa

R_1 on kuten tässä patenttivaatimuksessa on määritetty;
20 R_2^a on 4-pivaloyylifenyyli; ja
 R_3^a on 4-pivaloyylibentsoyyli,
saatetaan yhdiste, jolla on kaava IVa

25



30

jossa R_2^a ja X ovat kuten tässä patenttivaatimuksessa on määritetty,

reagoimaan tertiäärin amiinin kanssa, jolla on kaava V



V

jossa R_4 , R_5 ja R_6 ovat riippumattomasti alempi alkyyli tai
aryyli ja
kaavan VI yhdisteen kanssa

5

 $H_2N - OR_1'$

VI

jossa R_1' on kuten tässä patenttivaatimuksessa on määri-
tetty,

10

ja missä esitetty, poistetaan minkä tahansa suojatun hyd-
roksialkyyli- tai hydroksifenyylibisubstituentin suojaus ja
otetaan talteen saatu kaavan I yhdiste vapaassa muodossaan
tai sen suolan tai farmaseuttisesti hyväksyttävän ja fy-
siologisesti hydrolysoitavan esterin muodossa, tarkoituk-
senmukaisesti.

15

2. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä kaavan
I yhdisteen, joka on 4-pivaloyylibentsoyyli-N-metoksi-4-
pivaloyylibentsimidaatti, valmistamiseksi, t u n n e t t u
siitä, että

20

a) saatetaan kaavan II yhdiste, jossa R_1' on metyyli
ja R_2 on 4-pivaloyylifenyyli, reagoimaan kaavan III yhdis-
teen kanssa, jossa R_3 on 4-pivaloyylibentsoyyli ja X on,
kuten patenttivaatimuksessa 1 on määritetty, tai

25

b) saatetaan kaavan IVa yhdiste, jossa R_2^a on 4-pi-
valoyylifenyyli ja X on kuten patenttivaatimuksessa 1 on
määritetty, reagoimaan kaavan V tertiaarisen amiinin kans-
sa, jossa R_4 , R_5 ja R_6 ovat kuten patenttivaatimuksessa 1 on
määritetty, ja kaavan VI yhdisteen kanssa, jossa R_1' on
metyyli.

30

3. Patenttivaatimuksen 2 mukainen menetelmä, t u n-
n e t t u siitä, että

a) saatetaan N-metoksi-4-pivaloyylibentsamidi rea-
goimaan 4-pivaloyylibentsoyylikloridin kanssa tai

b) saatetaan 4-pivaloyylibentsoyylikloridi reagoi-
maan trietyyliamiinin ja metoksiamiinin kanssa.

4. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että käytetään estettyä orgaanista emästä.

5 5. Patenttivaatimuksen 4 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että käytetään trietyyliamiinia.

10 6. Menetelmä farmaseuttisen koostumuksen valmistamiseksi, t u n n e t t u siitä, että sekoitetaan patenttivaatimuksessa 1 määritettyä kaavan I yhdistettä vapaassa muodossaan tai sen farmaseuttisesti hyväksyttävän suolan tai farmaseuttisesti hyväksyttävän ja fysiologisesti hydrolysoitavan esterin muodossa, tarkoituksenmukaisesti, yhdessä farmaseuttisesti hyväksyttävän kantoaineen tai laimentimen kanssa.