(19)

SUOMI - FINLAND

(FI)

PATENTTI- JA REKISTERIHALLITUS

PATENT- OCH REGISTERSTYRELSEN

FINNISH PATENT AND REGISTRATION OFFICE

(10) **FI 953898 A7**

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

(21) Patenttihakemus - Patentansökan - Patent application 953898

(51) Kansainvälinen patenttiluokitus - Internationell patentklassifikation - International patent classification
C07D209/42
C07D215/48
C07D217/26
C07D405/04
C07D487/06
C07C237/22
C07C217/84
C07C237/02
C07C271/22
A61K 31/40

(22) Tekemispäivä - Ingivningsdag - Filing date **18.08.1995**

(23) Saapumispäivä - Ankomstdag - Reception date **18.08.1995**

(41) Tullut julkiseksi - Blivit offentlig - Available to the public **20.02.1996**

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

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

19.08.1994 FR 9410165

(71) Hakija - Sökande - Applicant

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

(72) Keksijä - Uppfinnare - Inventor

1 • **Bras, Jean-Pierre,** France, RANSKA, (FR)
2 • **de Cointet, Paul,** France, RANSKA, (FR)
3 • **Despeyroux, Pierre,** France, RANSKA, (FR)
4 • **Frehel, Daniel,** France, RANSKA, (FR)
5 • **Gully, Danielle,** France, RANSKA, (FR)
6 • **Maffrand, Jean-Pierre,** France, RANSKA, (FR)
7 • **Bingnon, Eric,** France, RANSKA, (FR)

(74) Asiamies - Ombud - Agent

Kolster Oy Ab, Salmisaarenaukio 1, 00180 Helsinki

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

Glysiiniamidijohdannaisia, menetelmiä niiden valmistamiseksi ja niitä sisältäviä lääkeaineita

Glycinamidderivat, förfarande för framställning av dessa och läkemedel innehållande dessa

46

Glysiiniamidijohdannaisia, menetelmiä niiden valmistamiseksi ja niitä sisältäviä lääkkeitä

Tämä keksintö koskee glysiiniamidijohdannaisia, menetelmää niiden valmistamiseksi ja niitä sisältäviä lääkkeitä.

Tarkemmin sanottuna tämän keksinnön tavoitteena ovat kolekystokiniini- (CCK-) reseptorien uudet ei-peptidiagonistit.

CCK on peptidi, jota vasteessa ravinnonotolle erittyy perifeerisellä tasolla ja joka osallistuu monien ruuansulatusprosessien kontrollointiin (Crawley J.N. et al., Peptides, 1994, *15* (4), 731 - 735).

CCK identifioitiin myöhemmin aivoista ja se saattaa olla yleisin neuropeptidi, joka toimii aivotoimintojen neuromodulaattorina stimuloimalla CCK-B-tyyppisiä reseptoreja (Crawley J.N. et al., Peptides, 1994, *15* (4), 731 - 735). CCK on vuorovaikutuksessa keskushermostossa neuronaalisen transmission kanssa, jota välittää dopamiini (Crawley J.N. et al., ISIS Atlas of Sci., Pharmac., 1988, 84 - 90). Se liittyy myös mekanismeihin, jotka käsittävät asetyylikoliinin, gaba-(4-aminovoihapon), serotoniinin, opioidit, somatostatiinin tai aineen P, ja ionikanaviin.

Sen antaminen aiheuttaa fysiologisia muutoksia: riippuluomea, hypotermiaa, hyperglykemiaa tai katalepsiaa, ja muutoksia käyttäytymisessä: hypolokomotorisuutta, tutkivan käyttäytymisen vähenemistä, kivuntunnottomuutta, muutosta oppimiskyvyssä, muutosta seksuaalisessa käyttäytymisessä ja kylläisyydessä.

CCK toteuttaa biologisen aktiivisuutensa ainakin kahden tyyppisen reseptorin kautta: CCK-A-reseptorien kautta, jotka sijaitsevat pääasiassa periferiassa, ja CCK-B-reseptorien kautta, joita on läsnä oleellisesti aivokuoressa. Perifeerisen tyypisiä CCK-A-reseptoreja on myös läsnä tietyillä keskushermoston alueilla, joita ovat mm.

taka-alue (area postrema), solitaarisen alueen ydin ja interpedunkulaarinen ydin (Moran T.H. et al., Brain Research, 1986, *362*, 175 - 179; Hill D.R. et al., J. Neurosci., 1990, *10*, 1070 - 1081); joiden tyypeissä on kuitenkin eroja (Hill D.R. et al., J. Neurosci., 1990, *10*, 1070 - 1081; Mailleux P. et al., Neurosci. Lett., 1990, *117*, 243 - 247; Barrett R.W. et al., Mol. Pharmacol., 1989, *36*, 285 - 290; Mercer J.G. et al., Neurosci. Lett., 1992, *137*, 229 - 231; Moran T.H. et al., TIPS, 1991, *12*, 232 - 236).

Periferiassa CCK viivyttää CCK-A-reseptorien kautta (Moran T.H. et al., Brain Research, 1986, *362*, 175 - 179) mahalaukun tyhjentymistä, säätää suolien liikkuvuutta, stimuloi rakkuloiden supistumista, lisää sapen erittymistä ja kontrolloi haiman eritystä (McHugh P.R. et al., Fed. Proc., 1986, *45*, 1384 - 1390; Pendleton R.G. et al., J. Pharmacol. Exp. Ther., 1987, *241*, 110 - 116).

CCK:lla saattaa joissakin tapauksissa olla vaikutus valtimon paineeseen ja se saattaa vaikuttaa immuunijärjestelmiin.

CCK:n merkitystä kylläisyyssignaalissa tukee se seikka, että CCK:n plasman pitoisuudet, jotka riippuvat aterioiden koostumuksesta (suurista proteiini- tai lipidipitoisuuksista), ovat aterioiden jälkeen suuremmat kuin ennen aterioita havaitut (Izzo R.S. et al., Regul. Pept., 1984, 9, 21 - 34; Pfeiffer A. et al., Eur. J. Clin. Invest., 1993, *23*, 57 - 62; Lieverse R.J.). Huomattavan korkeita CCK-pitoisuuksia plasmassa on kuvattu anoreksia- ja/tai bulimiapotilailla (Philipp E. et al., Life Sc., 1991, *48*, 2442 - 2450; Geraciotti T.D. Jr. et al., N. Engl. J. Med., 1988, *319*, 683 - 688). Bulimiapotilaissa aterian indusoima CCK:n eritys on vähentynyt ja aivoselkäydinnesteen CCK-pitoisuudet ovat pienentyneet (Geraciotti T.D. Jr. et al., N. Engl. J. Med., 1988, *319*, 683 - 688.

Näiden todisteiden perusteella CCK:n avainroolista perifeerisessä kylläisyyssignaalissa CCK:n agonistien ja antagonistien käyttökelpoisuus lääkkeenä hoidettaessa tiettyjä ravintokäyttäytymisen häiriöitä, liikalihavuutta ja sokeritautia on kiistämätön. CCK-reseptorien agonistia voidaan myös käyttää terapeuttisina aineina hoidettaessa tunneperäisen, seksuaalisen ja muistikäyttäytymisen häiriöitä (Itoh S. et al., Drug. Develop. Res., 1990, *21*, 257 - 276), jakomielitautia, psykooseja (Crawley J.N. et al., ISIS Atlas of Sci., Pharmac., 1988, 84 - 90 ja Crawley J.N., TIPS, 1991, *12*, 232 - 265), Parkinsonin tautia, tardiivisia dyskinesioita ja erilaisia gastrointestinaalisen alueen häiriöitä (Drugs of the Future, 1992, *17*(3), 197 - 206).

CCK-reseptorin agonisteja on kuvattu kirjallisuudessa. Esimerkiksi tiettyjä tuotteita, joilla on tällaisia ominaisuuksia, on kuvattu EP-hakemusjulkaisuissa 0 383 690 ja WO 90/06 937.

Suurimmalla osalla tähän asti kuvatuista CCK-A-agonisteista on peptidiluonne. Siten FPL 14294:llä, joka on johdettu CCK-7:stä, tehokkaasta CCK-A-agonistista, joka on ei-selektiivinen CCK-B-reseptorien suhteen, on tehokas inhiboiva aktiivisuus ravinnon ottokykyyn rotissa ja koirissa nenän sisään antamisen jälkeen (Simmons R.D. et al., Pharmacol. Biochem. Behav., 1994, *47*(3), 701 - 708; Kaiser E.F. et al., FASEB, 1991, *5*, A864). Samalla tavalla on osoitettu, että A-71623, tetrapeptidi, joka on CCK-A-reseptorien selektiivinen agonisti, on tehokas anoreksiamalleissa 11 vuorokauden aikana ja aiheuttaa huomattavan vähenemisen painon lisäyksessä verrattuna kontrolliin jyrsijöissä ja cynomolgus-apinoissa (Asin K.E. et al., Pharmacol. Biochem. Behav., 1992, *42*, 699 - 704). Samalla tavalla A 71623:n rakenteellisilla analogeilla, jotka ovat erittäin tehokkaita ja selektiivisiä CCK-A-reseptorien suhteen, on tehokas anoreksigeeninen aktiivisuus rotissa

(Elliott R.L. et al., J. Med. Chem., 1994, 37, 309 - 313; Elliott R.L. et al., J. Med. Chem., 1994, 37, 1562 - 1568).

Patenttihakemuksessa WO 91/13 874 kuvataan ryhmä glysiiniamidijohdannaisia, joilla on affiniteetti CCK-reseptoreja kohtaan. Tarkemmin sanottuna nämä yhdisteet on kuvattu CCK-B/gastriinireseptorin selektiivisinä antagonisteina (XIIth Int. Symp. Med. Chem., Basle, 1992).

Nyt on yllättäen todettu, että ryhmällä glysiiniamidijohdannaisia on tehokas agonistiaktiivisuus CCK-A-reseptoreja kohtaan.

Tämän keksinnön mukaiset yhdisteet ovat muodostaneet kohteen systemaattisille tutkimuksille, joiden tarkoitus on ollut karakterisoida:

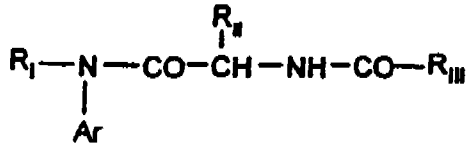
niiden mahdollisuudet [^{125}I]-CCK:n korvauksessa sen sitoutumiskohdista, joita on rotan haimamembraaneissa (CCK-A-reseptori), tai 3T3-soluista, jotka ilmentävät ihmisen rekombinantti-CCK-A-reseptoria,

niiden selektiivisyys CCK-B-reseptorin suhteen, jota on marsun kuorimembraaneissa, jolloin yhdisteet ovat selektiivisiä tai ei-selektiivisiä CCK-A-reseptorien ligandeja,

niiden agonistiominaisuus CCK-A-reseptoreja kohtaan tutkimalla niiden kyky indusoida amylaasin in vitro -eritystä rotan haimasoluista tai aiheuttaa sappirakon tyhjentyminen in vivo hiirissä tai edelleen in vivo estää mahalaukun tyhjentyminen hiirissä,

niiden vaikutus rottien ravinnonkulutukseen.

Siten tämä keksintö koskee yhdisteet, joilla on kaava:



(I)

jossa

R_I on C_{3-8}-alkyyli; aryylialkyyli -Alk-Ar_1, jossa Alk on alkyleeni, joka sisältää 1 - 4 hiiliatomia, ja Ar_1 on fenyyliryhmä tai heterosykli, joka on mahdollisesti substituoitu halogeenilla, C_{1-3}-alkyylillä, C_{1-3}-alkoksilla, trifluorimetyylillä tai hydroksyylillä; sykloalkyylialkyyli, jossa alkyyli on C_{1-4} ja sykloalkyyli on C_{3-10}; C_{3-10}-sykloalkyyli, joka on mahdollisesti substituoitu hydroksyylillä, C_{1-3}-alkoksilla tai C_{1-3}-alkyylillä, jolloin mainitun alkyylin on mahdollista olla samassa hiiliatomissa substituenttina kaksi kertaa; alkoksialkyyli, jossa alkoksi on C_{1-4} ja alkyyli on C_{2-5}; tai ryhmä (AB)N-CO-$(CH_2)_r$-, jossa A on C_{1-3}-alkyyli, B on C_{1-3}-alkyyli tai fenyyli, tai muuten A ja B muodostavat typpiatomin kanssa, johon ne ovat sitoutuneet, heterosyklin, joka on valittu ryhmästä, jonka muodostavat pyrrolidiini, piperidiini ja morfoliini, ja R on 1, 2 tai 3;

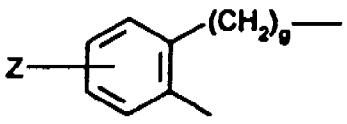
R_{II} on vety; C_{1-6}-alkyyli; C_{1-5}-hydroksialkyyli; ryhmä -$(CH_2)_m$-COR_2, jossa m on kokonaisluku 1 - 3 ja R_2 on hydroksyyli, C_{1-4}-alkoksiryhmä, bentsyylioksiryhmä tai ryhmä -NR_3R_4, jossa R_3 tai R_4 on toisesta riippumatta vety, C_{1-4}-alkyyli tai ne muodostavat typpiatomin kanssa, johon ne ovat sitoutuneet, heterosyklin, joka on valittu ryhmästä, jonka muodostavat pyrrolidiini, piperidiini ja morfoliini; aralkyyliryhmä -$(CH_2)_n$-Ar_2, jossa n on 0 tai se on kokonaisluku 1 - 4 ja Ar_2 on fenyyli tai heterosykli, joka on mahdollisesti substituoitu halogeenilla, C_{1-3}-alkyylillä, C_{1-3}-alkoksilla, trifluorimetyylillä, hydroksyylillä tai bentsyylioksilla; sykloalkyylialkyyli, jossa alkyyli on C_{1-4} ja sykloalkyyli on C_{3-10}; C_{1-4}-aminoalkyyli; ryhmä R-CO-NH-$(CH_2)_x$-, jossa x on kokonaisluku 1 - 4 ja R on C_{1-4}-alkyyli, fenyyli, bentsyyli, 2-fenyylietenyyli tai bentsyylioksi, jolloin aromaattiset renkaat on mahdollisesti substituoitu halogeenilla, C_{1-3}-alkyylillä, C_{1-3}-alkoksilla, trifluorimetyylillä, hydroksyylillä tai sulfo- tai karboksyyliryhmällä; guanidino-C_{1-4}-alkyyli; imidatsolyyli-C_{1-3}-alkyyli; al-

kyylitioalkyyli, jossa alkyylit ovat C_{1-3}; aralkyylitioalkyyli, jossa aryyliosa on mahdollisesti heterosyklinen ja alkyyliosat ovat C_{1-3}, jolloin aryyli on mahdollisesti substituoitu halogeenilla, C_{1-3}-alkyylillä, C_{1-3}-alkoksilla, trifluorimetyylillä tai hydroksyylillä; bentsyylioksialkyyli, jossa alkyyli on C_{1-3} ja fenyyli on mahdollisesti substituoitu halogeenilla, hydroksyylillä, C_{1-3}-alkoksilla, C_{1-3}-alkyylillä, trifluorimetyylillä, nitriilillä tai nitrolla;

R_{III} on naftyyliryhmä; kinolyyliryhmä; isokinolyyliryhmä; indolyyliryhmä, joka on substituoimaton, sen hiili on substituoitu tai sen typpi on substituoitu C_{1-4}-alkyylikarbonyyliryhmällä, ryhmällä $-(CH_2)_p-COR_5$, jolloin p on kokonaisluku 0 - 4 ja R_5 on OR'_5 tai $NR'_5R''_5$, jolloin R'_5 ja R''_5, jotka voivat olla samanlaisia tai erilaisia, merkitsevät vetyä tai C_{1-4}-alkyyliä tai muuten R'_5 ja R''_5 muodostavat yhdessä typpiatomin kanssa, johon ne ovat sitoutuneet, piperidiinin, C_{1-4}-hydroksialkyylillä, C_{2-6}-alkoksialkyylillä, C_{2-4}-syaanialkyylillä, tetrahydropyranyylillä, adamantyyliaminokarbonyyli-C_{1-4}-alkyylillä tai ketjulla $-(CH_2)_q-$, jossa q on kokonaisluku 2 - 4 ja jonka hiilistä yksi on substituenttina indoliryhmän fenyylirenkaassa, jolloin muodostuu rengas;

Ar on 2-metoksi-3-pyridyyli-, 4-metoksi-5-pyrimidinyyli- tai 2-metoksifenyyliryhmä, joka sisältää ainakin kaksi muuta substituenttia, jotka on valittu ryhmästä, jonka muodostavat C_{1-3}-alkyyli, C_{1-3}-alkoksi, halogeeniatomi ja trifluorimetyyli; tai Ar on naftyyliryhmä;

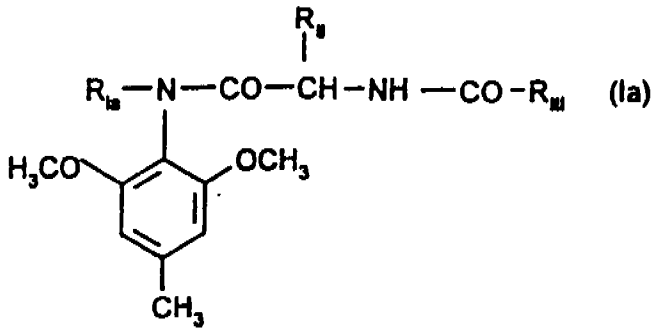
tai muuten R_I ja R_{II} muodostavat yhdessä ryhmän



jossa g on 0, 1 tai 2 ja Z on C_{1-4}-alkyyli, C_{1-3}-alkoksi tai halogeeni;

tai mahdollisesti jotakin niiden suoloista.

Eräs edullinen ryhmä tuotteita kuvataan seuraavalla kaavalla:



(Ia)

jossa R_{II} ja R_{III} ovat edellä kaavalle (I) määritellyt ja R_{Ia} on C_{5-8}-alkyyli; aryylialkyyli -Alk-Ar_1, jossa Alk on alkyleeni, joka sisältää 1 - 4 hiiliatomia, ja Ar_1 on fenyyliryhmä tai heterosykli, joka on mahdollisesti substituoitu halogeenilla, C_{1-3}-alkyylillä, C_{1-3}-alkoksilla, trifluorimetyylillä tai hydroksyylillä; sykloalkyylialkyyli, jossa alkyyli on C_{1-4} ja sykloalkyyli on C_{3-10}; C_{3-10}-sykloalkyyli, joka on mahdollisesti substituoitu C_{1-3}-alkoksilla, hydroksyylillä tai C_{1-3}-alkyylillä, jolloin mainitun alkyylin on mahdollista olla samassa hiiliatomissa substituenttina kaksi kertaa; alkoksialkyyli, jossa alkoksi on C_{1-4} ja alkyyli on C_{2-5}; tai ryhmä (AB)N-CO-$(CH_2)_r$-, jossa A on C_{1-3}-alkyyli, B on C_{1-3}-alkyyli tai fenyyli, tai muuten A ja B muodostavat typpiatomin kanssa, johon ne ovat sitoutuneet, heterosyklin, joka on valittu ryhmästä, jonka muodostavat pyrrolidiini, piperidiini ja morfoliini, ja r on 1, 2 tai 3, tai mahdollisesti jokin niiden suoloista.

Näiden yhdisteiden additiosuolat ovat suoloja, jotka on saatu, mikäli se on tarkoituksenmukaista, epäorgaanisten tai orgaanisten happojen ja emästen kanssa; ei-toksiset farmaseuttisesti hyväksyttävät suolat ovat edullisia, mutta muut suolat, joita voidaan käyttää kaavan (I) mukaisten yhdisteiden erottamiseen ja puhdistukseen, kuuluvat myös keksinnön piiriin.

Edellisissä ja seuraavissa määritelmissä alkyyliradikaalit ovat haarautumattomia tai haarautuneita.

Kun Ar_1 tai Ar_2 on heterosykli, tämä heterosykli on edullisesti valittu ryhmästä, jonka muodostavat pyridiini, pyrimidiini, pyratsiini ja pyridatsiini.

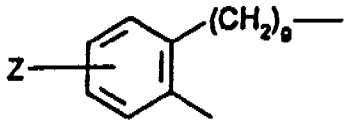
Kun R_{II} on aralkyylitioalkyyli, aryyliryhmä on edullisesti valittu ryhmästä, jonka muodostavat fenyyli, pyridiini, pyrimidiini, pyratsiini ja pyridatsiini.

Kaavassa (I) halogeeniatomit ovat edullisesti kloori-, bromi- tai fluoriatomeja.

Kaavan (I) mukaisilla yhdisteillä, jotka sisältävät yhden tai useita asymmetrisiä keskuksia, on isomeerisiä muotoja. Näiden yhdisteiden raseemit ja enantiomeerit tai stereoisomeerit muodostavat myös osan keksintöä.

Kun substituentti R_{II} on muu kuin vety, enantiomeerit, joissa hiili, jossa on R_{II}, on R-konfiguraatiossa, ovat edullisia.

Kun R_I ja R_{II} muodostavat yhdessä ryhmän



jossa Z ja g ovat kaavalle (I) määritellyt, enantiomeerit, joissa hiili, jossa R_{II} on, on S-konfiguraatiossa, ovat edullisia.

Ryhmän yhdisteitä, joilla on parempi agonistiaktiivisuus CCK-A-reseptoreja kohtaan, muodostavat yhdisteet, joissa R_I on C_{3-8}-alkyyli, vielä parempia ovat yhdisteet, joissa R_I on C_{4-8}-alkyyli, ja edullisen ryhmän muodostavat yhdisteet, joissa R_I on C_{5-8}-alkyyli, ja erityisen edullisen ryhmän muodostavat yhdisteet, joissa R_I on C_{5-7}-sykloalkyyli.

Kaavan (I) mukaiset yhdisteet, joissa Ar on naftyyliryhmä ja R_I ja R_{Ia} ovat edellä määritellyt, muodostavat toisen edullisten yhdisteiden ryhmän.

Kaavan (I) mukaiset yhdisteet, joissa Ar on 2-metoksifenyyliradikaali, joka on substituoitu ainakin kahdella substituentilla, jotka on valittu ryhmästä, jonka muodostavat C_{1-4}-alkyyli, C_{1-3}-alkoksi, halogeeniatomi ja trifluorimetyyliryhmä, ovat edullisia yhdisteitä.

Kaavan (I) mukaiset yhdisteet, joissa Ar on 2-metoksifenyyliradikaali, jonka aromaattinen rengas on substituoitu metyylillä ja toisella metoksilla, ovat hyvin edullisia yhdisteitä.

Kaavan (I) mukaiset yhdisteet, joissa R_{III} on 2-indolyyli, jonka N voi olla substituoitu tai substituoimaton, ovat erityisen edullisia.

Kaavan (I) mukaiset yhdisteet, joissa R_I on C_5-alkyyli tai C_6-sykloalkyyli, R_{II} on bentsyylioksialkyyli tai sykloalkyylialkyyli, R_{III} on substituoitu 2-indolyyli ja Ar on 2,6-dimetoksi-4-metyylifenyyli, ovat erityisemmin edullisia.

Seuraavat yhdisteet ovat vielä erityisemmin edullisia:

Esimerkki 3: (R)-N-[1-[(2,6-dimetoksi-4-metyylifenyyli)pentyylikarbamoyyli]etyyli]-1H-indoli-2-karboksiamidi.

Esimerkki 6: 3-[2-[[(sykloheksyylimetyyli)-(2,6-dimetoksi-4-metyylifenyyli)karbamoyyli]metyylikarbamoyyli]-indol-1-yyli]propionihappo.

Esimerkki 8: N-{[(2,6-dimetoksi-4-metyylifenyyli)-pentyylikarbamoyyli]metyylikarbamoyyli}-1H-indoli-2-karboksiamidi.

Esimerkki 9: Metyyli-{2-[[(2,6-dimetoksi-4-metyylifenyyli)pentyylikarbamoyyli]metyylikarbamoyyli]-indol-1-yyli}asetaatti.

Esimerkki 10: {2-[[(2,6-dimetoksi-4-metyylifenyyli)pentyylikarbamoyyli]metyylikarbamoyyli]-indol-1-yyli}-etikkahappo.

Esimerkki 13: (R)-[2-{1-[(2,6-dimetoksi-4-metyylifenyyli)pentyylikarbamoyyli]etyylikarbamoyyli}-indol-1-yyli]etikkahappo.

Esimerkki 16: (R)-4-{(2,6-dimetoksi-4-metyylifenyyli)pentyylikarbamoyyli}-4-[(1H-indoli-2-karbonyyli)amino]voihappo.

Esimerkki 19: (R)-N-{1-[(2,6-dimetoksi-4-metyylifenyyli)pentyylikarbamoyyli]-2-(4-hydroksifenyyli)etyyli}-1H-indoli-2-karboksiamidi.

Esimerkki 28: (R)-4-[(1-karboksimetyyli-1H-indoli-2-karbonyyli)amino]-4-[(2,6-dimetoksi-4-metyylifenyyli)-pentyylikarbamoyyli]voihappo.

Esimerkki 30: (R)-{2-[{1-{(2,6-dimetoksi-4-metyylifenyyli)pentyylikarbamoyyli}-2-fenyylietyyli}karbamoyyli]-indol-1-yyli}etikkahappo.

Esimerkki 31: (R)-[2-{[1-{(2,6-dimetoksi-4-metyylifenyyli)pentyylikarbamoyyli}-2-(4-hydroksifenyyli)etyyli]-karbamoyyli}indol-1-yyli]etikkahappo.

Esimerkki 32: (R)-[2-{[2-(karbamoyyli)-1-{(2,6-dimetoksi-4-metyylifenyyli)pentyylikarbamoyyli}etyyli]karbamoyyli}indol-1-yyli]etikkahappo.

Esimerkki 33: (R)-[2-{[3-(karbamoyyli)-1-{(2,6-dimetoksi-4-metyylifenyyli)pentyylikarbamoyyli}propyyli]karbamoyyli}-indol-1-yyli]etikkahappo.

Esimerkki 44: Natrium-(R)-[2-{[1-{(2,6-dimetoksi-4-metyylifenyyli)pentyylikarbamoyyli}-2-(bentsyylioksi)etyyli]karbamoyyli}-indol-1-yyli]asetaatti.

Esimerkki 51: Natrium-(R)-{2-[{1-[(2,6-dimetoksi-4-metyylifenyyli)pentyylikarbamoyyli]-2-(sykloheksyyli)etyyli}karbamoyyli]-indol-1-yyli}asetaatti.

Esimerkki 81: (R)-{2-[{1-[(2,6-dimetoksi-4-metyylifenyyli)pentyylikarbamoyyli]-2-(bentsyylitio)etyyli}karbamoyyli]-indol-1-yyli}etikkahappo.

Esimerkki 82: (R)-{2-[{1-[(2,6-dimetoksi-4-metyylifenyyli)pentyylikarbamoyyli]-3-(fenyyli)propyyli}karbamoyyli]-indol-1-yyli}etikkahappo.

Esimerkki 85: [2-{[(6-kloori-2,4-dimetoksi-5-metyylifenyyli)pentyylikarbamoyyli]metyylikarbamoyyli}-indol-1-yyli]etikkahappo.

Esimerkki 94: Natrium-[2-{[(5-kloori-2-metoksi-4-metyylifenyyli)pentyylikarbamoyyli]metyylikarbamoyyli}-indol-1-yyli]asetaatti.

Esimerkki 103: [2-{[(2,5-dimetoksi-4-metyylifenyyli)pentyylikarbamoyyli]metyylikarbamoyyli}-indol-1-yyli]-etikkahappo.

Esimerkki 109: N-{[(isopentyyli)-(2,4,6-trimetoksifenyyli)karbamoyyli]metyyli}-1H-indoli-2-karboksiamidi.

Esimerkki 112: Natrium-[2-{[(bentsyyli)-(2,6-dimetoksi-4-metyylifenyyli)karbamoyyli]metyylikarbamoyyli}-indol-1-yyli]asetaatti.

Esimerkki 118: [2-{[(sykloheksyylimetyyli)-(2,6-dimetoksi-4-metyylifenyyli)karbamoyyli]metyylikarbamoyyli}-indol-1-yyli]etikkahappo.

Esimerkki 126: N-{[(2,6-dimetoksi-4-metyylifenyyli)pentyylikarbamoyyli]metyyli}-2-naftaleenikarboksiamidi.

Esimerkki 127: N-{[(2,6-dimetoksi-4-metyylifenyyli)pentyylikarbamoyyli]metyyli}-3-kinoliinikarboksiamidi.

Esimerkki 137: 8-{[(2,6-dimetoksi-4-metyylifenyyli)-(3-metoksipropyyli)karbamoyyli]metyylikarbamoyyli}-5,6-dihydro-4H-pyrrolo[3,2,1-ij]kinoliini.

Esimerkki 138: Metyyli-{2-[[(1-naftyyli)pentyylikarbamoyyli]metyylikarbamoyyli]-indol-1-yyli}asetaatti.

Esimerkki 139: {2-[[(1-naftyyli)pentyylikarbamoyyli]metyylikarbamoyyli]-indol-1-yyli}etikkahappo.

Esimerkki 141: (R)-[2-{1-[{N-(2,6-dimetoksi-4-metyylifenyyli)-N-sykloheksyyli}karbamoyyli]etyylikarbamoyyli}-indol-1-yyli]etikkahappo.

Esimerkki 155: (R)-[2-{[1-{[N-(2,6-dimetoksi-4-metyylifenyyli)-N-sykloheksyyli]karbamoyyli}-2-(bentsyylioksi)etyyli]karbamoyyli}-indol-1-yyli]etikkahappo.

Esimerkki 168: (R)-[2-{[1-{[N-(2,6-dimetoksi-4-metyylifenyyli)-N-sykloheksyyli]karbamoyyli}-2-(sykloheksyyli)etyyli]karbamoyyli}-indol-1-yyli]etikkahappo.

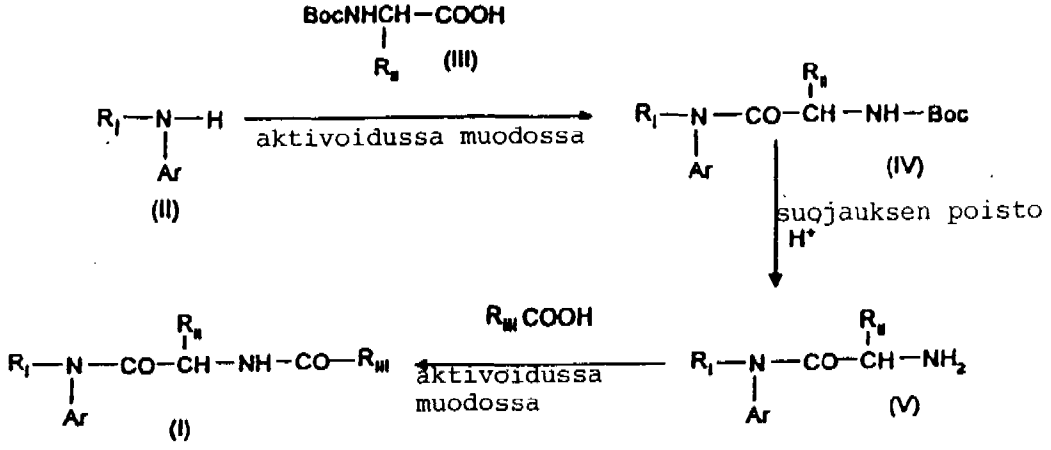
Esimerkki 171: (R)-[2-{[1-{[N-(2,6-dimetoksi-4-metyylifenyyli)-N-sykloheksyylimetyyli]karbamoyyli}-2-(sykloheksyyli)etyyli]karbamoyyli}-indol-1-yyli]etikkahappo.

Esimerkki 172: (R)-[2-[{1-[(2,6-dimetoksi-4-metyylifenyyli)butyylikarbamoyyli]-2-(bentsyylioksi)etyyli}karbamoyyli]-indol-1-yyli}etikkahappo.

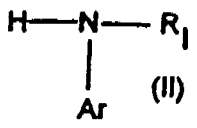
Esimerkki 192: (R)-{2-[N-{1-[(2,6-dimetoksi-4-metyylifenyyli)pentyylikarbamoyyli]-5-(kinnamoyyliamino)pentyyli}karbamoyyli]-indol-1-yyli}etikkahappo.

Keksinnön mukaiset yhdisteet valmistetaan seuraavan reaktiokaavion mukaisesti:

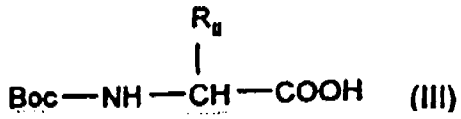
Kaavio 1



Toisen aspektinsa mukaisesti tämä keksintö koskee menetelmää kaavan (I) mukaisten yhdisteiden valmistamiseksi, jolle menetelmälle on tunnusomaista, että amiinia, jolla on kaava:

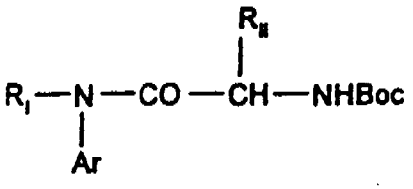


jossa Ar ja R_I ovat edellä määritellyt, käsitellään N-suojatulla aminohapolla, jolla on kaava:



(III)

jossa R_{II} on kaavalle (I) määritelty ja jossa, mikäli se on tarkoituksenmukaista, R_{II}:n reaktiiviset ryhmät on suojattu, jolloin saadaan yhdiste, jolla on kaava:



(IV)

jossa R_I, Ar ja R_{II} ovat edellä määritellyt, jolloin saadaan keksinnön mukainen yhdiste (I) tai jokin sen suoloista.

Kaavojen (II) mukaiset lähtöaineyhdisteet ovat joko kaupallisesti saatavissa tai ne valmistetaan tunnettujen menetelmien mukaisesti, esimerkiksi:

2,6-dimetoksi-4-metyylianiliini julkaisussa Mori S. et al., Tet. Lett., 1984, 25, 429 kuvatun menetelmän sovellutuksen mukaisesti;

2,4-dimetoksi-5-metyylianiliini julkaisun Sargent M.V., J. Chem. Soc. Perkins Trans I, 1982, 1095 mukaisesti;

2,4,6-trimetoksianiliini EP-hakemusjulkaisun 088 849 mukaisesti;

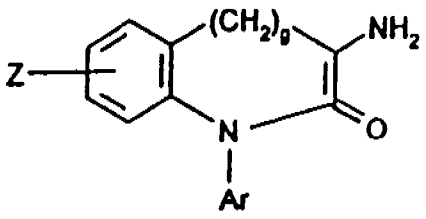
2,5-dimetoksi-4-metyylianiliini julkaisun Shaikh Y.A., J. Heterocyclic Chem., 1977, 14, 1049 mukaisesti;

2,6-dimetoksi-4-trifluorimetyylianiliinijulkaisussa Mori S. et al., Tet. Lett., 1984, 25, 429 kuvatun menetelmän sovellutuksen mukaisesti 1,5-dimetoksi-3-trifluorimetyylibentseenistä, joka on valmistettu julkaisun Robertson A. et al., J. Chem. Soc., 1951, 2013 mukaisesti;

4-kloori-2,6-dimetoksianiliini julkaisun Hodgson H. et al., J. Chem. Soc., 1934, 1433 mukaisesti;

1-amino-2,6-dimetoksi-4-metyylipyrimidiini julkaisun Urban R. et al., Holv. Chim. Acta, 1958, 41, 1806 mukaisesti;

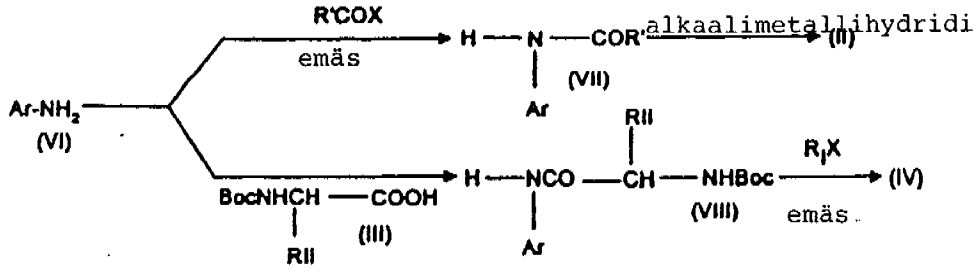
yhdiste, jolla on kaava:



EP-hakemusjulkaisussa 0 572 235 mukaisesti.

Kun R_I on muu kuin sykloalkyyli, kaavan (II) mukaiset aniliinit tai kaavan (IV) mukaiset yhdisteet, joissa Ar on kaavalle (I) määritelty, voidaan valmistaa tunnetuilla menetelmillä seuraavan kaavion 2 mukaisesti:

Kaavio 2

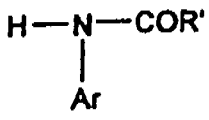


joko asyloimalla yhdiste, jolla on kaava:

$$Ar\text{-}NH_2 \qquad (VI)$$

jossa Ar on kaavalle (I) määritelty, happohalogenidilla, jolla on kaava R'-CO-X, jossa X on kloori- tai bromiatomi ja R' on sellainen, että R'-CH_2- on R_I, kuten kaavalle (I) on määritelty, tai yhdellä sen aktivoiduista estereistä niin, että läsnä orgaaninen emäs, kuten trietyyliamiini

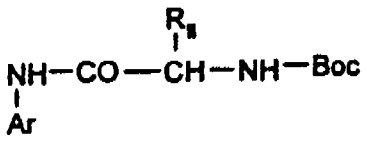
tai N-etyylimorfoliini, orgaanisissa liuottimissa, kuten dietyylieetterissä, dikloorimetaanissa, kloroformissa, dimetyyliformamidissa tai tetrahydrofuraanissa, jolloin saadaan yhdiste, jolla on kaava:



(VII)

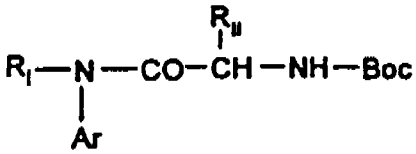
jossa R' ja Ar ovat edellä määritellyt, jolloin se seuraavaksi pelkistetään alkalimetallihydridillä, kuten litiumalumiinihydridillä, inertissä orgaanisessa liuottimessa, kuten dietyyli- tai di-isopropyylieetterissä tai tetrahydrofuraanissa, jolloin saadaan yhdiste, jolla on kaava (II),

tai suorittamalla kytkentäreaktio yhdisteelle (VI) N-suojatun aminohapon kanssa, joka on aktivoitu etukäteen ja jolla on kaava (III), jolloin saadaan yhdiste, jolla on kaava:



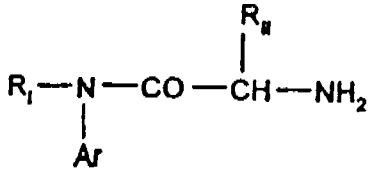
(VIII)

jossa R_{II} ja Ar ovat kaavalle (I) määritellyt, ja joka sitten N-alkyloidaan, kun on muodostettu anioni vahvan emäksen kanssa, jolloin saadaan yhdiste, jolla on kaava:



(IV)

jossa R_I, R_{II} ja Ar ovat kaavalle (I) määritellyt, ja sitten tätä yhdistettä käsitellään vedettömällä happamalla väliaineella, jolloin saadaan suolamuodossa yhdiste (V), jolla on kaava:

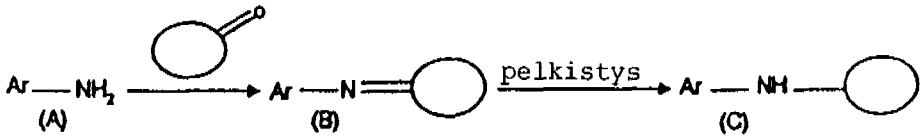


(V)

joka sitten asyloidaan kaavan $R_{III}COOH$ mukaisella hapolla, joka on aktivoitu etukäteen, jolloin saadaan keksinnön mukainen yhdiste (I) tai jokin sen mahdollisista suoloista.

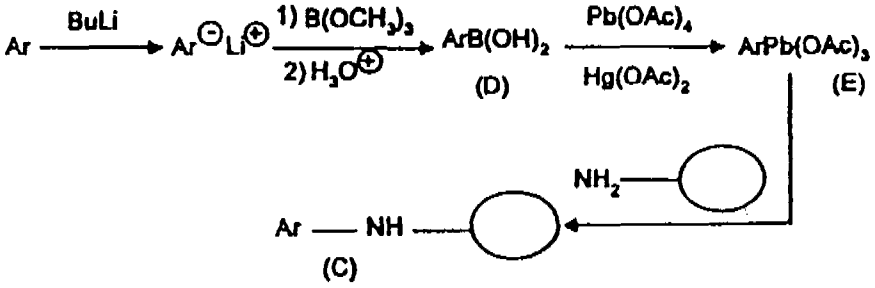
Kun R_I on sykloalkyyli, kaavan (II) mukaiset aniliinit ovat uusia ja ne voidaan valmistaa toisista riippumatta jonkin jäljempänä esitetyistä kaavioista 3, 4 ja 5 mukaisesti.

Kaavio 3



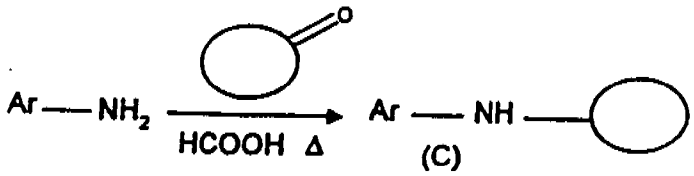
Aniliinin (A) kytkentäreaktio, jossa kaavassa Ar on kaavalle (I) määritelty, sykloalkanonin kanssa johtaa Schiffin emäkseen (B), joka sitten pelkistetään tavallisten olosuhteiden mukaisesti, esimerkiksi saattamalla reagoimaan natriumboorihydridin kanssa etanolissa tai saattamalla reagoimaan muurahaishapon kanssa refluksoiden.

Kaavio 4



Tämä synteesi on julkaisussa J.T. Pinkey et al., J. Chem. Soc. Perkin Trans I, 1990, 715 yhdisteiden (D) ja (E) valmistukselle kuvatun menetelmän ja julkaisussa D.H.R. Barton et al., Tet. Lett., 1987, *28*(27), 3111 kuvatun menetelmän sovellutus.

Kaavio 5



Käytettävät aminohapot aktivoidaan peptidikemiassa tavallisesti käytetyillä kytkentäreagensseilla, esimerkiksi kun kyseessä ovat raseemiset aminohapot tai aminohapot, joissa ei ole asymmetristä keskusta: BOP/NEt_3:lla, BOP-Cl/NEt_3:lla, DCC/HOBT/NEt_3:lla tai seka-anhydridillä ClCOOiBu:n kanssa trietyyliamiinin läsnäollessa, ja kun kyseessä ovat aminohappojen R- tai S-enantiomeerit, BOP/N-etyylimorfoliinin tai Boc_2O/pyridiinin läsnäollessa.

Yhdisteiden (VIII) anionit muodostetaan vahvoilla emäksillä, kuten esimerkiksi natriumhydridillä tai kalium-tert-butoksidilla, aproottisessa vedettömässä liuottimessa, kuten tetrahydrofuraanissa.

Yhdisteet (V) saadaan asetanilideista (IV) vedettömässä happamassa väliaineessa, kuten esimerkiksi trifluorietikkahappo dikloorimetaanissa tai kaasumainen vetykloridihappo etyyliasetaattiliuoksessa.

Sen jälkeen yhdisteet (V) eristetään esimerkiksi vetykloridi- tai trifluoriasetaattimuodossa.

Yhdisteet (I) saadaan peptidikytkennälle tavanomaisilla menetelmillä yhdisteillä (V) ja hapoilla $R_{III}COOH$, jotka on aktivoitu etukäteen happohalogenidin muodossa, seka-anhydridin muodossa, esimerkiksi ClCOOiBu:n kanssa, tai aktivoidun esterin muodossa BOP/NEt_3:n, BOP/N-

etyylimorfoliinin, BOP-Cl/NEt_3:n DCC/HOBT/NEt_3:n, Boc_2O/pyridiinin kanssa, alan ammattimiehen hyvin tuntemien menetelmien mukaisesti.

Kaavan (I) mukaisten yhdisteiden mahdolliset suolat orgaanisten tai epäorgaanisten happojen tai emästen kanssa valmistetaan tavalliseen tapaan lisäämällä happo tai emäs kaavan (I) mukaisen yhdisteen liuokseen.

Suola erotetaan sen liukoisuusominaisuuksien mukaan liuottimen haihduttamisen tai ei-liuottimen lisäämisen jälkeen.

Kaavan (V) mukaiset yhdisteet, joissa R_I, Ar ja R_{II} ovat edellä kaavalle (I) määritellyt, ovat uusia ja muodostavat tämän keksinnön yhden tavoitteen.

Keksinnön toisena tavoitteena vielä erään sen aspektin mukaisesti ovat farmaseuttiset koostumukset, jotka sisältävät edellä mainittuja yhdisteitä (I).

Yleisemmin sanottuna kaavan (I) mukaiset yhdisteet ovat muodostaneet CCK-reseptoreihin liittyvien in vitro -sitoutumistutkimusten kohteen.

Tutkimus yhdisteiden agonistivaikutuksesta amylaasin erityksen toteutettiin seuraavasti. Haiman rauhasrakkulat saadaan rotan haiman entsymaattisella digestoinnilla (kollagenaasi), kun rottaa on pidetty paastolla 18 tuntia. Eriä (485 µl) inkuboidaan 37 °C:ssa 30 minuuttia niin, että läsnä on suurenevat pitoisuudet agonistia, julkaisun Jensen et al., J. Biol. Chem., 1982, *257* (10), 5554 mukaisesti. Inkubointi pysäytetään sentrifugoimalla 15 sekuntia. Supernatantti varastoidaan jäähauteeseen amylaasitason mittaamiseksi julkaisun Ceska et al., Clin. Chim. Acta., 1969, *26*, 437 (reagenssi Phadebas^R: amylaasikoe, jota myy Pharmacia Diagnostic) tekniikan mukaisesti. Tutkittavat yhdisteet liuotetaan dimetyylisulfoksidiin ja sitten inkubointipuskuriin.

Kaavan (I) mukaiset yhdisteet toimivat CCK-A-reseptorien agonisteina EC_{50}-arvoilla (tehokas pitoisuus,

joka indusoi 50 % amylaasierityksestä verrattuna CCK:n läsnäollessa saatuun maksimivaikutukseen), jotka ovat noin 10^{-7} - 10^{-9} M.

Tutkimus yhdisteiden agonistivaikutuksesta sappirakon supistumiseen toteutettiin seuraavasti. Naaraspuolisten sveitsiläisten albiino-CD1-hiirten (20 - 25 g) annetaan olla ilman kiinteää ravintoa 24 tuntia. Koepäivänä annetaan oraalisesti tuotteita (suspensiona 1-%:isessa karboksimetyyliselluloosa- tai 0,6-%:isessa metyyliselluloosaliuoksessa) tai vastaavaa vehikkeliä. Hiiret tapetaan saattamalla niskat sijoiltaan yksi tunti tuotteiden antamisen jälkeen ja sappirakot poistetaan ja punnitaan. Tulokset on ilmaistu yksikössä mg/kg kehon painosta (Europ. J. Pharmacol., 1993, *232*, 13 - 19).

Kaavan (I) mukaiset yhdisteet supistavat sappirakon täydellisesti, kuten itse CCK, ja sen vuoksi toimivat CCK-A-reseptorien agonisteina. Joillakin niistä on ED_{50}-arvot (tehokas annos, joka aiheuttaa rakkojen painon 50-%:isen pienenemisen CCK:lla havaittuna), jotka ovat alle 3 mg/kg oraalisesti.

Tutkimus yhdisteiden agonistitehokkuudesta mahalaukun tyhjentymiseen toteutettiin seuraavasti. Naaraspuolisten sveitsiläisten albiino-CD1-hiirten (20 - 25 g) annetaan olla ilman kiinteää ravintoa 18 tuntia. Koepäivänä annetaan vatsakalvonsisäisesti tuotteita (suspensiona 1-%:isessa karboksimetyyliselluloosa- tai 0,6-%:isessa metyyliselluloosaliuoksessa) tai vastaavaa vehikkeliä 30 minuuttia ennen puuhiiliaterian antamista (0,3 ml hiirtä kohti 10-%:isen puuhiilijauheen, 5-%:isen arabikumin ja 1-%:isen karboksimetyyliselluloosan suspensiota vedessä). Hiiret tapetaan 5 minuuttia myöhemmin saattamalla niskat sijoiltaan ja mahalaukun tyhjentyminen määritellään puuhiilen läsnäolona suolessa mahanportin sulkijan takana (Europ. J. Pharmacol., 1993, *232*, 13 - 19).

Kaavan (I) mukaiset yhdisteet estävät mahalaukun tyhjentymisen täydellisesti, kuten itse CCK, ja sen vuoksi toimivat CCK-reseptorien agonisteina. Joillakin niistä on ED_{50}-arvot (tehokas annos, joka indusoi 50 % CCK:n vaikutuksesta) jotka ovat alle 1 mg/kg vatsakalvonsisäisesti.

Tutkimus yhdisteiden CCK-agonistivaikutuksesta ravinnon kulutukseen toteutettiin seuraavasti. Koiraspuoliset Sprague Dawley -rotat (Charles River, Ranska) (200 - 240 g) eristetään 10 vuorokautta ennen koetta ja niitä pidetään kunakin päivänä peräkkäin 18 tuntia paastolla ja 6 tuntia ruokinnassa: ravintoa on saatavissa 1 000 tuntia - 1 600 tuntia ja vettä on saatavissa vapaasti. Koepäivänä annetaan vatsakalvonsisäisesti tuotteita (suspensiona 0,6-%:isessa metyyliselluloosaliuoksessa) tai vehikkeliä.

30 minuuttia käsittelyn jälkeen (10 tuntia) häkkiin viedään tunnettu määrä ravintoa: ravinnon kulutus mitataan 1 tunti ja 3 tuntia myöhemmin.

Kaavan (I) mukaiset yhdisteet vähentävät ravinnon kulutusta ja sen vuoksi toimivat CCK-A-reseptorien agonisteina (Gibbs J. et al., J. Comp. Physiol. Psychol., 1973, *84*, 488 - 495).

Jotkut niistä ovat aktiivisia oraalisella annoksella 3 mg/kg, jolla annoksella ne vähentävät ravinnon kulutusta 30 - 40 %:lla kontrollieläimiin verrattuna.

Siten kaavan (I) mukaisia yhdisteitä käytetään CCK-A-reseptorien agonisteina sellaisten sairauksien vastustamiseen tarkoitettujen lääkkeiden valmistukseen, joiden hoito vaatii stimulointia kolekystokiniinireseptorien täydellisellä tai osittaisella agonismilla, tarkemmin sanottuna tiettyjen ravintokäyttäytymisen häiriöiden, liikalihavuuden, sokeritaudin, tunneperäisen, seksuaalisen ja muistikäyttäytymisen häiriöiden, psykoosien ja erityisesti jakomielitaudin, Parkinsonin taudin, tardiivisen dyskine-

sian ja erilaisten gastrointestinaalisen alueen häiriöiden hoitoon tarkoitettujen lääkkeiden valmistukseen.

Kaavan (I) mukaisilla yhdisteillä on vain vähän toksisuutta; niiden toksisuus on yhteensopiva niiden käytön kanssa lääkkeinä edellä mainittujen häiriöiden ja sairauksien hoitoon.

Kaavan (I) mukaiset yhdisteet voidaan formuloida farmaseuttisiksi koostumuksiksi annettavaksi nisäkkäille, mukaanlukien ihmisen, edellä mainittujen sairauksien hoitoa varten.

Edellä esitetyn kaavan (I) mukaisia yhdisteitä ja niiden farmaseuttisesti hyväksyttäviä suoloja voidaan käyttää vuorokausiannoksina, jotka ovat 0,01 - 100 mg hoidettavan nisäkkään kehon painon kilogrammaa kohti, edullisesti vuorokausiannoksina, jotka ovat 0,1 - 50 mg/kg.

Ihmisessä annos voi edullisesti vaihdella välillä 0,5 - 4 000 mg vuorokaudessa, edullisemmin 2,5 - 1 000 mg, hoidettavan kohteen iän tai hoitotyypin, ennaltaehkäisevän tai parantavan, mukaan.

Tämän keksinnön mukaisissa farmaseuttisissa koostumuksissa aktiivinen aineosa formuloidaan yleensä annostusyksiköiksi, jotka sisältävät 0,5 - 1 000 mg, edullisesti 1 - 500 mg ja edullisesti 2 - 200 mg mainittua aktiivista pääaineosaa annostusyksikköä kohti.

Sen vuoksi tämän keksinnön toisena tavoitteena ovat farmaseuttiset koostumukset, jotka sisältävät aktiivisena pääaineosana yhtä edellä mainituista yhdisteistä. Nämä koostumukset valmistetaan niin, että ne voidaan antaa digestiivisellä tai parenteraalisella tavalla.

Tämän keksinnön mukaisissa farmaseuttisissa koostumuksissa oraalista, kielen alle, ihonalaisesti, lihaksensisäisesti, laskimonsisäisesti, ihon läpi vaikuttavasti, paikallisesti tai rektaalisesti antamista varten aktiivinen aineosa voidaan antaa yksikköannostusmuodoissa

seoksena tavanomaisten farmaseuttisten vehikkelien kanssa eläimille ja ihmiselle. Sopivat yksikköannostusmuodot käsittävät oraaliset muodot, kuten tabletit, gelatiinikapselit, jauheet, rakeet ja oraaliset liuokset tai suspensiot, kielen alle ja poskeen antamisen muodot, ihonalaiset, lihaksensisäiset, laskimonsisäiset, nenän sisään tai silmän sisään antamisen muodot ja rektaaliset antamismuodot.

Kun kiinteä koostumus valmistetaan tablettien muotoon, aktiivinen pääaineosa sekoitetaan farmaseuttisen vehikkelin, kuten gelatiinin, tärkkelyksen, laktoosin, magnesiumstearaatin, talkin, arabikumin tai niiden kaltaisten kanssa. Tabletit voidaan päällystää sakkaroosilla tai muilla sopivilla aineilla tai vaihtoehtoisesti ne voidaan käsitellä niin, että niillä on pitkittynyt tai viivytetty aktiivisuus, ja niin, että niistä vapautuu jatkuvasti ennalta määrätty määrä aktiivista pääaineosaa.

Gelatiinikapselivalmiste aikaansaadaan sekoittamalla aktiivinen aineosa laimentimen kanssa ja kaatamalla saatu seos pehmeä- tai kovagelatiinikapseleihin.

Siirappi- tai eliksiirimuodossa oleva valmiste voi sisältää aktiivisen aineosan yhdessä makeutusaineen, edullisesti kalorittoman makeutusaineen, antiseptisinä aineina olevien metyyliparabeenin ja propyyliparabeenin sekä makua antavan aineen ja sopivan väriaineen kanssa.

Veteen dispergoituvat rakeet tai jauheet voivat sisältää aktiivisen aineosan seoksena dispergointiaineiden tai kostutusaineiden tai suspendointiaineiden kanssa, kuten polyvinyylipyrrolidonin kanssa, sekä makeutusaineiden tai makua korjaavien aineiden kanssa.

Rektaalista antamista varten käytetään peräpuikkoja, jotka valmistetaan sideaineiden kanssa, jotka sulavat peräsuolen lämpötilassa, esimerkiksi kaakaovoin tai polyetyleeniglykolien kanssa.

Parenteraalista, nenän sisään tai silmän sisään antamista varten käytetään vesipitoisia suspensioita, isotonisia suolaliuoksia tai steriilejä ja injektoitavia liuoksia, jotka sisältävät farmakologisesti yhteensopivia dispergointiaineita ja/tai kostutusaineita, esimerkiksi propyleeniglykolia tai butyleeniglykolia.

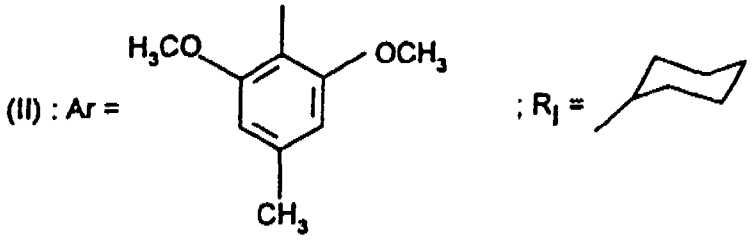
Aktiivinen pääaineosa voidaan myös formuloida mikrokapselien muotoon mahdollisesti yhden tai usean vehikkelin tai lisäaineen kanssa.

Aktiivinen pääaineosa voi myös olla kompleksimuodossa syklodekstriinin kanssa, esimerkiksi α-, ß- tai γ-syklodekstriinin, 2-hydroksipropyyli-ß-syklodekstriinin tai metyyli-ß-syklodekstriinin kanssa.

Seuraavassa on esitetty kuvaus keksinnön toteuttamisen esimerkeistä sekä joidenkin kaavan (II), (IV), (V), (VII) ja (VIII) mukaisten synteettisten välituotteiden valmistuksista. Ilmoitetut sulamispisteet määritettiin kapillaariputkissa.

Valmistus I

Yhdiste 1 - kaavan (II) mukainen välituote



Vaihe 1

4,2 g 2,6-dimetoksi-4-metyylianiliinia liuotetaan 50 ml:aan tolueenia, sitten lisätään 2,45 g sykloheksanonia ja reaktioseosta kuumennetaan palautusjäähdyttäen 18 tuntia. Muodostuvaa vettä poistetaan sitä mukaan kuin sitä muodostuu reaktioseoksessa käyttäen Dean ja Stark -laitetta. Tolueeni haihdutetaan ja saatu öljymäinen N-syklo-

heksylideeni-2,6-dimetoksi-4-metyylianiliinijäännöskäytetään lisäämättä puhdistusta seuraavaan vaiheeseen.

Vaihe 2

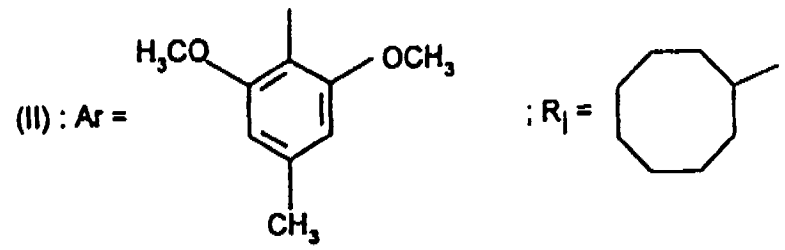
a) Alkylideenin pelkistys muurahaishapolla:

Edellä saatu alkylideeni liuotetaan 50 ml:aan tolueenia ja siihen lisätään tipoittain 1,15 g muurahaishappoa inertissä atmosfäärissä. Reaktioseosta kuumennetaan palautusjäähdyttäen inertissä atmosfäärissä 4 tuntia. Jäähdyttämisen jälkeen reaktioseos kaadetaan 100 ml:aan natriumhydroksidin 2 N vesiliuosta ja sitten suoritetaan uutto etyyliasetaatilla. Orgaaniset uutteet kuivataan vedettömällä natriumsulfaatilla ja haihdutetaan kuiviin. Jäljelle jäänyt öljy puhdistetaan flash-kromatografialla silikageelikolonnilla, eluentti: dikloorimetaani/metanoli, 98/2 (tilavuus/tilavuus), jolloin saadaan öljy, saanto: 80 %. Öljy muutetaan vetykloridiksi lisäämällä vetykloridikaasun 5 N liuosta dietyylieetterissä, valkoiset kiteet, sp. = 199 °C (vetykloridi).

b) Alkylideenin pelkistys $NaBH_4$:llä

Vaiheessa 1 saatu alkylideeni liuotetaan 50 ml:aan etanolia ja siihen lisätään pieninä annoksina 0,95 g natriumboorihydridiä inertissä atmosfäärissä, ja reaktioseos jätetaan huoneenlämpötilaan 2 tunniksi. 2 ml asetonia lisätään reaktioseokseen, joka haihdutetaan kuiviin. Jäännös otetaan talteen veteen ja vesifaasia uutetaan dikloorimetaanilla. Orgaaniset uutteet kuivataan vedettömällä natriumsulfaatilla ja haihdutetaan kuiviin. Öljymäinen jäännös kromatografoidaan silikageelikolonnilla, eluentti: dikloorimetaani/metanoli, 98/2 (tilavuus/tilavuus). Saatu öljy muutetaanN-sykloheksyyli-2,6-dimetoksi-4-metyylianiliinivetykloridiksi, valkoiset kiteet, sp. = 199 °C (vetykloridi), saanto: 85 %.

Yhdiste 2 - kaavan (II) mukainen välituote



Vaihe 1

300 ml butyylilitiumin liuosta heksaanissa (1,6 M) lisätään tipoittain huoneenlämpötilassa liuokseen, jonka muodostaa 73 g 3,5-dimetoksitolueenia 450 ml:ssa dietyylieetteriä. Reaktioseosta kuumennetaan palautusjäähdyttäen 3 tuntia inertissä atmosfäärissä, sen jälkeen reaktioseos jäähdytetään -60 °C:seen ja lisätään 99,7 g metyyliboraattia tipoittain 60 minuutin aikana. Reaktioseoksen annetaan olla -60 °C:ssa 3 tuntia ja sen annetaan palautua huoneenlämpötilaan. Reaktioseosta sekoitetaan huoneenlämpötilassa 16 tuntia, sen jälkeen reaktioseokseen lisätään 6 N vetykloridihappoa (pH = 1) ja reaktioseos jätetään erottumaan laskeutumalla. Orgaaninen faasi otetaan talteen. Vesifaasia uutetaan dietyylieetterillä. Yhdistetyt orgaaniset faasit kuivataan vedettömällä natriumsulfaatilla. Liuotin haihdutetaan, jolloin jäljelle jää keltainen öljy, joka kiteytyy, kun jäähdytetään 0 °C:seen. Kuivaamisen jälkeen saadaan 2,6-dimetoksi-4-metyylifenyyliboorihapon valkoisia kiteitä, sp. = 108 °C, saanto 80 %.

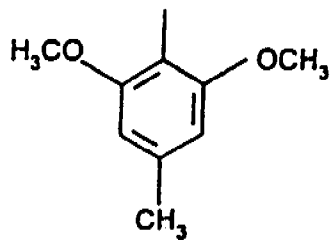
45,4 g lyijytetra-asetaattia ja 3,2 g elohopea(II)asetaattia suspendoidaan 150 ml:aan vedetöntä kloroformia ja seos kuumennetaan 40 °C:seen argonatmosfäärissä. Reaktioseokseen lisätään tipoittain ja 40 °C:ssa liuos, jonka muodostaa 20 g 2,6-dimetoksi-4-metyylifenyyliboorihappoa (valmistettu edellä) 100 ml:ssa kloroformia. Reaktioseos jätetään 75 minuutiksi 40 °C:seen ja sitten sen annetaan palautua huoneenlämpötilaan sekoittaen samal-

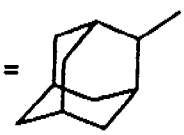
la hyvin. Reaktioseosta sekoitetaan huoneenlämpötilassa 18 tuntia ja sitten se laimennetaan 800 ml:lla dikloorimetaania. Liuos suodatetaan käyttäen celite-kerrosta ja sen jälkeen liuotin haihdutetaan kuiviin, jolloin saadaan 2,6-dimetoksi-4-metyylifenyylilyijytriasetaatin keltaisia kiteitä, sp. = 172 °C, saanto: 90 %.

Vaihe 2

10,56 g syklo-oktyyliamiinia liuotetaan 500 ml:aan vedetöntä dikloorimetaania ja siihen lisätään 1,5 g kupari(II)asetaattia. Reaktioseokseen lisätään tipoittain ja inertissä atmosfäärissä liuos, jonka muodostaa 44,2 g 2,6-dimetoksi-4-metyylifenyylilyijytriasetaattia, joka on valmistettu edellä, 250 ml:ssa vedetöntä dikloorimetaani. Reaktioseos jätetään huoneenlämpötilaan 18 tunniksi, sitten heterogeeninen seos suodatetaan käyttäen celite-kerrosta ja suodos väkevöidään 450 ml:ksi. Orgaaninen faasi pestään vedellä (3 kertaa). Orgaanista faasia uutetaan 3 x 300 ml:lla 1 N vetykloridihappoa. Hapan vesifaasi tehdään emäksiseksi natriumhydroksidin 2 N vesiliuoksella (pH = 11). Alkalista vesifaasia uutetaan dikloorimetaanilla ja orgaaniset uutteet kuivataan vedettömällä natriumsulfaatilla. Haihdutetaan, jolloin jäljelle jää öljy, joka puhdistetaan flash-kromatografialla silikageelikolonnilla, eluentti: dikloorimetaani/metanoli, 99/1 (tilavuus/tilavuus), jolloin saadaan N-syklo-oktyyli-2,6-dimetoksi-4-metyylianiliini öljymuodossa. Saanto 52 %.

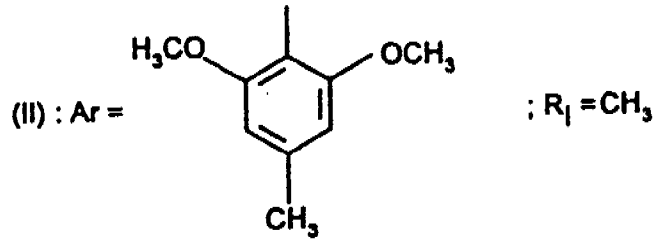
Yhdiste 3 - kaavan (II) mukainen välituote

(II) : Ar = 

; R_1 = 

2,1 g 2,6-dimetoksi-4-metyylianiliinia liuotetaan 10 ml:aan tolueenia, sitten tähän liuokseen lisätään 0,5 ml muurahaishappoa ja seosta kuumennetaan varovasti palautusjäähdyttäen inertissä atmosfäärissä ja tässä lämpötilassa lisätään tipoittain 0,93 g 2-adamantanonia liuotettuna 10 ml:aan tolueenia. Reaktioseosta kuumennetaan palautusjäähdyttäen 48 tuntia, sitten se haihdutetaan kuiviin ja jäännös otetaan talteen 30 ml:aan 2 N vetykloridihappoa. Liukenemattomat valkoiset kiteet suodatetaan ja heitetään pois. Hapanta suodosta uutetaan dikloorimetaanilla. Orgaaniset uutteet pestään 5-%:isella natriumbikarbonaatin vesiliuoksella ja sitten vedellä ja sen jälkeen orgaaniset faasit kuivataan vedettömällä natriumsulfaatilla. Haihdutetaan, jolloin jäljelle jää väritön jäännös, joka puhdistetaan flash-kromatografialla silikageelikolonnilla, eluentti: tolueeni/etyyliasetaatti, 7/3 (tilavuus/tilavuus), jolloin saadaan N-(2-adamantyyli)-2,6-dimetoksi-4-metyylianiliini; sp. = 100 °C, saanto 52 %.

Yhdiste 4 - kaavan (II) mukainen välituote



Vaihe 1

3,4 g 2,6-dimetoksi-4-metyylianiliinia liuotetaan 40 ml:aan tolueenia. Liuokseen lisätään 1,03 g muurahaishappoa ja reaktioseosta kuumennetaan palautusjäähdyttäen inertissä atmosfäärissä 24 tuntia. Haihdutetaan kuiviin ja jäännös otetaan talteen 40 ml:aan 2 N vetykloridihappoa, sen jälkeen sekoitetaan 30 minuuttia huoneenlämpötilassa ja sakka suodatetaan ja kuivataan. Saadaan 3,6 g N-formyy-

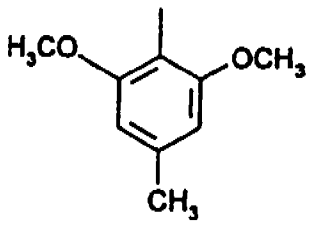
li-2,6-dimetoksi-4-metyylianiliinin valkoisia kiteitä, sp. = 132 °C, saanto: 90 %.

Vaihe 2

6 g N-formyyli-2,6-dimetoksi-4-metyylianiliinia suspendoidaan 100 ml:aan tetrahydrofuraania ja sitten lisätään tipoittain ja inertissä atmosfäärissä 33 ml litiumalumiinihydridin 1 M liuosta tetrahydrofuraanissa. Reaktioseos muuttuu homogeeniseksi. Reaktioseos jätetään huoneenlämpötilaan 2 tunniksi ja sitten, kun on jäähdytetty 0 °C:seen, reaktioseokseen lisätään tipoittain ja peräkkäin 1 ml vettä, sitten 1 ml 15-%:ista natriumhydroksidin vesiliuosta ja sitten 3 ml vettä. Koko seos laimennetaan 100 ml:lla etyyliasetaattia ja sakka suodatetaan. Suodoksesta, joka on haihdutettu kuiviin, jää jäljelle öljymäinen jäännös, joka puhdistetaan flash-kromatografialla silikageelikolonnilla, eluentti: tolueeni/etyyliasetaatti, 8/2 (tilavuus/tilavuus), jolloin saadaan N-metyyli-2,6-dimetoksi-4-metyylianiliinin öljymuodossa, saanto: 85 %.

Valmistus II

Yhdiste 5 - kaavan (VII) mukainen välituote

(VII) : Ar =  ; $-COR' = -COCH_2CH(CH_3)_2$

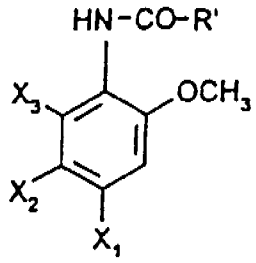
8,2 g 2,6-dimetoksi-4-metyylianiliinia liuotetaan 100 ml:aan dietyylieetteriä 0 °C:ssa inertissä atmosfäärissä, reaktioseokseen lisätään 5,96 g trietyyliamiinia ja sitten lisätään tipoittain 6,51 g isovaleryylikloridia pitäen lämpötila samalla 0 °C:ssa. Seos jätetään huoneenlämpötilaan 30 minuutiksi ja sitten kaadetaan 250 ml:aan vettä. Vesifaasia uutetaan etyyliasetaatilla, kun on suo-

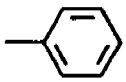
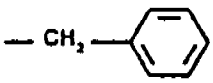
ritettu erotus antamalla eetteripitoisen faasin laskeutua. Orgaaniset faasit yhdistetään ja pestään vedellä, sitten kuivataan vedettömällä natriumsulfaatilla ja haihdutetaan kuiviin. Saadut N-(2,6-dimetoksi-4-metyylifenyyli)-isovaleramidin valkoiset kiteet pestään di-isopropyylieetterillä; sp. = 139 °C, saanto: 92 %.

Jäljempänä taulukossa A kuvatut välituoteyhdisteet 6 - 25 valmistetaan suorittamalla valmistuksen II mukaiset valmistukset.

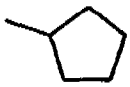
Taulukko A

Kaavan (VII) mukaiset välituotteet



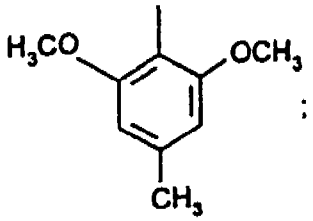
Yhdiste	R'	X_1	X_2	X_3	Sp.; °C
6	$-(CH_2)_3CH_3$	OCH_3	OCH_3	H	72
7	$-(CH_2)_3CH_3$	CH_3	OCH_3	H	101
8	$-(CH_2)_3CH_3$	OCH_3	CH_3	Cl	138
9	$-(CH_2)_3CH_3$	Cl	CH_3	H	90
10	$-(CH_2)_3CH_3$	Cl	OCH_3	H	113
11	$-(CH_2)_3CH_3$	CH_3	Cl	H	80
12	$-(CH_2)_5CH_3$	CH_3	H	OCH_3	94
13	$-CH_2-CH(CH_3)_2$	OCH_3	H	OCH_3	142
14		CH_3	H	OCH_3	210
15	$-(CH_2)_2OCH_3$	CH_3	H	OCH_3	116
16		CH_3	H	OCH_3	110
17		CH_3	H	OCH_3	126
18	$-(CH_2)_3CH_3$	(VII): Ar = 1-naftyyli			113

Taulukko A (jatkoa 1)

Yhdiste	R'	X_1	X_2	X_3	Sp.; °C
19	$-(CH_2)_3CH_3$	OCH_3	CH_3	H	91
20	$-(CH_2)_3CH_3$	OCH_3	H	OCH_3	125
21	$-(CH_2)_2CH_3$	CH_3	H	OCH_3	123
22		CH_3	H	OCH_3	180
23	CH_3	CH_3	H	OCH_3	156
24		CH_3	H	OCH_3	178
25	H	CH_3	H	OCH_3	132

Valmistus III

Yhdiste 26 - kaavan (II) mukainen välituote

(II) : Ar =  ; $R_1 = -(CH_2)_2CH(CH_3)_2$

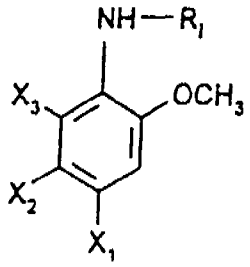
8,5 g anilidia (yhdistettä 5), joka on valmistettu edellä, liuotetaan 160 ml:aan kuivaa tetrahydrofuraania, joka on jäähdytetty 0 °C:seen. Lisätään tipoittain 34 ml litiumalumiinihydridin 1 M liuosta tetrahydrofuraanissa, sen jälkeen reaktioseoksen annetaan palautua huoneenlämpötilaan ja sitä kuumennetaan palautusjäähdyttäen 2 tuntia 30 minuuttia. Sen annetaan palautua huoneenlämpötilaan ja sitten jäähdytetään 0 °C:seen. Reaktioseokseen lisätään 0 °C:ssa peräkkäin 2,5 ml jääkylmää vettä, 7 ml natrium-

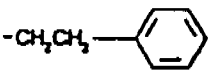
hydroksidin 6 N vesiliuosta ja sitten 2,5 ml vettä; liukenematon aine erotetaan suodattamalla ja pestään Büchner-suodattimessa etyyliasetaatilla. Suodos pestään suolatulla vedellä, kuivataan vedettömällä natriumsulfaatilla ja haihdutetaan tyhjössä. Saadaan talteen keltainen öljy, joka puhdistetaan flash-kromatografialla silikageelikolonnilla, eluentti: dikloorimetaani/dietyylieetteri, 98/2 (tilavuus/tilavuus), jolloin saadaan N-isopentyyli-2,6-dimetoksi-4-metyylianiliini öljymuodossa. Saanto: 89 %.

Jäljempänä taulukossa B kuvatut välituotteet 27 - 45 valmistetaan suorittamalla valmistusten I ja III mukaiset valmistukset.

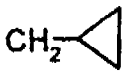
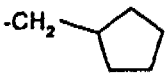
Taulukko B

Kaavan (II) mukaiset välituotteet



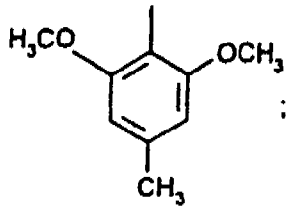
Yhdiste	R_I	X_1	X_2	X_3	Sp.; °C suola
27	$-(CH_2)_4CH_3$	CH_3	H	OCH_3	217, HCl
28	$-(CH_2)_4CH_3$	OCH_3	OCH_3	H	öljy
29	$-(CH_2)_4CH_3$	CH_3	OCH_3	H	38
30	$-(CH_2)_4CH_3$	OCH_3	CH_3	Cl	öljy
31	$-(CH_2)_4CH_3$	Cl	CH_3	H	öljy
32	$-(CH_2)_4CH_3$	Cl	OCH_3	H	40
33	$-(CH_2)_4CH_3$	CH_3	Cl	H	64
34	$-(CH_2)_6-CH_3$	CH_3	H	OCH_3	öljy
35	$-(CH_2)_2CH(CH_3)_2$	OCH_3	H	OCH_3	180, HCl
36		CH_3	H	OCH_3	öljy
37	$-(CH_2)_3OCH_3$	CH_3	H	OCH_3	öljy
38		CH_3	H	OCH_3	öljy
39	$-(CH_2)_4CH_3$	(II): Ar = 1-naftyyli			öljy

Taulukko B (jatkoa 1)

Yhdiste	R_I	X_1	X_2	X_3	Sp.; °C suola
40	$-(CH_2)_4CH_3$	OCH_3	CH_3	H	öljy
41	$-(CH_2)_4CH_3$	OCH_3	H	OCH_3	öljy
42	$-(CH_2)_3CH_3$	CH_3	H	OCH_3	öljy
43		CH_3	H	OCH_3	öljy
44		CH_3	H	OCH_3	öljy
45	CH_3	CH_3	H	OCH_3	öljy

Valmistus IV

Yhdiste 46 - kaavan (IV) mukainen välituote

(IV) : Ar =  ; $R_I = -(CH_2)_2CH(CH_3)_2$;

$R_{II} = H$

R_{II} = H

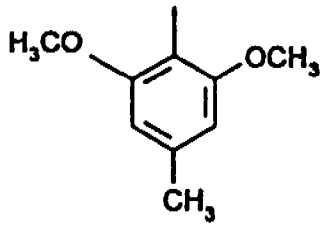
Synteesi ei-kiraalisella aminohapolla

5,5 g aniliinia (yhdistettä 26), joka on valmistettu edellä, liuotetaan 60 ml:aan dimetyyliformamidia. Reaktioseokseen lisätään 10 8 g BOP:a, 4,26 g N-Boc-glysiiniä ja sitten tipoittain 4,69 g trietyyliamiinia peräkkäin, ja reaktioseos jätetään inerttiin atmosfääriin huoneenlämpötilaan 20 tunniksi. Reaktioseos kaadetaan 200 ml:aan kylmää vettä ja vesifaasia uutetaan etyyliasetaatilla. Orgaaninen faasi pestään vedellä ja kuivataan ve-

dettömällä natriumsulfaatilla. Liuotin haihdutetaan, jolloin jäljelle jää valkoisia kiteitä, jotka puhdistetaan flash-kromatografialla silikageelikolonnilla, eluentti: dikloorimetaani/dietyylieetteri, 95/5 (tilavuus/tilavuus), jolloin saadaan N-tert-butyylioksikarbonyyli-[(2,6-dimetoksi-4-metyylifenyyli)-(isopentyyli)karbamoyyli]metyyliamiinin valkoisia kiteitä; sp. = 132 °C; saanto: 91 %.

Valmistus V

Yhdiste 47 - kaavan (VIII) mukainen välituote

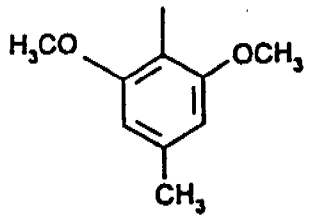
(VIII) : Ar =  ; R_{II} = H.

Synteesi ei-kiraalisella aminohapolla

6,6 g N-Boc-glysiiniä ja 15,6 g BOP:a lisätään peräkkäin 100 ml:aan dimetyyliformamidia ja sitten lisätään 0 °C:ssa 14 ml trietyyliamiinia. Seos jätetään 20 minuutiksi 0 °C:seen ja sitten lisätään annoksittain 6,7 g 2,6-dimetoksi-4-metyylianiliinivetykloridia. Reaktioseos jätetään huoneenlämpötilaan 15 tunniksi. Reaktioseokseen lisätään 400 ml etyyliasetaattia ja orgaaninen faasi pestään peräkkäin 3 x 200 ml:lla vettä, natriumhydroksidin 1 N vesiliuoksella ja sitten vedellä. Orgaaninen faasi kuivatataan vedettömällä natriumsulfaatilla. Liuotin haihdutetaan, jolloin jäljelle jää puolikiteinen jäännös, joka muutetaan kiinteäksi di-isopropyylieetterissä, jolloin saadaan N-tert-butyylioksikarbonyyli-[(2,6-dimetoksi-4-metyylifenyyli)karbamoyyli]metyyliamiini valkoisten kiteiden muodossa; sp. = 146 °C; saanto: 96 %.

Valmistus VI

Yhdiste 48 - kaavan (IV) mukainen välituote

(IV) : Ar =  ; R_{II} = $-CH_2CO_2CH_2C_6H_5$;

R_I = $-(CH_2)_4-CH_3$, R-enantiomeeri

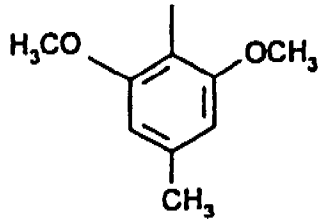
Synteesi kiraalisella aminohapolla

3,2 g N-pentyyli-2,6-dimetoksi-4-metyylianiliinia (yhdistettä 27) (II) liuotetaan 50 ml:aan dimetyyliformamidia ja lisätään 5 g N-Boc-asparagiinihapon ß-O-bentsyyliesteriä, 7,2 g BOP:a ja sitten tipoittain 1,6 g N-etyylimorfoliinia peräkkäin 0 °C:ssa, ja reaktioseos jätetään huoneenlämpötilaan 19 tunniksi. Sen jälkeen lisätään 200 ml etyyliasetaattia ja orgaaninen faasi pestään peräkkäin 2 x 200 ml:lla vettä, 100 ml:lla natriumhydroksidin 0,1 N vesiliuosta, 100 ml:lla vetykloridihapon 0,1 N vesiliuosta ja kaksi kertaa 200 ml:lla vettä.

Orgaaninen faasi kuivataan vedettömällä natriumsulfaatilla ja haihdutetaan kuiviin. Saatu oranssin värinen öljy puhdistetaan suodattamalla silikakerroksn läpi, eluentti: dikloorimetaani, jolloin saadaan bentsyyli-3-(N-tert-butyylioksikarbonyyli)amino-3-{(2,6-dimetoksi-4-metyylifenyyli)pentyylikarbamoyyli}propionaatti öljymuodossa; saanto: 98 %.

Valmistus VII

Yhdiste 49 - kaavan (IV) mukainen välituote

(IV) : Ar =  ; R_I = $-CH_2C_6H_5$;

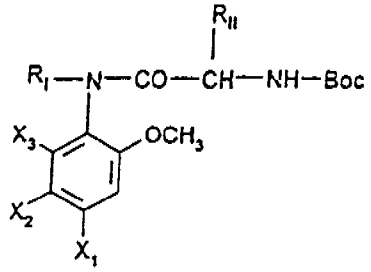
R_{II} = H

3,99 g N-tert-butyylioksikarbonyyli-[(2,6-dimetoksi-4-metyylifenyyli)karbamoyyli]metyyliamiinia(yhdistettä 47) liuotetaan 50 ml:aan dimetyyliformamidia ja lisätään annoksittain ja 0 °C:ssa 0,5 g natriumhydridiä 60-%:isena suspensiona öljyssä. Reaktioseosta sekoitetaan huoneenlämpötilassa 30 minuuttia ja sitten reaktioseokseen lisätään tipoittain 2,16 g bentsyylibromidia liuoksena 30 ml:ssa dimetyyliformamidia. Reaktioseos jätetään huoneenlämpötilaan 2 tunniksi ja sitten lisätään 300 ml etyyliasetaattia. Orgaaninen faasi pestään vedellä ja kuivataan vedettömällä natriumsulfaatilla. Liuotin haihdutetaan, jolloin jäljelle jää puolikiteinen jäännös, joka muutetaan kiinteäksi di-isopropyylieetterissä, jolloin saadaan N-tert-butyylioksikarbonyyli[bentsyyli-(2,6-dimetoksi-4-metyylifenyyli)karbamoyyli]metyyliamiini valkoisten kiteiden muodossa, sp. = 163 °C; saanto: 85 %.

Jäljempänä taulukossa C kuvatut välituoteyhdisteet 50 - 99 valmistetaan suorittamalla valmistusten IV, VI ja VII mukaiset valmistukset.

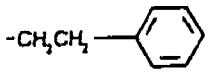
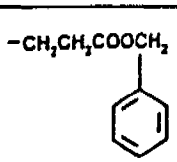
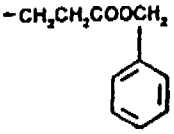
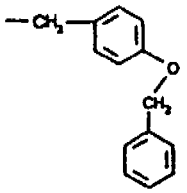
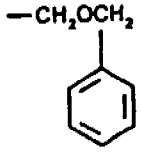
Taulukko C

Kaavan (IV) mukaiset välituotteet

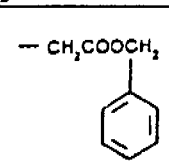
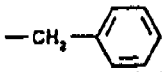
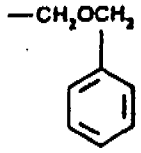
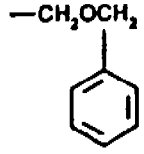
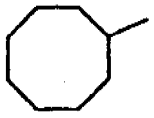
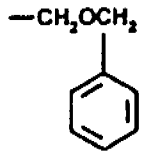
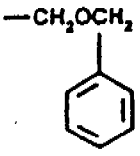


Yhdiste nro.	R_I	R_{II} ja konfiguraatio	X_1	X_2	X_3	Sp.; °C
50	$-(CH_2)_4CH_3$	H	CH_3	H	OCH_3	124
51	$-(CH_2)_4CH_3$	H	OCH_3	CH_3	Cl	öljy
52	$-(CH_2)_4CH_3$	H	OCH_3	OCH_3	H	174
53	$-(CH_2)_4CH_3$	H	Cl	CH_3	H	öljy
54	$-(CH_2)_4CH_3$	H	Cl	OCH_3	H	84
55	$-(CH_2)_4CH_3$	H	CH_3	OCH_3	H	122
56	$-(CH_2)_4CH_3$	$CH_2CH_2CONH_2$ (R)	CH_3	H	OCH_3	öljy
57	$-(CH_2)_4CH_3$	CH_2CONH_2 (R)	CH_3	H	OCH_3	öljy
58	$-(CH_2)_4CH_3$	CH_2 (R)	CH_3	H	OCH_3	öljy
59	$-(CH_2)_4CH_3$	H	CH_3	H	OCH_3	108
60	$-(CH_2)_3OCH_3$	H	CH_3	H	OCH_3	135
61	$-(CH_2)_2CH(CH_3)_2$	H	OCH_3	H	OCH_3	öljy

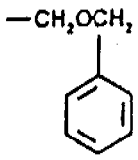
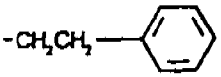
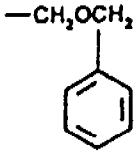
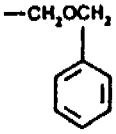
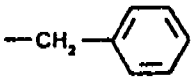
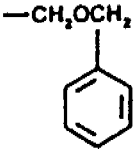
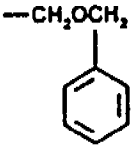
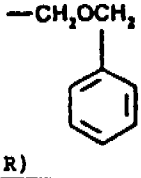
Taulukko C (jatkoa 1)

Yhdiste nro	R_I	R_{II} ja konfiguraatio	X_1	X_2	X_3	Sp. ; °C
62		H	CH_3	H	OCH_3	191
63		H	CH_3	H	OCH_3	170
64	$-(CH_2)_4CH_3$	 (S)	CH_3	H	OCH_3	öljy
65	$-(CH_2)_4CH_3$	 (R)	CH_3	H	OCH_3	öljy
66	$-(CH_2)_4CH_3$	 (R)	CH_3	H	OCH_3	öljy
67	$-(CH_2)_4CH_3$	 (R)	CH_3	H	OCH_3	159

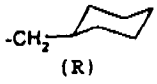
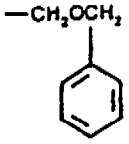
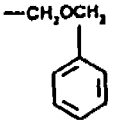
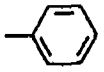
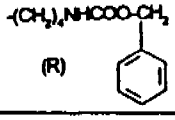
Taulukko C (jatkoa 2)

Yhdiste nro	R_I	R_{II} ja konfiguraatio	X_1	X_2	X_3	Sp. ; °C
68	$-(CH_2)_4CH_3$	 (R)	CH_3	H	OCH_3	öljy
69	$-(CH_2)_4CH_3$	 (R)	CH_3	H	OCH_3	öljy
70	$-(CH_2)_4CH_3$	H	Ar = 1-naftyyli			öljy
71		$-CH_3$ (R)	CH_3	H	OCH_3	öljy
72	$-(CH_2)_4CH_3$	 (R)	OCH_3	CH_3	Cl	öljy
73	$-(CH_2)_4CH_3$	 (R)	OCH_3	CH_3	H	öljy
74		 (R)	CH_3	H	OCH_3	öljy
75	$-(CH_2)_4CH_3$	 (R)	CH_3	Cl	H	öljy

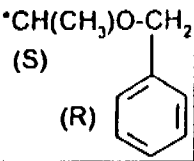
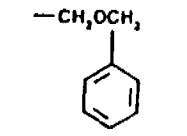
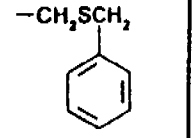
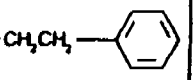
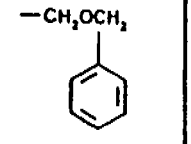
Taulukko C (jatkoa 3)

Yhdiste nro	R_I	R_{II} ja konfiguraatio	X_1	X_2	X_3	Sp.; °C
76		 (R)	CH_3	H	OCH_3	öljy
77		 (R)	CH_3	H	OCH_3	öljy
78	$-(CH_2)_4CH_3$	 (R)	Cl	CH_3	H	öljy
79		 (R)	CH_3	H	OCH_3	öljy
80	$-(CH_2)_3CH_3$	 (R)	CH_3	H	OCH_3	öljy
81	$-(CH_2)_4CH_3$	 (R)	OCH_3	H	OCH_3	öljy

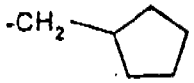
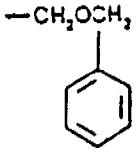
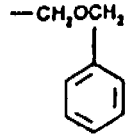
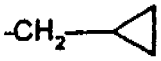
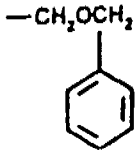
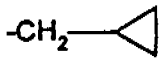
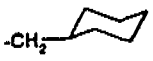
Taulukko C (jatkoa 4)

Yhdiste nro	R_I	R_{II} ja konfiguraatio	X_1	X_2	X_3	Sp., °C
82		 (R)	CH_3	H	OCH_3	öljy
83		 (R)	CH_3	H	OCH_3	öljy
84	$-(CH_2)_4CH_3$	CH_3 (S)	CH_3	H	OCH_3	öljy
85	$-(CH_2)_4CH_3$	 (R)	CH_3	H	OCH_3	öljy
86	$-(CH_2)_4CH_3$	 (S)	CH_3	H	OCH_3	öljy
87	$-(CH_2)_4CH_3$	 (R, S)	CH_3	H	OCH_3	öljy
88	$-(CH_2)_4CH_3$	$-CH(CH_3)_2$ (R)	CH_3	H	OCH_3	öljy
89	$-(CH_2)_4CH_3$	 (R)	CH_3	H	OCH_3	öljy

Taulukko C (jatkoa 5)

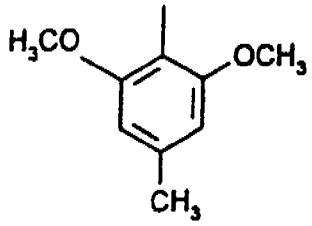
Yhdiste nro	R_I	R_{II} ja konfiguraatio	X_1	X_2	X_3	Sp.; °C
90	$-(CH_2)_4CH_3$	 (S) (R)	CH_3	H	OCH_3	Öljy
91	$-(CH_2)_4CH_3$	 (R)	Cl	OCH_3	H	Öljy
92	$-(CH_2)_4CH_3$	 (R)	CH_3	H	OCH_3	Öljy
93	$-(CH_2)_4CH_3$	 (R)	CH_3	H	OCH_3	Öljy
94		 (R)	CH_3	H	OCH_3	Öljy
95	$-CH_2CH_3$	 (R)	CH_3	H	OCH_3	Öljy

Taulukko C (jatkoa 6)

Yhdiste nro	R_I	R_{II} ja konfiguraatio	X_1	X_2	X_3	Sp.; °C
96		 (R)	CH_3	H	OCH_3	öljy
97	$-CH_3$	 (R)	CH_3	H	OCH_3	öljy
98		 (R)	CH_3	H	OCH_3	öljy
99		 (R)	CH_3	H	OCH_3	öljy

Valmistus VIII

Yhdiste 100 - kaavan (V) mukainen välituote

(V) : Ar =  ; R_I = $-(CH_2)_2CH(CH_3)_2$;

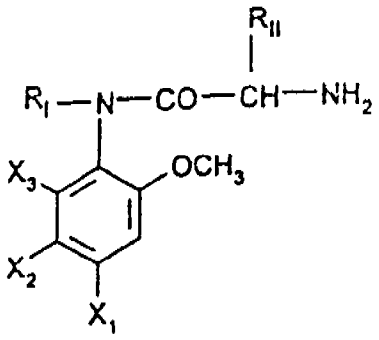
R_{II} = H.

7,8 g N-BOC-substituoitua anilidia (IV) (yhdistettä 46), joka on valmistettu edellä valmistuksen IV mukaisesti, liuotetaan 80 ml:aan etyyliasetaattia ja jäähdytetään 0 °C:seen. Reaktioseokseen lisätään 50 ml kylläistä kaasumaisen vetykloridihapon liuosta etyyliasetaatissa, ja sen jälkeen reaktioseos jätetään huoneenlämpötilaan 2 tunniksi. Etyyliasetaatti haihdutetaan kuiviin ja puolikiteinen jäännös otetaan talteen dietyylieetteriin. Saadut valkoiset kiteet suodatetaan ja pestään dietyylieetterillä, jolloin saadaan [(2,6-dimetoksi-4-metyylifenyyli)-(isopentyyli)karbamoyyli]metyyliamiinivetykloridin valkoisia kiteitä; sp. = 214 °C; saanto: 96 %.

Jäljempänä taulukossa D kuvatut välituoteyhdisteet 101 - 151 valmistetaan suorittamalla valmistuksen VIII mukaiset valmistukset.

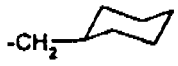
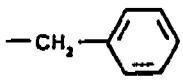
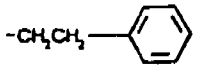
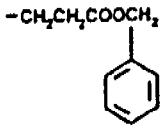
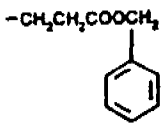
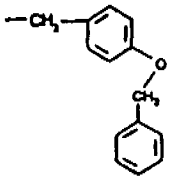
Taulukko D

Kaavan (V) mukaiset välituotteet

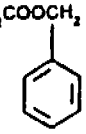
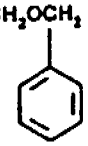
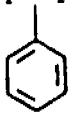


Yhdiste nro	R_I	R_{II} ja konfiguraatio	X_1	X_2	X_3	Sp.; °C $[\alpha]_D^{20}$ (C =; liuotin)
101	$-(CH_2)_4CH_3$	H	CH_3	H	OCH_3	192
102	$-(CH_2)_4CH_3$	H	OCH_3	CH_3	Cl	öljy
103	$-(CH_2)_4CH_3$	H	OCH_3	OCH_3	H	öljy
104	$-(CH_2)_4CH_3$	H	Cl	CH_3	H	öljy
105	$-(CH_2)_4CH_3$	H	Cl	OCH_3	H	öljy
106	$-(CH_2)_4CH_3$	H	CH_3	OCH_3	H	161
107	$-(CH_2)_4CH_3$	$-CH_2CH_2CONH_2$ (R)	CH_3	H	OCH_3	212 ND(1)
108	$-(CH_2)_4CH_3$	$-CH_2CONH_2$ (R)	CH_3	H	OCH_3	170 ND
109	$-(CH_2)_4CH_3$	CH_3 (R)	CH_3	H	OCH_3	öljy ND
110	$-(CH_2)_6CH_3$	H	CH_3	H	OCH_3	169

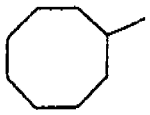
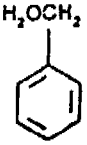
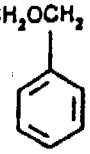
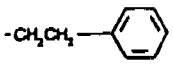
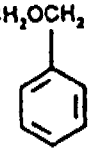
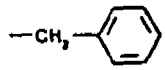
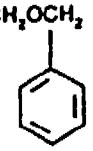
Taulukko D (jatkoa 1)

Yhdiste nro	R_I	R_{II} ja konfiguraatio	X_1	X_2	X_3	Sp.; °C $[\alpha]_D^{20}$ (C=; liuotin)
111	$-(CH_2)_3OCH_3$	H	CH_3	H	OCH_3	196
112	$-(CH_2)_2CH(CH_3)_2$	H	OCH_3	H	OCH_3	120 HCl
113		H	CH_3	H	OCH_3	207
114		H	CH_3	H	OCH_3	190
115		H	CH_3	H	OCH_3	215
116	$-(CH_2)_4CH_3$	 (S)	CH_3	H	OCH_3	öljy ND
17	$-(CH_2)_4CH_3$	 (R)	CH_3	H	OCH_3	öljy ND
118	$-(CH_2)_4CH_3$	 (R)	CH_3	H	OCH_3	90 ND

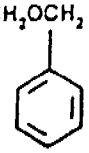
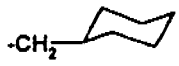
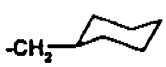
Taulukko D (jatkoa 2)

Yhdiste nro	R_I	R_{II} ja konfiguraatio	X_1	X_2	X_3	Sp.; ^oC $[\alpha]_D^{20}$ (c=; liuotin)
119	$-(CH_2)_4CH_3$	$-CH_2OCH_2$  (R)	CH_3	H	OCH_3	öljy ND
120	$-(CH_2)_4CH_3$	$-CH_2COOCH_2$  (R)	CH_3	H	OCH_3	öljy ND
121	$-(CH_2)_4CH_3$	$-CH_2$  (R)	CH_3	H	OCH_3	öljy ND
122	$-(CH_2)_4CH_3$	H	Ar = 1-naftyyli			85
123		$-CH_3$ (R)	CH_3	H	OCH_3	öljy ND
124	$-(CH_2)_4CH_3$	$-CH_2OCH_2$  (R)	OCH_3	CH_3	Cl	öljy -112,0 (1; CH_3OH)
125	$-(CH_2)_4CH_3$	$-CH_2OCH_2$  (R)	OCH_3	CH_3	H	öljy -3,7 (0,8; CH_3OH)

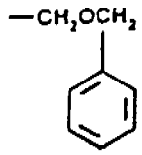
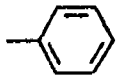
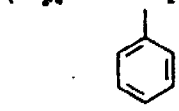
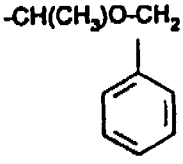
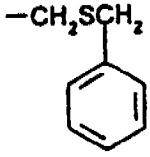
Taulukko D (jatkoa 3)

Yhdiste nro	R_I	R_{II} ja konfiguraatio	X_1	X_2	X_3	Sp.; °C $[\alpha]_D^{20}$ (c=; liuotin)
126		—CH_2OCH_2  (R)	CH_3	H	OCH_3	öljy ND
127	$-(CH_2)_4CH_3$	—CH_2OCH_2  (R)	CH_3	Cl	H	öljy ND
128		—CH_2OCH_2  (R)	CH_3	H	OCH_3	öljy -3,0 (1; CH_3OH)
129		—CH_2OCH_2  (R)	CH_3	H	OCH_3	öljy -25,7 (1,4; CH_3OH)
130	$-(CH_2)_4CH_3$	—CH_2OCH_2  (R)	Cl	CH_3	H	öljy +81,0 (1,65; CH_3OH)
131		—CH_2OCH_2  (R)	CH_3	H	OCH_3	öljy ND

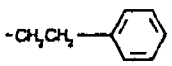
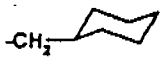
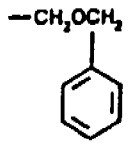
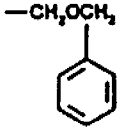
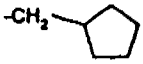
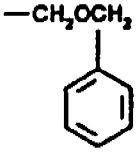
Taulukko D (jatkoa 4)

Yhdiste nro	R_I	R_{II} ja konfiguraatio	X_1	X_2	X_3	Sp.; ^oC $[\alpha]_D^{20}$ (c=; liuotin)
132	$-(CH_2)_3CH_3$	$-CH_2OCH_2$  (R)	CH_3	H	OCH_3	öljy ND
133	$-(CH_2)_4CH_3$	$-CH_2OCH_2$  (R)	OCH_3	H	OCH_3	öljy -22,1 (1; CH_3OH)
134		 (R)	CH_3	H	OCH_3	öljy -10,9 (1,15; CH_3OH)
135		$-CH_2OCH_2$  (R)	CH_3	H	OCH_3	öljy +16,0 (0,65; CH_3OH)
136	$-(CH_2)_4CH_3$	$-CH_3$ (S)	CH_3	H	OCH_3	öljy ND
137	$-(CH_2)_4CH_3$	 (R)	CH_3	H	OCH_3	öljy -33,0 (1,17; CH_3OH)

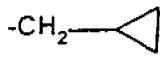
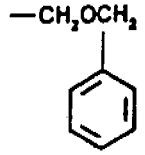
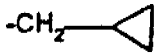
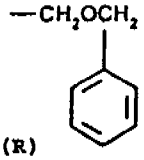
Taulukko D (jatkoa 5)

Yhdiste nro	R_I	R_{II} ja konfiguraatio	X_1	X_2	X_3	Sp.; °C $[\alpha]_D^{20}$ (c=; liuotin)
138	$-(CH_2)_4CH_3$	 (S)	CH_3	H	OCH_3	öljy -174,0 (1,07; CH_3OH)
139	$-(CH_2)_4CH_3$	 (R, S)	CH_3	H	OCH_3	öljy
140	$-(CH_2)_4CH_3$	$-CH(CH_3)_2$ (R)	CH_3	H	OCH_3	öljy -28,0 (1; CH_3OH)
141	$-(CH_2)_4CH_3$	 (R)	CH_3	H	OCH_3	öljy -32,0 (1; CH_2Cl_2)
142	$-(CH_2)_4CH_3$	 (R)	CH_3	H	OCH_3	öljy ND
143	$-(CH_2)_4CH_3$	 (R)	CH_3	H	OCH_3	öljy -21,2 (1; CH_3OH)

Taulukko D (jatkoa 6)

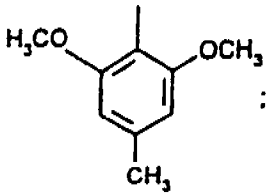
Yhdiste nro	R_I	R_{II} ja konfiguraatio	X_1	X_2	X_3	Sp.; ^oC $[\alpha]_D^{20}$ (c=; liuotin)
144	$-(CH_2)_4CH_3$	 (R)	CH_3	H	OCH_3	öljy ND
145		 (R)	CH_3	H	OCH_3	148°C (vetykloridi) -21,7 (1,05; CH_3OH)
146	$-(CH_2)_4CH_3$	 (R)	Cl	OCH_3	H	öljy -5,4 (1,45; CH_3OH)
147	$-(CH_2CH_3$	 (R)	CH_3	H	OCH_3	öljy -25,0 (1,15; CH_3OH)
148		 (R)	CH_3	H	OCH_3	öljy -47,9 (1; CH_3OH)

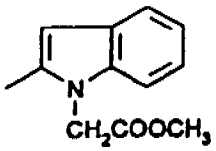
Taulukko D (jatkoa 7)

Yhdiste nro	R_I	R_{II} ja konfiguraatio	X_1	X_2	X_3	Sp.; °C $[\alpha]_D^{20}$ (c=; liuotin)
149		 (R)	CH_3	H	OCH_3	öljy -17,9 (1; CH_3OH)
150	CH_3	 (R)	CH_3	H	OCH_3	öljy -13,5 (1; CH_3OH)
151		 (R)	CH_3	H	OCH_3	öljy -30,8 (1; CH_3OH)

Esimerkki 1

SR120683

(I) : Ar =  ; R_I = $-(CH_2)_2CH(CH_3)_2$; R_{II} = H ;

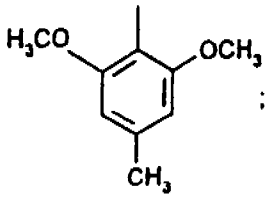
R_{III} = 

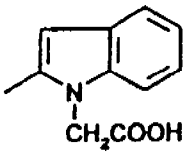
0,8 g [(2,6-dimetoksi-4-metyylifenyyli)-(isopentyyli)karbaomyyli]metyyliamiinivetykloridia (yhdistettä 100) liuotetaan 10 ml:aan dimetyyliformamidia ja lisätään 0,58 g 1-(metoksikarbonyylimetyyli)-2-indolikarboksyylihappoa, 1,12 g BOP:a ja sitten tipoittain 0,75 g trietyy-

liamiinia peräkkäin reaktioseokseen huoneenlämpötilassa. Reaktioseos jätetään huoneenlämpötilaan 20 tunniksi, sitten se kaadetaan kylmään veteen ja vesifaasia uutetaan etyyliasetaatilla. Orgaaniset uutteet pestään vedellä ja sitten kuivataan vedettömällä natriumsulfaatilla. Liuotin haihdutetaan, jolloin jäljelle jää keltainen öljy, joka puhdistetaan flash-kromatografialla silikageelikolonnilla, eluentti: dikloorimetaani/metanoli, 98/2 (tilavuus/tilavuus), jolloin saadaan metyyli-{2-[[(2,6-dimetoksi-4-metyylifenyyli)-(isopentyyli)karbamoyyli]metyylikarbamoyyli]-1-indolyyli}asetaatin valkoisia kiteitä; sp. = 141 °C; saanto: 91 %.

Esimerkki 2

SR120696

(I) : Ar =  ; R_I = —$(CH_2)_2CH(CH_3)_2$; R_{II} = H ;

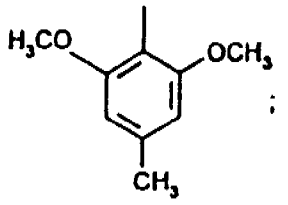
R_{III} = 

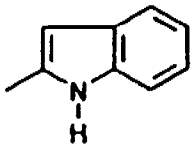
0,6 g esteriä, joka on valmistettu esimerkin 1 mukaisesti, suspendoidaan 20 ml:aan metanolia ja reaktioseokseen lisätään 1,8 ml natriumhydroksidin 1 N vesiliuosta. Lisätään 6 ml dimetyyliformamidia reaktioseoksen homogenisoimiseksi ja sen jälkeen reaktioseos jätetään 2 tunniksi huoneenlämpötilaan. Metanoli haihdutetaan ja jäännös kaadetaan kylmään veteen. Vesifaasi tehdään happamaksi vetykloridihapon 1 N vesiliuoksella ja uutetaan dikloorimetaanilla. Orgaaniset uutteet pestään vedellä ja kuivataan vedettömällä natriumsulfaatilla. Liuotin haihdutetaan, jolloin jäljelle jää {2-[[(2,6-dimetoksi-4-metyylifenyyli)-(isopentyyli)karbamoyyli]metyylikarbamoyyli]-1-indo-

lyyli}etikkahapon valkoisia kiteitä, jotka pestään di-isopropyylieetterillä, sp. = 208 °C; saanto: 96 %.

Esimerkki 3

SR120733

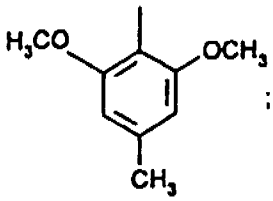
(I) : Ar =  ; R_I = $-(CH_2)_4CH_3$; R_{II} = $-CH_3$;

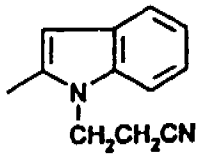
R_{III} =  : R-enantiomeeri

0,6 g (R)-2-[(2,6-dimetoksi-4-metyylifenyyli)pentyylikarbamoyyli]etyyliamiinivetykloridia (yhdistettä 109) suspendoidaan 10 ml:aan dimetyyliformamidia. Lisätään 0,286 g 1H-indoli-2-karboksyylihappoa, 0,808 g BOP:a ja tipoittain 0,6 g N-etyylimorfoliinia 0 °C:ssa ja reaktioseos jätetään huoneenlämpötilaan 18 tunniksi. Reaktioseos kaadetaan kylmään veteen ja vesifaasia uutetaan etyyliasetaatilla. Orgaaniset uutteet pestään vedellä ja kuivataan vedettömällä natriumsulfaatilla. Liuotin haihdutetaan, jolloin jäljelle jää ruskea kiteinen jäännös, joka puhdistetaan kromatografialla silikageelikolonnilla, eluentti: dikloorimetaani/etanoli, 99/1 (tilavuus/tilavuus), jolloin saadaan (R)-N-{1-[(2,6-dimetoksi-4-metyylifenyyli)pentyylikarbamoyyli]etyyli}-1H-indoli-2-karboksiamidivalkoisten kiteiden muodossa; sp. = 193 °C; saanto: 84 %, $[\alpha]_D^{20}$ = -78° (c = 1, CH_2Cl_2).

Esimerkki 4

SR121102

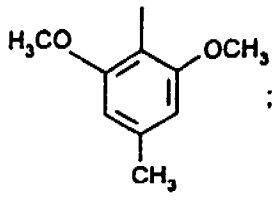
(I) : Ar =  ; R_I =  ; R_{II} = H

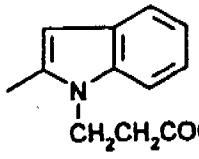
R_{III} = 

1,5 g [(sykloheksyylimetyyli)-(2,6-dimetoksi-4-metyylifenyyli)karbamoyyli]metyyliamiinivetykloridia (yhdistettä 113) liuotetaan 10 ml:aan dimetyyliformamidia ja sen jälkeen lisätään peräkkäin 0,918 g 1-(2-syaanietyyli)-2-indolikarboksyylihappoa, 1,95 g BOP:a ja sitten tipoittain 1,28 g trietyyliamiinia. Reaktioseos jätetään huoneenlämpötilaan 3 tunniksi, sitten se kaadetaan kylmään veteen ja vesifaasia uutetaan etyyliasetaatilla. Orgaaniset uutteet kuivataan vedettömällä natriumsulfaatilla ja haihdutetaan kuiviin. Jäännös puhdistetaan flash-kromatografialla silikageelikolonnilla, eluentti: dikloorimetaani/metanoli, 98/2 (tilavuus/tilavuus), jolloin saadaan 3-{2-[[(sykloheksyylimetyyli)-(2,6-dimetoksi-4-metyylifenyyli)karbamoyyli]metyylikarbamoyyli]-1-indolyyli}propionitriili tahnamaisen vaahdon muodossa; saanto: 91 %.

Esimerkki 5

SR120767

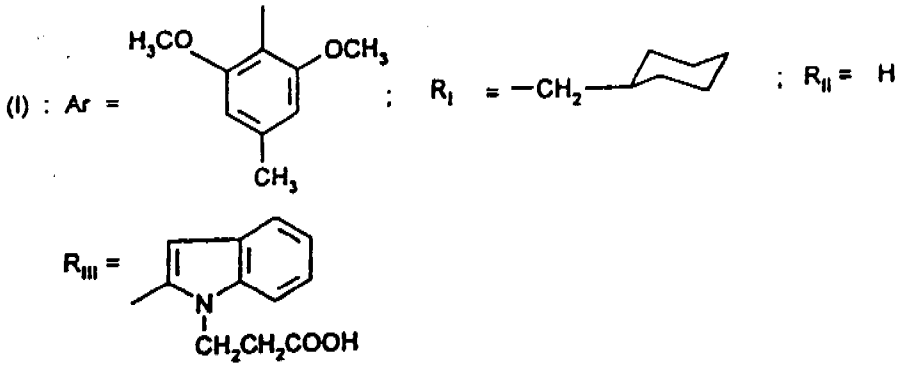
(I) : Ar =  ; R_I =  ; R_{II} = H

R_{III} = 

40 ml metanolia kyllästetään 0 °C:ssa (kesto 30 minuuttia) kaasumaisella vetykloridihapolla. Siihen lisätään tipoittain 1,9 g nitriiliä, joka on valmistettu esimerkin 4 mukaisesti, liuotettuna etukäteen 10 ml:aan metanolia ja jäähdytettynä -10 °C:seen, ja reaktioseos jätetään -5 °C:seen 18 tunniksi. Suoritetaan kaasun poisto ja sen jälkeen metanoli haihdutetaan kuiviin. Jäännös otetaan talteen veden ja metanolin seokseen ja reaktioseos jätetään huoneenlämpötilaan 3 tunniksi. Haihdutetaan kuiviin ja jäännös otetaan talteen veteen. Vesifaasia uutetaan etyyliasetaatilla. Orgaaniset uutteet kuivataan käyttäen vedetöntä natriumsulfaattia ja haihdutetaan tyhjössä kuiviin. Öljymäinen jäännös puhdistetaan kromatografialla silikageelikolonnilla, eluentti: dikloorimetaani/metanoli, 98/2 (tilavuus/tilavuus), jolloin saadaan metyyli-3-{2-[[(sykloheksyylimetyyli)-(2,6-dimetoksi-4-metyylifenyyli)-karbamoyyli]metyylikarbamoyyli]-1-indolyyli}propionaatin valkoisia kiteitä; sp. = 68 °C; saanto: 92 %.

Esimerkki 6

SR120782

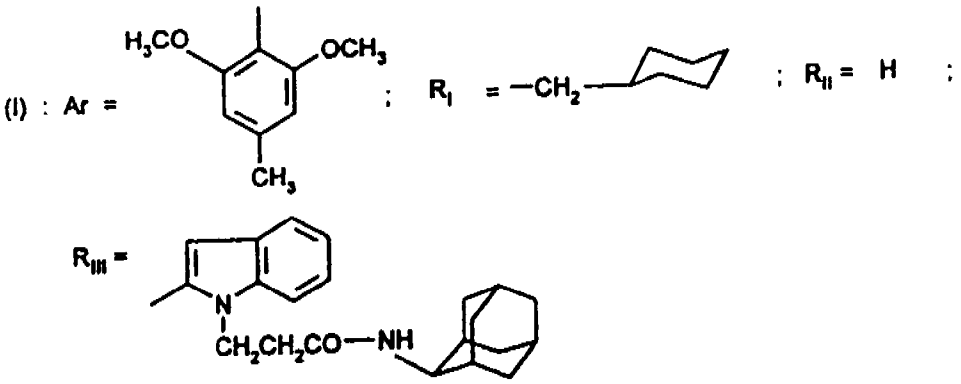


1,2 g esteriä, joka on valmistettu edellä esimerkin 5 mukaisesti, liuotetaan 15 ml:aan metanolia ja lisätään 3,4 ml 1 N litiumhydroksidiliuosta. Reaktioseos jätetään huoneenlämpötilaan 18 tunniksi, sitten metanoli haihdutetaan ja jäännös otetaan talteen veteen. Vesifaasia uutetaan etyyliasetaatilla. Orgaaniset uutteet kuivataan ve-

dettömällä natriumsulfaatilla ja haihdutetaan kuiviin. Väritön öljy kiteytetään pentaanista, jolloin saadaan 3-{2-[[(sykloheksyylimetyyli)-(2,6-dimetoksi-4-metyylifenyyli)karbamoyyli]metyylikarbamoyyli]-1-indolyyli}propionihapon valkoisia kiteitä; sp. = 110 °C; saanto: 98 %.

Esimerkki 7

SR120791

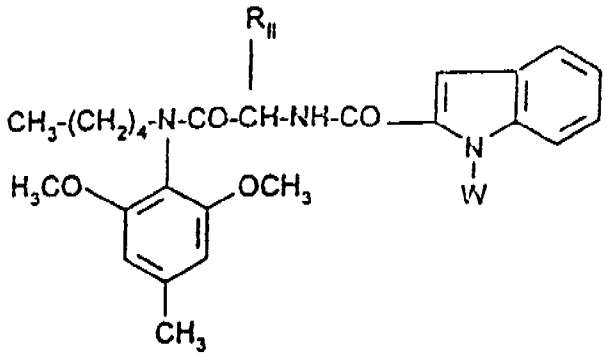


0,6 g happoa, joka on valmistettu esimerkin 6 mukaisesti, liuotetaan 10 ml:aan dimetyyliformamidia ja sen jälkeen reaktioseokseen lisätään 0,173 g 2-adamantaaniamiinia, 0,505 g BOP:a ja sitten tipoittain 0,227 g trietyyliamiinia. Reaktioseos jätetään huoneenlämpötilaan 18 tunniksi, sitten se kaadetaan veteen ja vesifaasia uutetaan etyyliasetaatilla. Orgaaniset uutteet kuivataan vedettömällä natriumsulfaatilla ja haihdutetaan kuiviin. Saatu jäännös puhdistetaan kromatografialla silikageelikolonnilla, eluenttina dikloorimetaani/metanoli, 99/1 (tilavuus/tilavuus).

Saadaan N-(2-adamantyyli)-3-{[(sykloheksyylimetyyli)-(2,6-dimetoksi-4-metyylifenyyli)karbamoyyli]metyylikarbamoyyli}-1-indolyyli]propioniamidin valkoisia kiteitä; sp. = 96 °C; saanto: 88 %.

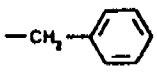
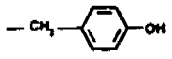
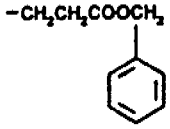
Toteuttamalla esimerkkien 1 - 7 mukaiset valmistukset käyttäen sopivia lähtöaineita valmistetaan esimerkit 8 - 184, jotka on kuvattu taulukoissa I - VII jäljempänä.

Taulukko I

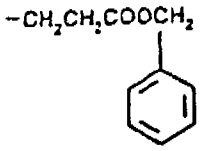
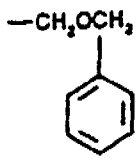
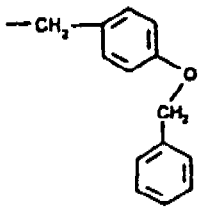


Esim. nro	R_{II} ja konfiguraatio	W	Sp.; °C	$[\alpha]_D^{20}$ (c=; liuotin)
8 120539	H	H	180	-
9 120540	H	$-CH_2COOCH_3$	130	-
10 120553	H	$-CH_2COOH$	188	-
11 120820	H	$-CH_2CH_2COOH$	76	-
12 120734	$-CH_3$ (R)	$-CH_2COOCH_3$	73	ND

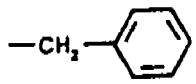
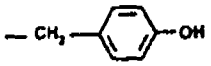
Taulukko I (jatkoa 1)

Esim. nro	R_{II} ja konfiguraatio	W	Sp.; °C	$[\alpha]_D^{20}$ (c=; liuotin)
13 120739	$-CH_3$ (R)	$-CH_2COOH$	98	-99,6 (1; CH_3OH)
14 120764	$-CH_2OH$ (R)	H	124	-48,4 (1; CH_2Cl_2)
15 120761	$-CH_2COOH$ (R)	H	205	-76,8 (1; $CHCl_3$)
16 120605	$-CH_2CH_2$ COOH (R)	H	110	-84,6 (0,9; DMF)
17 120561	$-CH_2CH_2$ COOH (S)	H	110	+67,6 (0,9; DMF)
18 120779	 (R)	H	252	-12,7 (1,05; CH_2Cl_2)
19 120737	 (R)	H	204	-8,8 (0,99; DMF)
20 120543	 (S)	H	124	+57,0 (1; DMF)

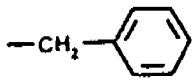
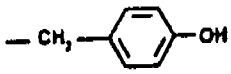
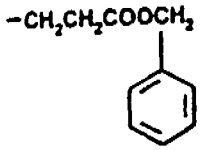
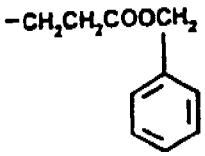
Taulukko 1 (jatkoa 2)

Esim. nro	R_{II} ja konfiguraatio	W	Sp.; °C	$[\alpha]_D^{20}$ (c=; liuotin)
21 120601	 (R)	H	128	-56,2 (1; DMF)
22 120744	 (R)	H	179	-62,2 (1; CH_2Cl_2)
23 120781	$-CH_2CONH_2$ (R)	H	206	liukenematon
24 120785	$-CH_2CH_2C(=O)NH_2$ (R)	H	135	-99,8 (1,04; CH_2Cl_2
25 120730	 (R)	H	193	ND
26 120810	$-CH_2OH$ (R)	$-CH_2COOH$	192	-36,6 (1; CH_3OH)
27 120772	$-CH_2COOH$ (R)	$-CH_2COOH$	115	-85,0 (1; $CHCl_3$)

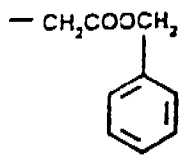
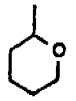
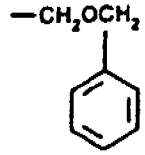
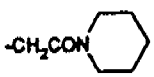
Taulukko 1 (jatkoa 3)

Esim. nro	R_{II} ja konfiguraatio	W	Sp.; °C	$[\alpha]_D^{20}$ (c=; liuotin)
28 120606	$-CH_2CH_2COOH$ (R)	$-CH_2COOH$	100	-67,7 (0,9; DMF)
29 120565	$-CH_2CH_2COOH$ (S)	$-CH_2COOH$	128	+73,3 (0,9; DMF)
30 120763	 (R)	$-CH_2COOH$	115	-25,6 (1,02; CH_3OH)
31 120740	 (R)	$-CH_2COOH$	238	-8,3 (1,02; DMF)
32 120770	$-CH_2CONH_2$ (R)	$-CH_2COOH$	150	-62,7 (1; CH_3OH)
33 120786	$-CH_2CH_2CONH_2$ (R)	$-CH_2COOH$	150	-106,4 (1,17; CH_2Cl_2)
34 120745	$-CH_2OH$ (R)	$-CH_2COOCH_3$	87	-62,2 (1; CH_3OH)
35 120760	$-CH_2COOH$ (R)	$-CH_2COOCH_3$	104	-81,0 (0,99; $CHCl_3$)

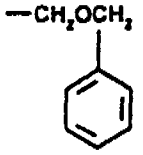
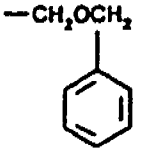
Taulukko 1 (jatkoa 4)

Esim. nro	R_{II} ja konfiguraatio	W	Sp.; °C	$[\alpha]_D^{20}$ (c=; liuotin)
36 120604	$-CH_2CH_2COOH$ (R)	$-CH_2COOCH_3$	80	-62,4 (0,9; DMF)
37 120748	 (R)	$-CH_2COOCH_3$	162	-21,8 (CH_3OH)
38 120736	 (R)	$-CH_2COOCH_3$	120	-10,6 (0,98; DMF)
39 120600	 (R)	$-CH_2COOCH_3$	50	-47,3 (0,9; DMF)
40 120552	 (S)	$-CH_2COOCH_3$	48	+47,0 (0,9; DMF)
41 120769	$-CH_2CONH_2$ (R)	$-CH_2COOCH_3$	213	-115,2 (1; CH_2Cl_2)
42 120784	$-CH_2CH_2CONH_2$ (R)	$-CH_2COOCH_3$	152	-80,8 (1,02; CH_2Cl_2)

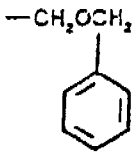
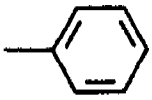
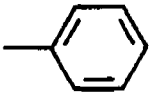
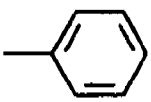
Taulukko 1 (jatkoa 5)

Esim. nro	R_{II} ja konfiguraatio	W	Sp.; °C	$[\alpha]_D^{20}$ (c=; liuotin)
43 120750	 (R)		66	-51,8 (1; $CHCl_3$)
44 120787A	 (R)	$-CH_2COONa$	154	-35,8 (0,92; CH_3OH)
45 121223	$-CH_3$ (S)	$-CH_2COOCH_3$	72	+101,5 (1; CH_3OH)
46 121230	$-CH_3$ (S)	$-CH_2COOH$	94	+100,8 (1; CH_3OH)
47 121231	$-CH_3$ (S)	H	195	+86,3 (1; CH_2Cl_2)
48 121260	$-CH_3$ (R)		86	-81,5 (0,998; CH_3OH)

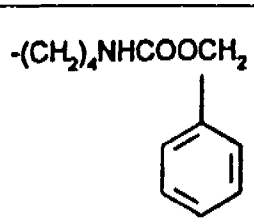
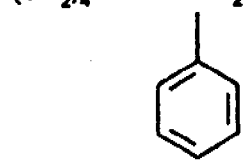
Taulukko 1 (jatkoa 6)

Esim. nro	R_{II} ja konfiguraatio	W	Sp.; °C	$[\alpha]_D^{20}$ (c=; liuotin)
49 121262	 (R)	H	242	-29,7 (0,96; CH_2Cl_2)
50 121263	 (R)	$-CH_2COOCH_3$	90	-62,2 (1,1; CH_2Cl_2))
51 121264A	 (R)	$-CH_2COONa$	220	-40,2 (0,96; CH_2Cl_2)
52 121265	 (S)	$-CH_2COOCH_3$	60	+47,2 (0,94; CH_3OH)
53 121266	 (S)	H	176	+47,8 (0,93; CH_2Cl_2
54 121279	$-CH_3$ (R)	$-CH_2CH_2$ COOH	67	-102,9 (0,998; CH_3OH)
55 121280	$-CH_3$ (R)	$-CH_3$	67	-114,0 (1; CH_3OH)

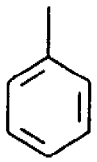
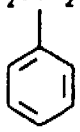
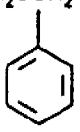
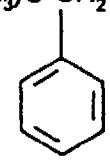
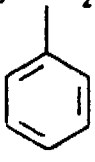
Taulukko 1 (jatkoa 7)

Esim. nro	R_{II} ja konfiguraatio	W	Sp.; °C	$[\alpha]_D^{20}$ (c=; liuotin)
56 121287A	 (S)	$-CH_2COOLi$	158	+40,0 (1; CH_3OH)
57 121291	$-CH_3$ (R)	$-CH_2CH_2OH$	66	-108,9 (1; CH_3OH)
58 121305	$-CH_3$ (R)	$-CH_2COOCH_3$	60	-46,5 (1,1; CH_3OH)
59 121316	 Raseeminen	$-CH_2COOCH_3$	75	-
60 121320	 Raseeminen	H	229	-
61 121323	 Raseeminen	$-CH_2COOH$	186	-

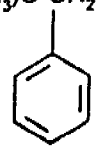
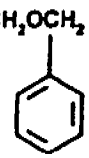
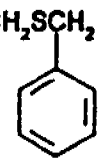
Taulukko 1 (jatkoa 8)

Esim. nro	R_{II} ja konfiguraatio	W	Sp.; °C	$[\alpha]_D^{20}$ (c=; liuotin)
62 121324	$-CH_3$ (R)	$-C_2H_5$	48	-116,2 (1,005; CH_3OH)
63 121347	$-CH(CH_3)_2$ (R)	H	231	-148,1 (1; DMF)
64 121348	$-CH(CH_3)_2$ (R)	$-CH_2COOCH_3$	76	-102,5 (1; CH_3OH)
65 121354	$-CH(CH_3)_2$ (R)	$-CH_2COOH$	192	- 113,4 (1; CH_3OH)
66 121366	 (R)	$-CH_2COOCH_3$	68	-44,0 (1; CH_3OH)
67 121367	 (R)	H	95	-63,3 (0,92; CH_3OH)

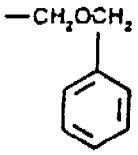
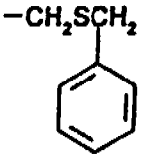
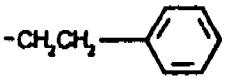
Taulukko 1 (jatkoa 9)

Esim. nro	R_{II} ja konfiguraatio	W	Sp. °C	$[\alpha]_D^{26}$ (c = ; liuotin)
68	$-(CH_2)_4NH_2$ (R)	H	134	-83,9 (0,9 ; CH_3OH)
69	$-(CH_2)_4NHCOOCH_2$  (R)	$-CH_2COOH$	118	-46,5 (1 ; CH_3OH)
70	$-CH_2OCH_2$  (R)	$-CH_2CH_2COOCH_3$	öljy	-46,7 (0,8 ; CH_3OH)
71	$-CH_2OCH_2$  (R)	$-CH_2CH_2COOH$	84	-45,0 (0,85 ; CH_3OH)
72	$-^*CH(CH_3)O-CH_2$ (S)  (R)	$-CH_2COOCH_3$	117	-95,0 (0,995 ; CH_3OH)
73	$-^*CH(CH_3)O-CH_2$ (S)  (R)	$-CH_2COOH$	85	-100,7 (1,01 ; CH_3OH)

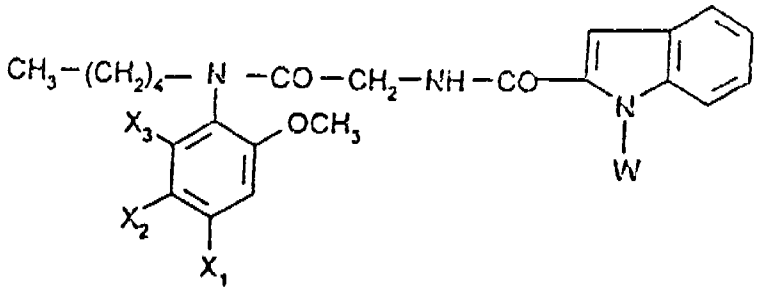
Taulukko 1 (jatkoa 10)

Esim. nro	R_{II} ja konfi-guraatio	W	Sp.; °C	$[\alpha]_D^{20}$ (c=; liuotin)
74 121439	-*CH(CH$_3$)O-CH$_2$ (S) (R) 	H	195	-92,5 (1; CH_2Cl_2)
75 121447	-$(CH_2)_4NH_2$ (R)	-CH_2COOH	173	-173,0 (0,6; CH_3OH)
76 121506	—CH_2OCH_2  (R)	-CH_2CH_3	öljy	-48,3 (1; CH_3OH)
77 121507	—CH_2OCH_2  (R)	-CH_3	107	-60,4 (1; CH_3OH)
78 121552	—CH_2SCH_2  (R)	-CH_2COOCH_3	110	-23,7 (1,007; CH_3OH)
79 121553	-CH_2CH_2— (R)	-CH_2COOCH_3	66	-32,6 (0,995; CH_3OH)

Taulukko 1 (jatkoa 11)

Esim. nro	R_{II} ja konfi-guraatio	W	Sp.; °C	$[\alpha]_D^{20}$ (c=; liuotin)
80 121554	 (R)	$-CH_2CH_2OH$	58	-32,4 (1; CH_3OH)
81 121555	 (R)	$-CH_2COOH$	72	-20,6 (1; CH_3OH)
82 121556	 (R)	$-CH_2COOH$	101	-34,0 (1; CH_3OH)

Taulukko II

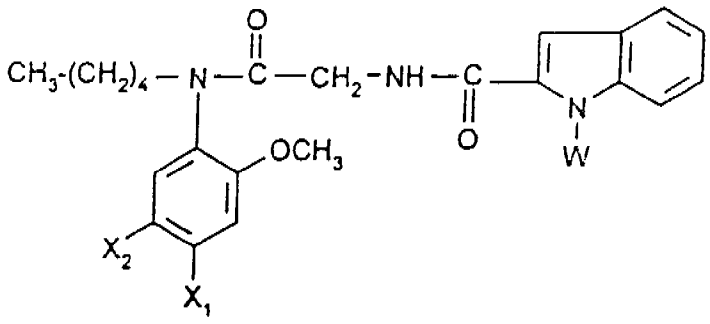


Esim. nro	X_1	X_2	X_3	W	Sp.; °C
83 120858	OCH_3	CH_3	Cl	$-CH_2COOCH_3$	129
84 120859	OCH_3	CH_3	Cl	H	178
85 120863	OCH_3	CH_3	Cl	CH_2COOH	175
86 120913	Cl	CH_3	H	CH_2COOCH_3	90
87 120921	Cl	CH_3	H	H	189
88 120924	Cl	CH_3	H	$-CH_2COOH$	197
89 120926	Cl	OCH_3	H	H	194

Taulukko II (jatkoa1)

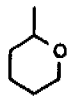
Esim. nro	X_1	X_2	X_3	W	Sp.; °C
90 120927	Cl	OCH_3	H	$-CH_2COOCH_3$	132
91 120938	Cl	OCH_3	H	$-CH_2COOH$	118
92 120950	CH_3	Cl	H	H	196
93 120963	CH_3	Cl	H	$-CH_2COOCH_3$	116
94 120958A	CH_3	Cl	H	$-CH_2-COO^-Na^+$	115

Taulukko III

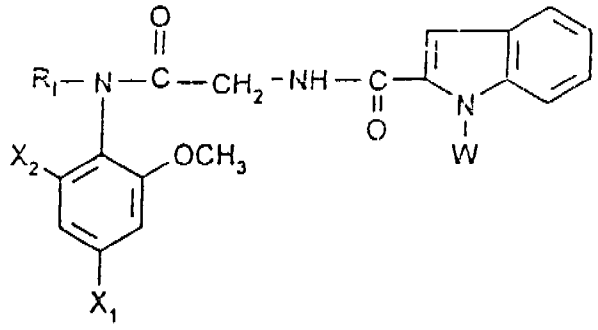


Esim. nro	X_1	X_2	W	Sp.; °C
95 120789	OCH_3	CH_3	H	61
96 120801	OCH_3	CH_3	CH_2COOH	130
97 120812	CH_3	OCH_3	H	189
98 120718	OCH_3	OCH_3	CH_2COOCH_3	51
99 120719	OCH_3	OCH_3	CH_2COOH	202
100 120720	OCH_3	OCH_3	H	199
101 120762	CH_3	OCH_3	CH_2COOCH_3	110

Taulukko III (jatkoa 1)

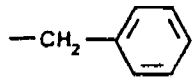
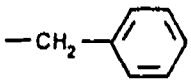
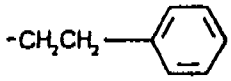
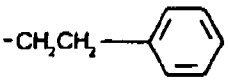
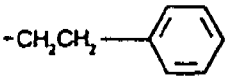
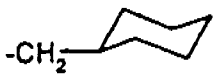
Esim. nro	X_1	X_2	W	Sp.; °C
102 120771	CH_3	OCH_3		76
103 120773	CH_3	OCH_3	CH_2COOH	166

Taulukko IV



Esim. nro	R_1	W	X_1	X_2	Sp.; °C
104 120642	$-(CH_2)_6CH_3$	H	CH_3	OCH_3	129
105 120645	$-(CH_2)_6CH_3$	$-CH_2COOH$	CH_3	OCH_3	178
106 120722	$-(CH_2)_6CH_3$	$-(CH_2)_2COOCH_3$	CH_3	OCH_3	91
107 120723	$-(CH_2)_6CH_3$	$-(CH_2)_2COOH$	CH_3	OCH_3	85
108 120705	$-(CH_2)_2CH(CH_3)_2$	H	CH_3	OCH_3	199
109 120964	$-(CH_2)_2CH(CH_3)_2$	H	OCH_3	OCH_3	188

Taulukko IV (jatkoa 1)

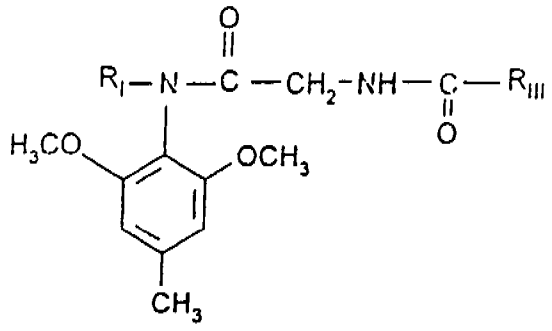
Esim. nro	R_1	W	X_1	X_2	Sp.; °C
110 121077	$-(CH_2)_2CH(CH_3)_2$	$-CH_2COOH$	OCH_3	OCH_3	226
111 120766		H	CH_3	OCH_3	225
112 120796A		$-CH_2COO^-Na^+$	CH_3	OCH_3	235
113 120797		H	CH_3	OCH_3	238
114 120799		$-CH_2COOCH_3$	OCH_3	H	163
115 120809		$-CH_2COOH$	OCH_3	H	198
116 120694		H	CH_3	OCH_3	234
117 120695		$-CH_2COOCH_3$	CH_3	OCH_3	161

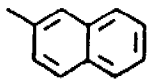
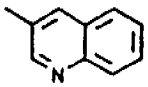
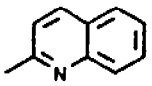
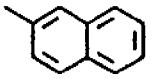
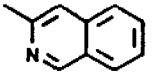
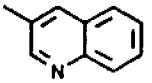
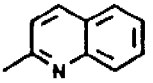
Taulukko IV (jatkoa 2)

Esim. nro	R_1	W	X_1	X_2	Sp.; °C
118 120590		$-CH_2COOH$	CH_3	OCH_3	212
119 120798		$-CH_2CONH$ (2 — Ada (1))	CH_3	OCH_3	196
120 120622	$-(CH_2)_3OCH_3$	H	CH_3	OCH_3	198
121 120621	$-(CH_2)_3OCH_3$	$-CH_2COOH$	CH_3	OCH_3	202
122 120624	$-(CH_2)_3OCH_3$	$-CH_2COOCH_3$	CH_3	OCH_3	76
123 120659	$-(CH_2)_3OCH_3$	$-(CH_2)_2COOH$	CH_3	OCH_3	103
124 120618	$-(CH_2)_3OCH_3$	$-(CH_2)_2COOCH_3$	CH_3	OCH_3	94
125 121077	$-(CH_2)_2CH(CH_3)_2$	$-CH_2COOH$	OCH_3	OCH_3	226

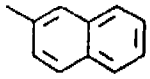
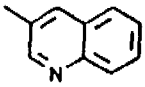
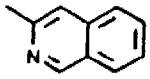
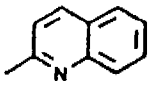
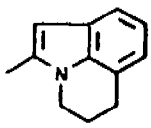
Huomaa: (1) 2-ada merkitsee 2-adamantyyliryhmää

Taulukko V

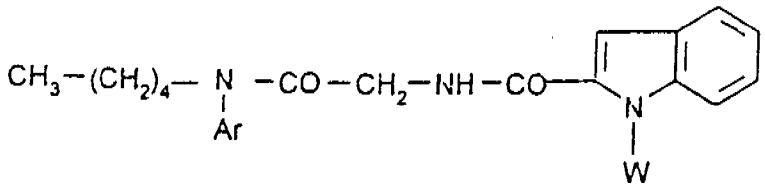


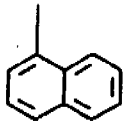
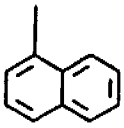
Esim. nro	R_I	R_{III}	Sp.;°C
126 120634	$-(CH_2)_4CH_3$		136
127 120635	$-(CH_2)_4CH_3$		173
128 120637	$-(CH_2)_4CH_3$		173
129 120640	$-(CH_2)_6CH_3$		108
130 120644	$-(CH_2)_6CH_3$		150
131 120641	$-(CH_2)_6CH_3$		98
132 120638	$-(CH_2)_6CH_3$		122

Taulukko V (jatkoa 1)

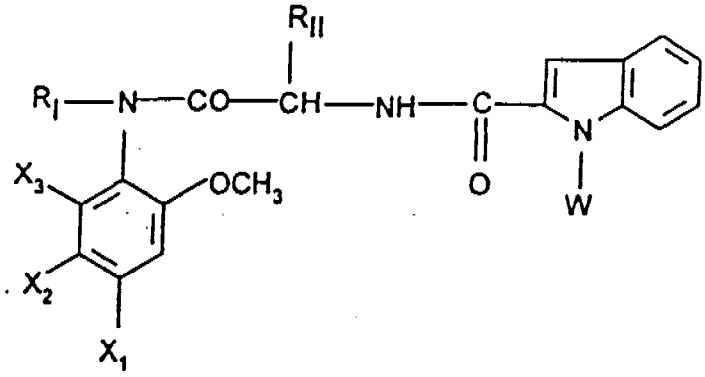
Esim. nro	R_I	R_{III}	Sp.; °C
133 120657	$-(CH_2)_3OCH_3$		101
134 120617	$-(CH_2)_3OCH_3$		134
135 120658	$-(CH_2)_3OCH_3$		176
136 120620	$-(CH_2)_3OCH_3$		174
137 120619	$-(CH_2)_3OCH_3$		167

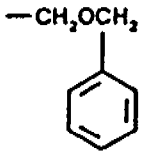
Taulukko VI



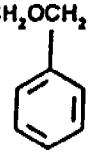
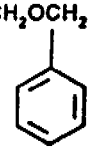
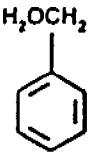
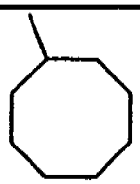
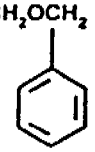
Esim. nro	Ar	W	Sp.; °C
138 120861		-CH_2COOCH_3	71
139 120882		-CH_2COOH	159

Taulukko VII

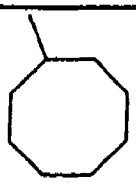
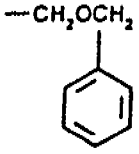
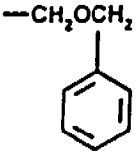
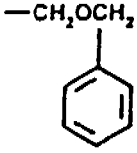
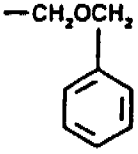
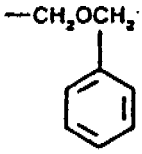
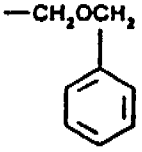


Esim. nro	R_I	R_{II} ja konfiguraatio	X_1	X_2	X_3	W	Sp.; °C $[\alpha]_D^{20}$ (C=;liuotin)
140 121302		$-CH_3$ (R)	CH_3	H	OCH_3	$-CH_2COOCH_3$	130 -87,4 (1 ; CH_3OH)
141 121315		$-CH_3$ (R)	CH_3	H	OCH_3	$-CH_2COOH$	171 -87,3 (1 ; CH_3OH)
142 121319		$-CH_3$ (R)	CH_3	H	OCH_3	H	252 -81,5 (1 ; CH_2Cl_2)
143 121440	$-(CH_2)_4CH_3$	 (R)	OCH_3	CH_3	Cl	H	92 -74,4 (1,1 ; CH_3OH)

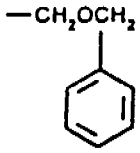
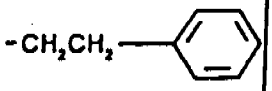
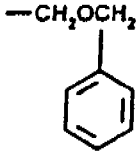
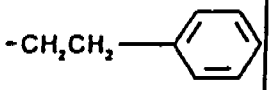
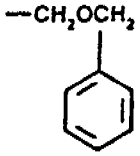
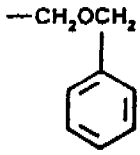
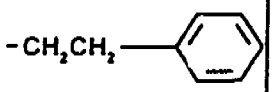
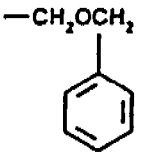
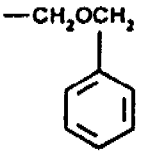
Taulukko VII (jatkoa 1)

Esim. nro	R_I	R_{II} ja konfiguraatio	X_1	X_2	X_3	W	Sp.; °C $[\alpha]_D^{20}$ (C=; liuotin)
144 121441	$-(CH_2)_4CH_3$	$-CH_2OCH_2$  (R)	OCH_3	CH_3	H	$-CH_2COOCH_3$	78 -88,2 (1,4 ; CH_3OH)
145 121442	$-(CH_2)_4CH_3$	$-CH_2OCH_2$  (R)	OCH_3	CH_3	Cl	$-CH_2COOH$	89 -59,3 (0,85 ; CH_3OH)
146 121443	$-(CH_2)_4CH_3$	$-CH_2OCH_2$  (R)	OCH_3	CH_3	H	H	190 -104,0 (0,75 ; CH_3OH)
147 121444	$-(CH_2)_4CH_3$	$-CH_2OCH_2$  (R)	OCH_3	CH_3	H	$-CH_2COOH$	72 -66,5 (1 ; CH_3OH)
148 121445		$-CH_2OCH_2$  (R)	CH_3	H	OCH_3	$-CH_2COOH$	110 -54,0 (1,05 ; CH_3OH)
149 121446	$-(CH_2)_4CH_3$	$-CH_2OCH_2$  (R)	OCH_3	CH_3	Cl	$-CH_2COOCH_3$	55 -88,2 (1,1 ; CH_3OH)

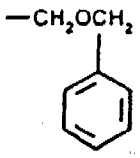
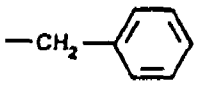
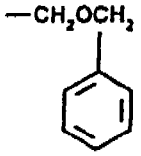
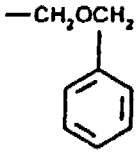
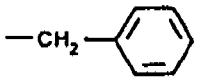
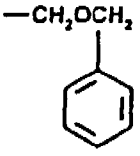
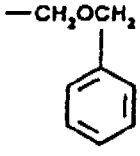
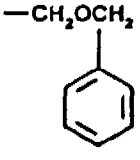
Taulukko VII (jatkoa 2)

Esim. nro	R_I	R_{II} ja konfiguraatio	X_1	X_2	X_3	W	Sp.; °C $[\alpha]_D^{20}$ (C=; liuotin)
150 121448		 (R)	CH_3	H	OCH_3	$-CH_2CO_2CH_3$	78 -50,0 (0,985; CH_3OH)
151 121449	$-(CH_2)_4CH_3$	 (R)	CH_3	Cl	H	H	186 -13,0 (1 ; DMF)
152 121450	$-(CH_2)_4CH_3$	 (R)	CH_3	Cl	H	$-CH_2COOH$	205 -6,0 (1,1 ; DMF)
153 121451	$-(CH_2)_4CH_3$	 (R)	CH_3	Cl	H	$-CH_2COOCH_3$	60 -6,0 (1,125; CH_3OH)
154 121452		 (R)	CH_3	H	OCH_3	$-CH_2COOCH_3$	80 -45,0 (1,07; CH_3OH)
155 121453		 (R)	CH_3	H	OCH_3	$-CH_2COOH$	112 -45,0 (1; CH_3OH)

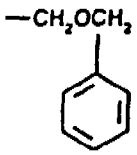
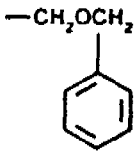
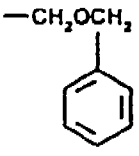
Taulukko VII (jatkoa 3)

Esim. nro	R_I	R_{II} ja konfiguraatio	X_1	X_2	X_3	W	Sp.; °C $[\alpha]_D^{20}$ (C=; liuotin)
156 121454		 (R)	CH_3	H	OCH_3	H	185 -70,0 (0,95 ; DMF)
157 121461		 (R)	CH_3	H	OCH_3	$-CH_2COOCH_3$	68 -31,5 (1 ; CH_3OH)
158 121462		 (R)	CH_3	H	OCH_3	H	157 -33,0 (1 ; CH_3OH)
159 121466	$-(CH_2)_4CH_3$	 (R)	Cl	CH_3	H	$-CH_2COOCH_3$	70 -19,0 (1,025 ; CH_3OH)
160 121467		 (R)	CH_3	H	OCH_3	$-CH_2COOH$	124 -33,0 (1 ; CH_3OH)
161 121471	$-(CH_2)_4CH_3$	 (R)	Cl	CH_3	H	$-CH_2COOH$	135 -19,0 (1,15 ; CH_3OH)

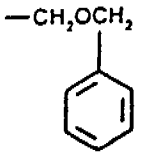
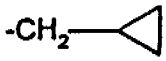
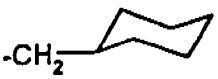
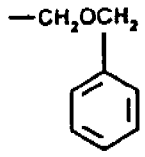
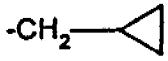
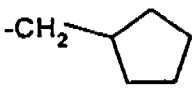
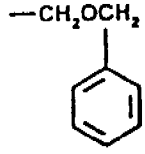
Taulukko VII (jatkoa 4)

Esim. nro	R_I	R_{II} ja konfiguraatio	X_1	X_2	X_3	W	Sp.; °C $[\alpha]_D^{20}$ (C=; liuotin)
162 121472	$-(CH_2)_4CH_3$	 (R)	Cl	CH_3	H	H	186 -14,0 (0,95 ; CH_2Cl_2)
163 121494		 (R)	CH_3	H	OCH_3	$-CH_2COOCH_3$	73 -80,2 (1 ; CH_3OH)
164 121511	$-(CH_2)_3CH_3$	 (R)	CH_3	H	OCH_3	$-CH_2COOCH_3$	60 -35,5 (1 ; CH_3OH)
165 121514		 (R)	CH_3	H	OCH_3	$-CH_2COOH$	112 -79,5 (1 ; CH_3OH)
166 121524	$-(CH_2)_4CH_3$	 (R)	OCH_3	H	OCH_3	$-CH_2COOCH_3$	58 -58,3 (1 ; CH_3OH)
167 121525	$-(CH_2)_4CH_3$	 (R)	OCH_3	H	OCH_3	$-CH_2COOH$	99 -61,1 (1 ; CH_3OH)

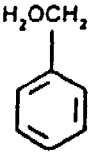
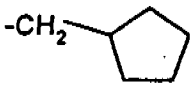
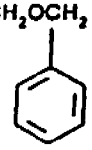
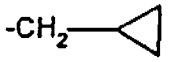
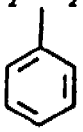
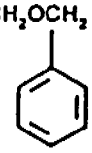
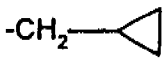
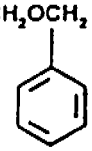
Taulukko VII (jatkoa 5)

Esim. nro	R_I	R_{II} ja konfiguraatio	X_1	X_2	X_3	W	Sp.; °C $[\alpha]_D^{20}$ (C=; liuotin)
168 121526		 (R)	CH_3	H	OCH_3	$-CH_2COOH$	165 -52,0 (0,805; CH_3OH)
169 121527		 (R)	CH_3	H	OCH_3	$-CH_2COOCH_3$	130 -49,0 (0,9 ; CH_3OH)
170 121530		 (R)	CH_3	H	OCH_3	$-CH_2COOCH_3$	120 -60,0 (0,97 ; CH_3OH)
171 121531		 (R)	CH_3	H	OCH_3	$-CH_2COOH$	165 -55,0 (0,825 ; CH_3OH)
172 121543	$-(CH_2)_3CH_3$	 (R)	CH_3	H	OCH_3	$-CH_2COOH$	81 -55,1 (1 ; CH_3OH)
173 121596	$-CH_2CH_3$	 (R)	CH_3	H	OCH_3	$-CH_2COOCH_3$	71 -59,3 (1 ; CH_3OH)

Taulukko VII (jatkoa 6)

Esim. nro	R_I	R_{II} ja konfiguraatio	X_1	X_2	X_3	W	Sp.; °C $[\alpha]_D^{20}$ (C=; liuotin)
174 121597A	$-CH_2CH_3$	 (R)	CH_3	H	OCH_3	$-CH_2COOLi$	100 -63,0 (1 ; CH_3OH)
175 121601		 (R)	CH_3	H	OCH_3	$-CH_2COOCH_3$	107 -73,7 (1 ; CH_3OH)
176 121599		 (R)	CH_3	H	OCH_3	$-CH_2COOCH_3$	150 -56,0 (0,925; CH_3OH)
177 121606	$-(CH_2)_4CH_3$	 (R)	Cl	OCH_3	H	$-CH_2COOCH_3$	70 -88,2 (0,97: CH_3OH)
178 121650		 (R)	CH_3	H	OCH_3	$-CH_2COOH$	153 -78,4 (1; CH_3OH)
179 121651		 (R)	CH_3	H	OCH_3	$-CH_2COOCH_3$	74 -53,3 (1 ; CH_3OH)

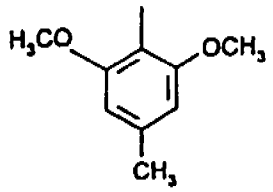
Taulukko VII (jatkoa 7)

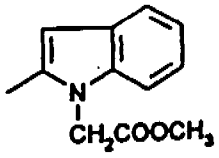
Esim. nro	R_I	R_{II} ja konfiguraatio	X_1	X_2	X_3	W	Sp.; °C $[\alpha]_D^{20}$ (C=; liuotin)
180 121655	$-CH_3$	$-CH_2OCH_2$  (R)	CH_3	H	OCH_3	$-CH_2COOCH_3$	64 -50,0 (1; CH_3OH)
181 121652		$-CH_2OCH_2$  (R)	CH_3	H	OCH_3	$-CH_2COOH$	110 -36,8 (1; CH_3OH)
182 121654		$-CH_2OCH_2$  (R)	CH_3	H	OCH_3	$-CH_2COOH$	126 -65,0 (1; CH_3OH)
183 121656	CH_3	$-CH_2OCH_2$  (R)	CH_3	H	OCH_3	$-CH_2COOH$	103 -58,6 (1; CH_3OH)
184 121653		$-CH_2OCH_2$  (R)	CH_3	H	OCH_3	$-CH_2COOCH_3$	76 -57,8 (1; CH_3OH)

Esimerkki 185

SR120759

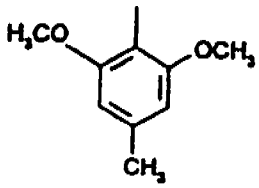
Metyyli-[2-{[butyyli-(2,6-dimetoksi-4-metyylifenyyli)karbamoyyli]metyylikarbamoyyli}-1-indolyyli]asetaatti

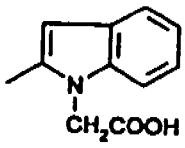
(I) : Ar =  ; R_I = CH_3—$(CH_2)_3$— ; R_{II} = H ;

R_{III} = 

Tämä tuote valmistetaan esimerkissä 1 kuvatun menetelmän mukaisesti [butyyli-(2,6-dimetoksi-4-metyylifenyyli)karbamoyyli]metyyliamiinista ja 1-(metoksikarbonyylimetyyli)-2-indolikarboksyylihaposta; sp. = 139 °C; saanto: 90 %.

Esimerkki 186 SR120768

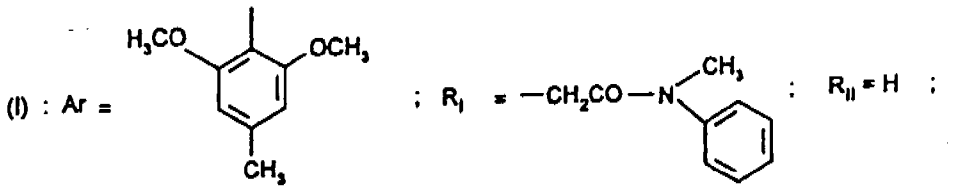
(I) : Ar =  ; R_I = CH_3—$(CH_2)_3$— ; R_{II} = H ;

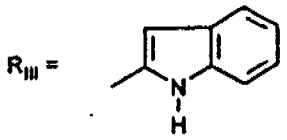
R_{III} = 

Toteuttamalla esimerkin 2 mukainen valmistus metyyli-{2-[[butyyli-(2,6-dimetoksi-4-metyylifenyyli)karb-

amoyyli]metyylikarbamoyyli]-1-indolyyli}asetaatista (esimerkki 185) valmsitettiin {2-[[butyyli-(2,6-dimetoksi-4-metyylifenyyli)karbamoyyli]metyylikarbamoyyli]-1-indolyyli}etikkahappo; sp. = 211 °C; saanto: 92 %.

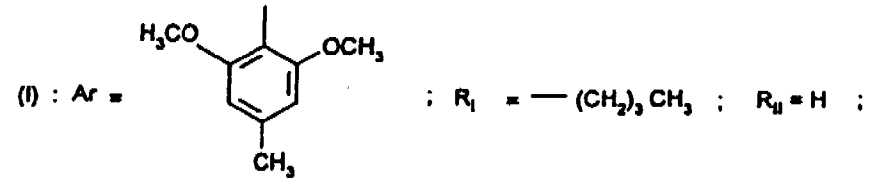
Esimerkki 187 SR120537

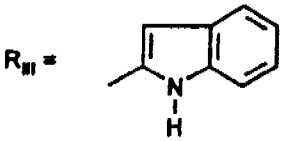




Toteuttamalla esimerkin 3 mukainen valmistus valmistetaan N-{[((metyylifenyylikarbamoyyli)metyyli)-(2,6-dimetoksi-4-metyylifenyyli)karbamoyyli]metyyli}-1H-indoli-2-karboksiamidi, sp. = 116 °C; saanto: 90 %.

Esimerkki 188 SR120704

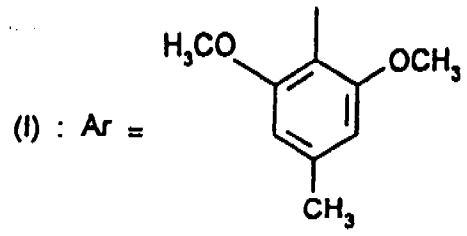




Toteuttamalla esimerkin 3 mukainen valmistus valmistetaanN-[[butyyli-(2,6-dimetoksi-4-metyylifenyyli)kar-

bamoyyli]metyyli]-1H-indoli-2-karboksiamidi; sp. = 210 °C; saanto: 91 %.

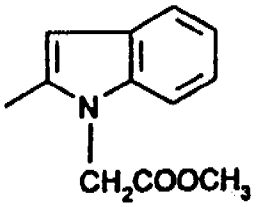
Esimerkki 189 SR121369



(I) : Ar =

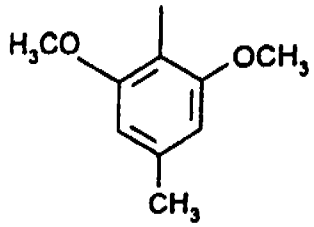
; R_I = $-(CH_2)_4CH_3$;

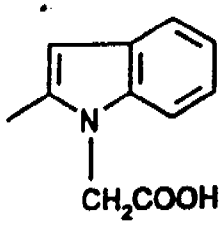
R_{II} = $-(CH_2)_4NH_2$; R_{III} =



5,6 g metyyli-(R)-{2-[N-{1-[(2,6-dimetoksi-4-metyylifenyyli)pentyylikarbamoyyli]-5-(bentsyylioksikarbonyyliamino)pentyyli}karbamoyyli]-indol-1-yyli}asetaattia (esimerkki 66) liuotetaan 170 ml:aan metanolia ja siihen lisätään 0,56 g 10-%:ista Pd/C:tä. Hydraus toteutetaan 300 kPa:n (3 baarin) paineessa ja reaktioseos jätetään 30 °C:seen, tämä paine säilyttäen, 18 tunniksi. Jäähdyttämisen jälkeen katalyytti suodatetaan käyttäen celitekerrosta ja haihdutetaan kuiviin. Jäljelle jäänyt öljy puhdistetaan flash-kromatografialla silikageelillä, eluentti: $CH_2Cl_2/CH_3OH/AcOH$, 90/10/0,5 (tilavuus/tilavuus/tilavuus), jolloin saadaan metyyli-(R)-{2-[N-{1-[(2,6-dimetoksi-4-metyylifenyyli)pentyylikarbamoyyli]-5-aminopentyyli}-karbamoyyli]-indol-1-yyli}asetaatin valkoisia kiteitä, sp. = 78 °C, $[\alpha]_D^{20}$ = -47,6° (c = 1, CH_3OH), saanto: 85 %.

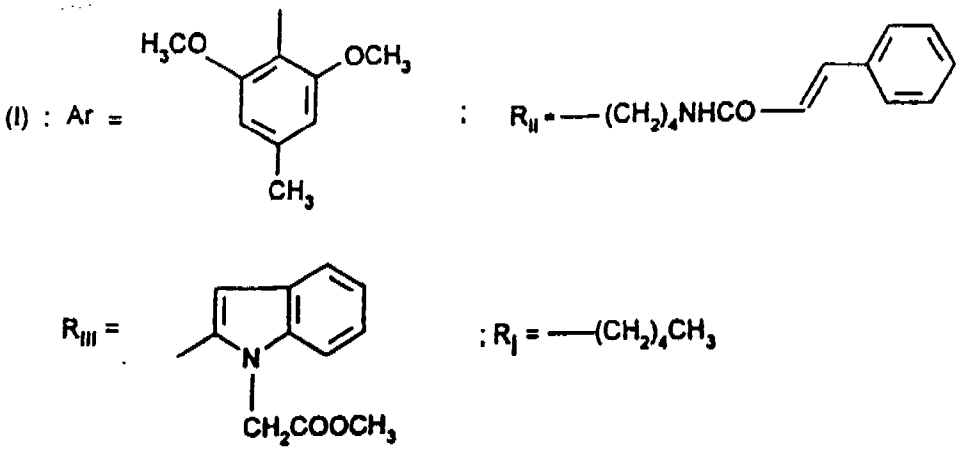
Esimerkki 190 SR121447

(I) : Ar =  ; R_I = $-(CH_2)_4CH_3$;

R_{II} = $-(CH_2)_4NH_2$ R_{III} = 

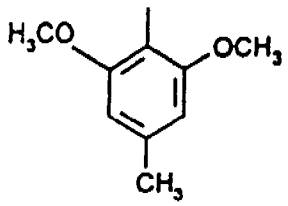
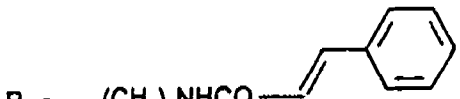
0,7 g yhdistettä, joka on valmistettu esimerkissä 189 edellä, liuotetaan 20 ml:aan metanolia ja lisätään 0,075 g litiumhydroksidihydraattia ja reaktioseos jätetään huoneenlämpötilaan 18 tunniksi. Haihdutetaan kuiviin ja jäännös otetaan talteen veteen. Vesifaasi tehdään happamaksi 1 N HCl:lla ja uutetaan etyyliasetaatilla. Orgaaniset uutteet kuivataan vedettömällä natriumsulfaatilla ja haihdutetaan kuiviin. Saadut kiteet puhdistetaan flash-kromatografialla silikageelillä, eluentti: CH_2Cl_2/CH_3OH, 9/1 (tilavuus/tilavuus), jolloin saadaan (R)-{2-[N-{1-[(2,6-dimetoksi-4-metyylifenyyli)pentyylikarbamoyyli]-5-amino-pentyyli}karbamoyyli]-indol-1-yyli}etikkahapon valkoisia kiteitä, sp. = 173 °C, $[\alpha]_D^{20}$ = -173,0° (c = 0,6, CH_3OH), saanto: 87 %.

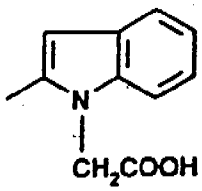
Esimerkki 191 SR X



0,87 g metyyli-(R)-{2-[N-{1-[(2,6-dimetoksi-4-metyylifenyyli)pentyylikarbamoyyli]-5-aminopentyyli}karbamoyyli]-indol-1-yyli}asetaattia, 0,645 g BOP:a ja 0,23 g kanelihappoa lisätään peräkkäin 30 ml:aan dimetyyliformamidia. Jäähdytetään -5 °C:seen, minkä jälkeen lisätään 0,26 g N-etyylimorfoliinia inertissä atmosfäärissä ja reaktioseosta pidetään 0 °C:ssa 2 tuntia ja sitten se jätetään huoneenlämpötilaan 18 tunniksi. Reaktioseos kaadetaan suureen määrään vettä ja uutetaan etyyliasetaatilla. Orgaaniset uutteet kuivataan vedettömällä natriumsulfaatilla ja haihdutetaan kuiviin. Jäljelle jäänyt öljy puhdistetaan flash-kromatografialla silikageelillä, eluentti: CH_2Cl_2/CH_3OH, 97/3 (tilavuus/tilavuus), jolloin saadaan metyyli-(R)-{2-[N-{1-[(2,6-dimetoksi-4-metyylifenyyli)pentyylikarbamoyyli]-5-(kinnamoyyliamino)pentyyli}karbamoyyli]-indol-1-yyli}asetaatti öljyn muodossa.

Esimerkki 192 SR121464

(I) : Ar =  ; R_{II} = 

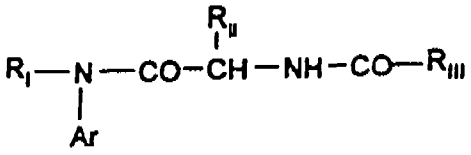
R_{III} =  ; R_I = $-(CH_2)_4CH_3$

Edellinen esteri saippuoidaan LiOH · H_2O:lla/ CH_3OH:lla, kuten edellä, jolloin saadaan (R)-{2-[N-{1-[(2,6-dimetoksi-4-metyylifenyyli)pentyylikarbamoyyli]-5-(kinnamoyyliamino)pentyyli}karbamoyyli]-indol-1-yyli}etikkahapon valkoisia kiteitä, sp. = 172 °C, $[\alpha]_D^{20}$= -21,2° (c = 0,8, CH_3OH).

47

Patenttivaatimukset

1. Yhdiste, jolla on kaava:



(I)

jossa

R_I on C_{3-8}-alkyyli; aryylialkyyli -Alk-Ar_1, jossa Alk on alkyleeni, joka sisältää 1 - 4 hiiliatomia, ja Ar_1 on fenyyliryhmä tai heterosykli, joka on mahdollisesti substituoitu halogeenilla, C_{1-3}-alkyylillä, C_{1-3}-alkoksilla, trifluorimetyylillä tai hydroksyylillä; sykloalkyylialkyyli, jossa alkyyli on C_{1-4} ja sykloalkyyli on C_{3-10}; C_{3-10}-sykloalkyyli, joka on mahdollisesti substituoitu hydroksyylillä, C_{1-3}-alkoksilla tai C_{1-3}-alkyylillä, jolloin mainitun alkyylin on mahdollista olla samassa hiiliatomissa substituenttina kaksi kertaa; alkoksialkyyli, jossa alkoksi on C_{1-4} ja alkyyli on C_{2-5}; tai ryhmä (AB)N-CO-$(CH_2)_r$-, jossa A on C_{1-3}-alkyyli, B on C_{1-3}-alkyyli tai fenyyli, tai muuten A ja B muodostavat typpiatomin kanssa, johon ne ovat sitoutuneet, heterosyklin, joka on valittu ryhmästä, jonka muodostavat pyrrolidiini, piperidiini ja morfoliini, ja R on 1, 2 tai 3;

R_{II} on vety; C_{1-6}-alkyyli; C_{1-5}-hydroksialkyyli; ryhmä -$(CH_2)_m$-COR_2, jossa m on kokonaisluku 1 - 3 ja R_2 on hydroksyyli, C_{1-4}-alkoksiryhmä, bentsyylioksiryhmä tai ryhmä -NR_3R_4, jossa R_3 tai R_4 on toisesta riippumatta vety, C_{1-4}-alkyyli tai ne muodostavat typpiatomin kanssa, johon ne ovat sitoutuneet, heterosyklin, joka on valittu ryhmästä, jonka muodostavat pyrrolidiini, piperidiini ja morfoliini; aralkyyliryhmä -$(CH_2)_n$-Ar_2, jossa n on 0 tai se on kokonaisluku 1 - 4 ja Ar_2 on fenyyli tai heterosykli, joka on mahdollisesti substituoitu halogeenilla, C_{1-3}-alkyylillä, C_{1-3}-

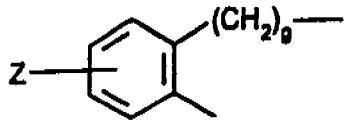
alkoksilla, trifluorimetyylillä, hydroksyylillä tai bentsyylioksilla; sykloalkyylialkyyli, jossa alkyyli on C_{1-4} ja sykloalkyyli on C_{3-10}; C_{1-4}-aminoalkyyli; ryhmä R-CONH-$(CH_2)_x$-, jossa x on kokonaisluku 1 - 4 ja R on C_{1-4}-alkyyli, fenyyli, bentsyyli, 2-fenyylietenyyli tai bentsyylioksi, jolloin aromaattiset renkaat on mahdollisesti substituoitu halogeenilla, C_{1-3}-alkyylillä, C_{1-3}-alkoksilla, trifluorimetyylillä, hydroksyylillä tai sulfo- tai karboksyyliryhmällä; guanidino-C_{1-4}-alkyyli; imidatsolyyli-C_{1-3}-alkyyli; alkyylitioalkyyli, jossa alkyylit ovat C_{1-3}; aralkyylitioalkyyli, jossa aryyliosa on mahdollisesti heterosyklinen ja alkyyliosat ovat C_{1-3}, jolloin aryyli on mahdollisesti substituoitu halogeenilla, C_{1-3}-alkyylillä, C_{1-3}-alkoksilla, trifluorimetyylillä tai hydroksyylillä; bentsyylioksialkyyli, jossa alkyyli on C_{1-3} ja fenyyli on mahdollisesti substituoitu halogeenilla, hydroksyylillä, C_{1-3}-alkoksilla, C_{1-3}-alkyylillä, trifluorimetyylillä, nitriilillä tai nitrolla;

R_{III} on naftyyliryhmä; kinolyyliryhmä; isokinolyyliryhmä; indolyyliryhmä, joka on substituoimaton, sen hiili on substituoitu tai sen typpi on substituoitu C_{1-3}-alkyyli- tai C_{1-4}-alkyylikarbonyyliryhmällä, ryhmällä $-(CH_2)_p-COR_5$, jolloin p on kokonaisluku 0 - 4 ja R_5 on OR'_5 tai $NR'_5R''_5$, jolloin R'_5 ja R''_5, jotka voivat olla samanlaisia tai erilaisia, merkitsevät vetyä tai C_{1-4}-alkyyliä tai muuten R'_5 ja R''_5 muodostavat yhdessä typpiatomin kanssa, johon ne ovat sitoutuneet, piperidiinin, C_{1-4}-hydroksialkyylillä, C_{2-6}-alkoksialkyylillä, C_{2-4}-syaanialkyylillä, tetrahydropyranyylillä, C_{1-4}-adamantyyliaminokarbonyylialkyylillä tai ketjulla $-(CH_2)_q-$, jossa q on kokonaisluku 2 - 4 ja jonka hiilistä yksi on substituenttina indoliryhmän fenyylirenkaassa, jolloin muodostuu rengas;

Ar on 2-metoksi-3-pyridyyli-, 4-metoksi-5-pyrimidinyyli- tai 2-metoksifenyyliryhmä, joka sisältää ainakin kaksi muuta substituenttia, jotka on valittu ryhmästä,

jonka muodostavat C_{1-3}-alkyyli, C_{1-3}-alkoksi, halogeeniatomi ja trifluorimetyyli; tai Ar on naftyyliryhmä;

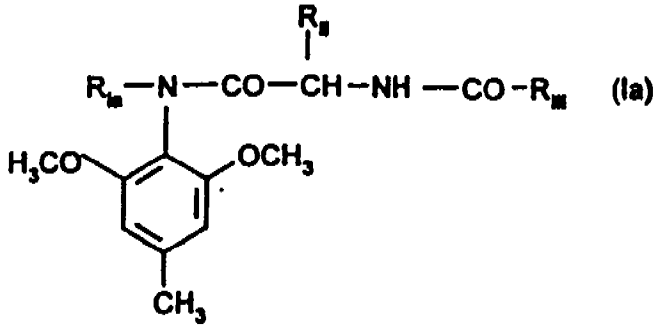
tai muuten R_I ja R_{II} muodostavat yhdessä ryhmän



jossa g on 0, 1 tai 2 ja Z on C_{1-4}-alkyyli, C_{1-3}-alkoksi tai halogeeni;

tai mahdollisesti jokin niiden suoloista.

2. Patenttivaatimuksen 1 mukainen yhdiste, jolla on kaava:



(Ia)

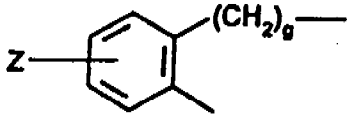
t u n n e t t u siitä, että R_{II} ja R_{III} ovat patenttivaatimuksessa 1 kaavalle (I) määritellyt ja R_{Ia} on C_{5-8}-alkyyli; aryylialkyyli -Alk-Ar_1, jossa Alk on alkyleeni, joka sisältää 1 - 4 hiiliatomia, ja Ar_1 on fenyyliryhmä tai heterosykli, joka on mahdollisesti substituoitu halogeenilla, C_{1-3}-alkyylillä, C_{1-3}-alkoksilla, trifluorimetyylillä tai hydroksyylillä; sykloalkyylialkyyli, jossa alkyyli on C_{1-4} ja sykloalkyyli on C_{3-10}; C_{3-10}-sykloalkyyli, joka on mahdollisesti substituoitu hydroksyylillä, C_{1-3}-alkoksilla tai C_{1-3}-alkyylillä, jolloin mainitun alkyylin on mahdollista olla samassa hiiliatomissa substituenttina kaksi kertaa; alkoksialkyyli, jossa alkoksi on C_{1-4} ja alkyyli on C_{2-5}; tai ryhmä (AB)N-CO-$(CH_2)_r$-, jossa A on C_{1-3}-alkyyli, B on C_{1-3}-alkyyli tai fenyyli, tai muuten A ja B muodostavat typpi-

atomin kanssa, johon ne ovat sitoutuneet, heterosyklin, joka on valittu ryhmästä, jonka muodostavat pyrrolidiini, piperidiini ja morfoliini, ja r on 1, 2 tai 3, tai mahdollisesti jokin niiden suoloista.

3. Patenttivaatimuksen 1 mukainen yhdiste, jolla on kaava (I), t u n n e t t u siitä, että Ar on naftyyliryhmä ja R_I on R_{Ia}, kuten patenttivaatimuksessa 2 on määritelty, ja sen mahdolliset suolat.

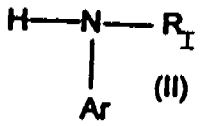
4. Patenttivaatimuksen 1 mukainen yhdiste, jolla on kaava (I), t u n n e t t u siitä, että R_{II} on muu kuin vety ja että hiili, jossa on substituentti R_{II}, on R-konfiguraatiossa, ja sen mahdolliset suolat.

5. Patenttivaatimuksen 1 mukainen yhdiste, jolla on kaava (I), t u n n e t t u siitä, että R_I ja R_{II} muodostavat yhdessä renkaan

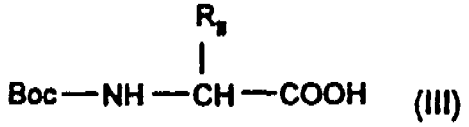


jossa g ja Z ovat patenttivaatimuksessa 1 määritellyt, ja että hiili, jossa on R_{II}, on S-konfiguraatiossa, ja sen mahdolliset suolat.

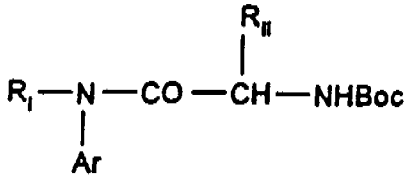
6. Menetelmä patenttivaatimuksen 1 mukaisen yhdisteen valmistamiseksi, jolla yhdisteellä on kaava (I), t u n n e t t u siitä, että amiinia, jolla on kaava:



jossa Ar ja R_I ovat edellä määritellyt, käsitellään N-suojatulla aminohapolla, jolla on kaava:



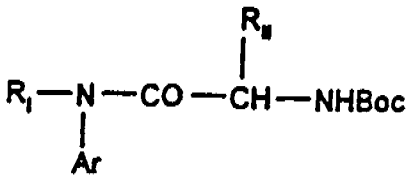
jossa R_{II} on kaavalle (I) määritelty ja jossa, mikäli se on tarkoituksenmukaista, R_{II}:n reaktiiviset ryhmät on suojattu, jolloin saadaan yhdiste, jolla on kaava:



(IV)

jossa R_I, Ar ja R_{II} ovat edellä määritellyt, ja josta saadaan konversion jälkeen patenttivaatimuksen 1 mukainen yhdiste (I) tai jokin sen mahdollisista suoloista.

7. Yhdiste, jolla on kaava:



(IV)

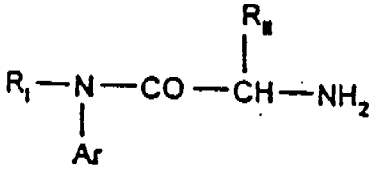
jossa R_I, Ar ja R_{II} ovat patenttivaatimuksessa 1 määritellyt.

8. Farmaseuttinen koostumus, joka sisältää aktiivisena pääaineosana jonkin patenttivaatimuksista 1 - 5 mukaista yhdistettä.

9. Patenttivaatimuksen 8 mukainen farmaseuttinen koostumus yksikköannostusmuodossa, jossa aktiivinen pääaineosa on sekoitettu ainakin yhden farmaseuttisen täyteaineen kanssa.

10. Patenttivaatimuksen 9 mukainen farmaseuttinen koostumus, joka sisältää 0,5 - 1 000 mg aktiivista pääaineosaa.

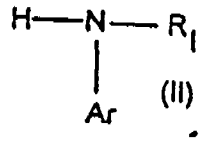
11. Yhdiste, jolla on kaava:



(V)

jossa R_I, Ar ja R_{II} ovat patenttivaatimuksessa 1 määritellyt.

12. Yhdiste, jolla on kaava:



(II)

jossa Ar on patenttivaatimuksessa 1 määritelty ja R_1 on C_{1-10}-sykloalkyyli, joka on mahdollisesti substituoitu hydroksilla, C_{1-3}-alkoksilla tai C_{1-3}-alkyylillä, jolloin mainitun alkyylin on mahdollista olla substituenttina samassa hiilessä kaksi kertaa.