(19) SUOMI - FINLAND
(FI)

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

(10) **FI 20002103 A7**

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

(21) Patenttihakemus - Patentansökan - Patent application 20002103

(51) Kansainvälinen patenttiluokitus - Internationell patentklassifikation - International patent classification
A61K 31/435
C07D215/42
C07C235/42

(22) Tekemispäivä - Ingivningsdag - Filing date **23.03.1999**

(23) Saapumispäivä - Ankomstdag - Reception date **25.09.2000**

(41) Tullut julkiseksi - Blivit offentlig - Available to the public **17.11.2000**

(43) Julkaisupäivä - Publiceringsdag - Publication date **14.06.2019**

(86) Kansainvälinen hakemus - Internationell ansökan - International application **23.03.1999 PCT/JP1999/001462**

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

26.03.1998 JP 10-100029P

(71) Hakija - Sökande - Applicant

1 • **Japan Tobacco Inc.,** 2-1, Toranomon2-chome, Minato-ku Tokyo, Japan, JAPANI, (JP)

(72) Keksijä - Uppfinnare - Inventor

1 • **Shinkai, Hisashi,** Osaka 569-1125, JAPANI, (JP)
2 • **Ito, Takao,** Osaka 569-1125, JAPANI, (JP)
3 • **Yamada, Hideki,** Osaka 569-1125, JAPANI, (JP)

(74) Asiamies - Ombud - Agent

Berggren Oy Ab, Antinkatu 3 C, 00100 Helsinki

(54) Keksinnön nimitys - Uppfinningens benämning - Title of the invention
Amidijohdannaisia ja nosiseptiiniantagonisteja
Amidderivat och nociceptinangonister

Amidijohdannaisia ja nosiseptiiniantagonisteja - Amidderivater och nociceptinantagonister

Keksinnön ala

Käsillä oleva keksintö liittyy nosiseptiiniantagonistiin, joka sisältää uutta amidijohdannaista tai tämän farmaseuttisesti hyväksyttävää suolaa. Tarkemmin sanottuna käsillä oleva keksintö liittyy kipulääkkeeseen, joka sisältää vaikuttavana ainesosana uutta amidijohdannaista tai tämän farmaseuttisesti hyväksyttävää suolaa, joilla esiintyy analgeettista vaikutusta nosiseptiiniantagonistina sen perusteella, että ne vaikuttavat valikoivasti opioidireseptoria muistuttavan tyypin 1 reseptoriin, ja jotka ovat käyttökelpoisia kivun hoidossa, erityisesti pistävän kivun tai aistinhermon epänormaalin tilan, kuten hyperalgesian tai allodynian, aikaansaaman kivun hoidossa. Käsillä oleva keksintö liittyy lisäksi tietyn tyyppisen amidijohdannaisen uuteen käyttömuotoon nosiseptiiniantagonistina ja kipulääkkeenä.

Keksinnön tausta

Kipu on kaikkien tuntema aistimus ja se on elintärkeä signaali tai hälytyssignaali.

Kipu, joka johtuu vammasta, leikkauksesta, tulehduksesta ja jostakin muusta tällaisesta vauriosta, sekä krooninen kipu, jota esiintyy vammasta toipumisen jälkeen ja joka on lähtöisin hermojen vaurioitumisesta, toimintahäiriöstä tai jostakin muusta näitä muistuttavasta syystä, muodostavat yhden tärkeimmistä kliinisistä ongelmista. Krooninen kipu aiheuttaa joskus autonomisen hermoston sairauden, dyskinesian tai mielenterveyshäiriön, joissa itse kipu on toisen sairauden syynä.

Tiedetään myös olevan olemassa aistinhermon epänormaalista tilasta johtuvaa kipua, kuten hyperalgesia, joka liittyy tavallisille kipuärsykkeille vasteena syntyvän reaktion voimistumiseen, allodyniaa, jossa kipua tunnetaan vasteena ärsykkeelle, joka normaalisti ei aiheuta lainkaan kipua, ja muita näitä vastaavia kiputiloja.

Kipulääkkeet jaetaan näiden päävaikutuskohteen mukaan keskushermoston kipulääkkeisiin ja ääreishermoston kipulääkkeisiin. Sikäli kun kivun syy on autonomisten hermojen reaktioiden, tuntoaistimuksen ja jonkin muun näitä vastaavan ilmiön monimutkainen vyyhti, käytetään kipulääkkeiden apuaineina rauhoituslääkettä, ahdistusta ja tuskaisuutta lievittävää lääkettä, masennuslääkettä, unilääkettä, kou-

ristuksia laukaisevaa lääkettä, verisuonia laajentavaa lääkettä ja jotakin muuta näitä vastaavaa lääkettä.

Keskushermoston kipulääkkeet jaetaan karkeasti narkoottiseen kipulääkkeeseen, ei-narkoottiseen kipulääkkeeseen ja kuumekipulääkkeeseen.

Narkoottisia ja ei-narkoottisia opioideja on käytetty pistävän kivun, kuten leikkauksen jälkeisen kivun, ja sydäninfarktin, palovamman ja muun näitä vastaavan kivun, hoitoon. Näillä kipulääkkeillä esiintyy huomattavia vaikutuksia, jotka johtuvat voimakkaasta analgeettisesta vaikutuksesta, mihin yhdistyy kipua kohtaan tunnettavaa pelkoa poistava vaikutus. Toisaalta narkoottisiin kipulääkkeisiin liittyy fyysistä riippuvuutta ja henkistä riippuvuutta ja niillä esiintyy lääkeaineriippuvuuden aikaansaama vieroitusoireyhtymä. Niiden käyttöä rajoittavat muut sivuvaikutukset, joita ovat hengityksen estyminen, pahoinvointi, oksentelu, ummetus, dysuria ja muut näitä vastaavat vaikutukset.

Kuumekipulääke on tehokas pinnallisen kivun, kuten hammassäryn, myalgian ja muun näitä vastaavan kivun, kyseessä ollessa mutta tämän katsotaan olevan tehoton viskeraaliseen kipuun. Sen kuumetta alentavan vaikutuksen katsotaan kohdistuvan hypotalamuksen lämmönsäätelykeskukseen ja analgeettinen vaikutus tapahtuu pääasiassa ääreishermojen kautta. Tämän keskushermostollisessa vaikutusmekanismissa esiintyy kuitenkin monia tuntemattomia puolia. Sen analgeettinen vaikutus on tavallisesti heikompaa kuin narkoottisten ja ei-narkoottisten opioidien vaikutus. Tästä syystä pistävää kipua lääkitään kliinisissä tapauksissa narkoottisilla ja ei-narkoottisilla opioideilla varoen siinä laajuudessa, että tämä aiheuttaa vähemmän sivuvaikutuksia.

Vaikkakin yli 20 vuotta on kulunut siitä, kun morfiinin analgeettinen vaikutus varmistettiin käyttämällä morfiinin intratekaalista annostelua, ja morfiinia käytettiin ensimmäiseksi kliinisiin tapauksiin, niin ei ole löydetty lääkeainetta, joka olisi morfiinia parempi useiden erilaisten sivuvaikutusten, selkäytimeen kohdistuvan histotoksisuuden ja muiden näitä vastaavien vaikutusten suhteen, jotka liittyvät morfiinin analgeettiseen vaikutukseen.

Tietynlainen kipu, joka on hermovaurion ja toimintahäiriön ja jonkin muun näitä vastaavan häiriön aikaansaama, ei ole hoidettavissa nykyisin kliinisessä käytössä olevilla kipulääkkeillä, kuten kuumekipulääkkellä ja narkoottisella kipulääkkeellä, eikä näillä esiinny mitään merkittävää analgeettista vaikutusta.

On siten edelleenkin olemassa tarve saada käyttöön turvallinen ja tehokas kipulääke, erityisesti voimakas kipulääke, jolla ei esiinny riippuvuutta, ja kipulääke, joka on tarkoitettu sellaisen kivun hoitoon, jonka aiheuttajana on aistinhermojen epänormaali tila, kuten hyperalgesia, allodynia ja muut näitä vastaavat epänormaalit tilat.

Kivun saa aikaan se, että algeettinen aine, jota kudoksen vahingoittuessa vapautuu siitä syystä, että nosiseptiivinen ärsytys (kemiallinen ärsytys, mekaaninen ärsytys, lämpöärsytys) ärsyttää aistinhermon päässä sijaitsevaa nosiseptoria (vapaata hermopäätettä), ja että tieto kipuaistimuksesta saavuttaa isoaivojen kuorikerroksen ja se tunnistetaan kivuksi. Lisäksi sisälmyskivun katsotaan aiheutuvan sisälmysten sileän lihaksen supistumisesta, joka venyttää aistinhermoa mekaanisesti ja ärsyttää tätä.

Kipuaistimus välittyy useimmissa tapauksissa kahden tyyppisen ohuen hermosyyn, Aδ- ja C-syiden, välityksellä, joissa äkillinen mekaaninen ärsytys välittyy myeliinitupellisen Aδ-syyn kautta ja rajoiltaan epätarkka kipu johtuu myeliinitupettoman C-syyn kautta. Tyypillisiä algeettisia aineita ovat bradykiniini, serotoniini, histamiini ja muut näitä vastaavat aineet, jotka vaikuttavat hermopäätteessä olevaan nosiseptoriin. On olemassa algeettisen aineen vaikutusta vahvistava aine, kuten prostaglandiini, jota syntetoituu tulehduskohdassa perifeerisessä kudoksessa. Tällainen kipuaistimusta välittävä tuova hermosyy (primaarinen tuova hermosyy) muodostaa synapsin selkäytimen takasarven pintakerroksessa. Primaarinen tuova hermosyy ärsyttää nosiseptiivistä neuronia hermovälittäjäaineiden, kuten eksitatorisen aminohapon, P-aineen ja muiden näitä vastaavien välittäjäaineiden, välityksellä ja informaatio siirtyy selkäytimen takasarvesta ydinjatkeeseen, talamukseen ja isoaivojen kuorikerrokseen.

Paine- ja kosketusaistimusta välittää pääasiassa paksumpi Aβ-hermosyy, joka siirtää informaatiota aistinhermopäätteestä selkäytimen takasarveen, ydinjatkeeseen, talamukseen ja isoaivojen kuorikerrokseen, kuten tuova kipuhermosyy.

Kipuaistimukseen liittyviä opioidireseptoreja esiintyy näiden spinotalamisten hermoratojen useissa eri osissa. Hengitystä estävä vaikutus, pahoinvointivaikutus ja muut näitä vastaavat vaikutukset johtuvat opioidin vaikutuksesta ydinjatkeessa sijaitsevaan opioidireseptoriin. Vaikka opioidi vaikuttaa selkäytimeen, ydinjatkeeseen, talamukseen ja isoaivojen kuorikerrokseen ja sillä esiintyy voimakas analgeettinen vaikutus, sen päävaikutus ei ole talamuksen ja isoaivojen kuorikerroksen lamaaminen. Päävaikutuksen katsotaan olevan selkäytimen takasarven neuronissa

olevan opioidireseptorin suora estäminen ja selkäytimen takasarven neuronin estäminen laskeutuvan estovaikutuksen perusteella keskiaivojen ja ydinjatkeen kautta.

Kosketusaistimus pyrkii vaimentumaan annettaessa jatkuvasti voimakkuudeltaan samansuuruisia ärsykkeitä. Tämä adaptaatio ei ole käyttökelpoista kivun kyseessä ollessa mutta hermovälittäjäaineen jatkuvan vapautumisen aistinhermon pitkäaikaisen ärsytyksen vaikutuksesta katsotaan saavan aikaan kroonista kipua sen perusteella, että se muuttaa hermosolun ärsytyksen välitystehokkuutta tai informaation välitystehokkuutta. Lisäksi inhibitoriset hermovälittäjäaineet, kuten γ-aminovoihappo (GABA), glysiini ja muut näitä vastaavat hermovälittäjäaineet, estävät hermojen ärtymistä kunkin reseptorin aktivoituessa. Vaikkakin allodynian katsotaan syntyvän osittain rajoiltaan epätarkasti estyvästä hermovälityksestä aistinhermoon toistuvasti tulevien ärsykkeiden vaikutuksesta, on kroonisen kivun, hyperalgesian ja allodynian käynnistymismekanismia opittu tuntemaan ainoastaan vain rajoitetussa määrin.

Kuten edellä on kuvattu, säätelee sensorista hermovälitystä eksitatorinen hermosyy ja inhibitorinen hermosyy, joiden keskinäinen vuorovaikutus on monimutkaista, ja useita tähän liittyviä hermovälittäjäaineita on havaittu olevan olemassa. Tästä syystä on olemassa monia kohteita, joita käytetään sellaisen farmaseuttisen aineen löytämiseksi, jolla esiintyy tehokasta analgeettista vaikutusta.

Sen jälkeen kun isoaivojen morfiinireseptori löydettiin vuonna 1973, havaittiin ensimmäiseksi enkefaliini, joka on endogeeninen pentapeptidi, jolla on analgeettista vaikutusta, ja tämä eristettiin vuonna 1975. Opioidipeptidien luokassa tunnetaan yli kaksikymmentä tyyppiä morfiinia jäljitteleviä peptidejä, jotka inhiboivat kipuinformaation välitystä.

Nämä opioidit, morfiini mukaan luettuna, vaikuttavat opioidireseptoriin. Opioidireseptorin tiedetään sisältävän useita alatyyppejä, joissa morfiinilla esiintyy voimakasta affiniteettia μ-reseptoria kohtaan, enkefaliinilla esiintyy voimakasta affiniteettia δ-reseptoria kohtaan ja dynorfiinilla esiintyy erittäin voimakasta affiniteettia κ-reseptoria kohtaan, ja nämä muodostavat tämän perustan.

On pitkään tiedossa ollut tosiasia, että tärkeä merkitys analgeettiselle vaikutukselle on näiden reseptorien joukosta μ-reseptorin osallistuminen tähän, minkä vaikutusmekanismi on selvitetty parhaiten. Kun opioidiantagonistia käyttäen on tutkittu kunkin alatyypin kykyä saada aikaan vieroitusoireyhtymä ja muita tällaisia oireita,

on saatu selville, että morfiiniriippuvuuden on katsottava pääasiassa johtuvan μ-reseptorin välityksellä tapahtuvasta toiminnasta.

Opioidireseptoria muistuttava tyypin 1 reseptori 1 (ORL-1) on voimakkaasti homologinen opioidireseptorin suhteen, mutta se ei sido tavanomaisia opioidiligandeja. Tämä reseptori kloonattiin vuonna 1993. *1*2. Vuonna 1995 eristettiin ORL-1-reseptorin endogeenisena ligandina 17 aminohaposta koostuva peptidi, ja tämä luonnehdittiin rakenteellisesti ja sille annettiin nimitys nosiseptiini tai orfaniini FQ (*3, *4). (*1; FEBS Lett., 341, 33 - 38, 1994) (*2; FEBS Lett., 347, 284 - 288, 1994) (*3; Nature, 377, 532 - 535, 1995) (*4; Science, 270, 792 - 794, 1995).

Nosiseptiinin aminohapposekvenssi muistuttaa endogeenisen opioidipeptidin dynorfiini A:n aminohapposekvenssiä. Dynofiini A on κ-reseptorin agonisti, jolla esiintyy analgeettista vaikutusta, mutta tämä sitoutuu heikosti ORL-1-reseptoriin ja sen sanotaan olevan vailla aktiivisuutta*5. Nosiseptiini sitoutuu erittäin heikosti opioidireseptoriin*6, ja kipuaistimustutkimukset, mukaan lukien hiirellä suoritettava kuumalevytesti*7, hiirellä tutkittava alavatsan kaaputus molemmilla takaraajoilla, molempien takaraajojen puremis- ja nuolemis (SBL) -käyttäytymisen käynnistymisen tutkimus *8 ja muut näitä vastaavat tutkimukset ovat paljastaneet sen edistävän vaikutuksen kipuinformaation välittymiseen. Näissä tutkimusraporteissa mainittiin, että nosiseptiinilla ja ORL-1-reseptorilla oli spesifistä affiniteettia toisiaan kohtaan ja nosiseptiini oli peptidi, joka sai aikaan tai voimisti kipua, päinvastoin kuin mitä opioidipeptidin kyseessä ollessa. Tämän vaikutusmekanismin tutkiminen on käynnissä (*5; Eur. J. Pharmacol., 321, 97, 1997) (*6; J. Biol. Chem., 271, 23642, 1996) (*7; Anesthesia, 45, 1060 - 1066, 1996) (*8; 18th Analgesic · Opioid Peptide Symposium Abstract, 11 - 14, 1997).

ORL-1-reseptorin on raportoitu ilmentyvän suhteellisen voimakkaasti keskushermostossa, kuten isoaivojen kuorikerroksessa, hypotalamuksessa, selkäytimessä ja muissa näitä vastaavissa osissa elimistöä*9, ja nosiseptiinin on osoitettu olevan jakautunut etupäässä selkäytimen takajuuren pintakerrokseen, jonne primaarinen tuova kipuhermosyy päättyy*10, ja nosiseptiinin välittämän kipuaistimuksen katsotaan tapahtuvan pääasiassa keskushermoston välityksellä (*9; J. Neurochemistry, 64, 34 - 40, 1995) (*10; Neuro Report 7, 3021 - 3025, 1996).

On myös raportoitu, että nosiseptiinin antaminen saa aikaan nosiseptiivista liikaherkkyyttä (hyperalgesiaa*3*4, allodyniaa*11) ja että se voimistaa lämmön ja kos-

ketuksen aikaansaamaa eksitatorista ärsytystä (*11; Molecular Brain Research 43, 96 - 104, 1996).

Asianlaidan ollessa näin ovat aineet, joilla on raportoitu esiintyvän antagonistista vaikutusta nosiseptiina kohtaan, ainoastaan nosiseptiina muistuttava polypeptidi ja naloksonibentsoyylihydratsoni, joka on κ-reseptoriantagonisti, jonka rakenne muistuttaa morfiinirakennetta, joilla kummallakin on affiniteettia ORL-1-reseptoria kohtaan, eikä ole kehitetty farmaseuttista ainetta, jolla olisi spesifistä antagonistista vaikutusta ORL-1-reseptoria kohtaan.

Tunnettu kinoliinimolekyylirungon sisältävä kipulääke on opioidin tai nukutuslääkkeen suhteen antagonistisesti vaikuttava kipulääke [japanilainen tutkimaton patenttijulkaisu nro 63-264 460 (EP 277 794; BOC Inc.)], tästä poikkeavan vaikutusmekanismin sisältävä kipulääke [japanilainen tutkimaton patenttijulkaisu nro 62-503 030 (US 5 104 884; Alkaloida Vegyeszeti Gyar, sieniä vastaan suunnattu vaikutus), WO96/13 485 (EP 807 105; Fujisawa Pharmaceutical Industries, Ltd., bradykiniiniantagonisti), WO96/11 930 (Smithkline beecham P.L.C., serotoniinireseptorin antagonisti), japanilainen tutkimaton patenttijulkaisu nro 59-210 084 (US-4 839 366; Chiesi Farmaceutici S.p.A., prostaglandiinisynteesin inhibitio), japanilainen tutkimaton patenttijulkaisu nro 54-73 784 (US-4 293 549; Leo Pharmaceutical Products Limited A/S), FR 1 557 928 ja FR 1 543 405 (M. Robert ARIES) ja muut näitä vastaavat aineet. Näihin ei sisälly sellaista yhdistettä, jonka rakenne muistuttaisi tämän keksinnön mukaisen yhdisteen rakennetta eikä niissä kuvata nosiseptiiniin tai ORL-1-reseptoriin kohdistuvaa vaikutusta, kuten käsillä olevassa keksinnössä.

Yhdisteitä, joissa esiintyy kinoliinirunko, joka muistuttaa rakenteellisesti käsillä olevan keksinnön mukaisessa yhdisteessä esiintyvää molekyylirunkoa, ja joita voidaan käyttää tuottamaan kipua lievittävän vaikutuksen ulkopuolelle jääviä vaikutuksia, esitetään julkaisuissa DE 831 100 ja DE 947 552 (veriloislääke), WO97/14 681 (luumetabolian epänormaalin tilan terapeuttinen aine), japanilainen tutkimaton patenttijulkaisu nro 63-99 069 (US-4 753 951; antipsykoottinen aine), japanilainen tutkimaton patenttijulkaisu nro 2-167 265 (US-5 019 574; psykoneuroottista toimintakykyä parantava aine), Journal of American Chemistry Society (76, 3703 - 3708, 1956), (antibakteriaalinen aine), HU34479 {synteesivälituotteena olevan kinoliinimolekyylirungon kuvaaminen imidatso[4,5-c]kinoliinijohdannaisen (kipulääkkeen) aikaansaamiseksi} ja muut näitä vastaavat aineet, mutta mikään näistä ei kuvaa tehokkuutta kipulääkkeenä.

Keksinnön selitys

Edellä olevien havaintojen perusteella farmaseuttinen aine, jolla on nosiseptiinin suhteen antagonistista vaikutusta, voi muodostaa tehokkaan lääkkeen kipuun, erityisesti pistävään kipuun kuten leikkauksen jälkeiseen kipuun ja muuhun tällaiseen kipuun, tai kipuun, joka on aistinhermojen epänormaalin tilan, kuten hyperalgesian, allodynian ja muiden näitä vastaavien tilojen aikaansaamaa, ja turvallisen farmaseuttisen aineen, jolla esiintyy valikoivaa vaikutusta ORL-l-reseptoriin ja jolla ei esiinny huomattavia sivuvaikutuksia.

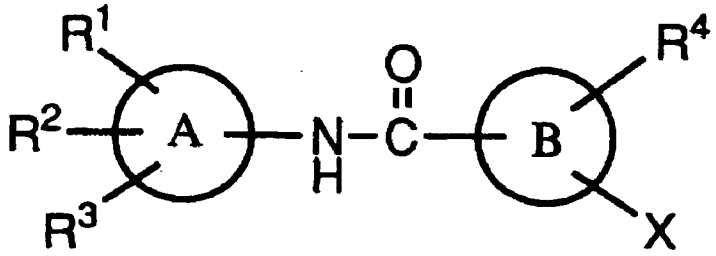
Tästä syystä käsillä olevan keksinnön kohteena on saada aikaan farmaseuttinen aine, jolla on vaikutusmekanismi, joka poikkeaa tunnettujen kipulääkkeiden vaikutusmekanismista ja joka välittyy nosiseptiinin suhteen antagonistisen vaikutuksen kautta.

Käsillä olevan keksinnön kohteena on myös saada aikaan nosiseptiinin suhteen antagonistista vaikutusta sisältävä uusi yhdiste, joka on käyttökelpoinen kipulääkkeenä.

Tuloksena tiiviistä tutkimuksesta, joka tässä keksinnössä suunnattiin edellä mainittujen ongelmien ratkaisemiseen, on käsillä olevassa keksinnössä saatu aikaan uusi yhdiste, jolla on kipua lievittävä vaikutus.

Käsillä olevassa keksinnössä on tarkemmin sanottuna saatu aikaan seuraavaa (1) - (20).

(1) Nosiseptiiniantagonisti, joka sisältää vaikuttavana ainesosana amidijohdannaista, jolla on kaava [1]



[1]

jossa

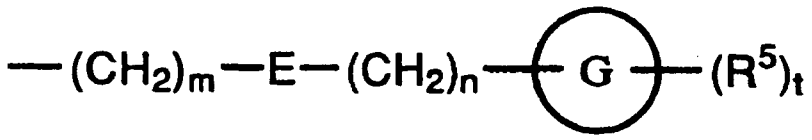
R^1 ja R^2 ovat samanlaiset tai toisistaan poikkeavat ja kumpikin on vetyatomi, mahdollisesti hydroksilla substituoitu alempialkyyli, amino, alempialkyyliamino tai di(alempi)alkyyliamino;

R^3 ja R^4 ovat samanlaiset tai toisistaan poikkeavat ja kumpikin on vetyatomi, halogeeniatomi tai alempialkyyli;

rengas A on aryyli tai heterosyklinen ryhmä;

rengas B on fenyyli, tienyyli, furyyli, pyrrolyyli, pyrrolidinyyli, oksatsolyyli tai sykloheksenyyli; ja

X on vetyatomi, halogeeniatomi, mahdollisesti alempialkoksilla substituoitu alempialkyyli, alempialkenyyli, amino, syano tai ryhmä, jolla on kaava



jossa E on yksinkertainen sidos, karbonyyli, sulfinyyli, -O-, -S-, -NHCO-, $-CH=CR^6-$, jossa R^6 on vetyatomi tai aryyli, tai $-NR^7-$, jossa R^7 on vetyatomi, alempialkyyli tai alempialkoksikarbonyyli;

rengas G on aryyli, heterosyklinen ryhmä, sykloalkyyli tai kondensoitu aryyli;

R^5 on halogeeniatomi, hydroksi, alempialkyyli, joka on mahdollisesti substituoitu millä tahansa halogeeniatomin, hydroksin, alempialkanoyylioksin ja mahdollisesti alempialkoksilla substituoidun alempialkoksin joukosta, alempialkoksilla mahdollisesti substituoitu alempialkoksi, amino, alempialkyyliamino, di(alempi)alkyyliamino, nitro, syano, alempialkanoyyli, alempialkanoyylioksi, karboksi, alempialkoksikarbonyyli, alempialkyylisulfonyyli tai fenyyli;

t on 0 tai alueelta 1 - 5 oleva kokonaisluku, joka esittää renkaan G sisältämien substituenttien lukumäärää, jossa silloin kun t on alueelta 2 - 5 oleva kokonaisluku, voivat kukin R^5 olla samanlaisia tai toisistaan poikkeavia;

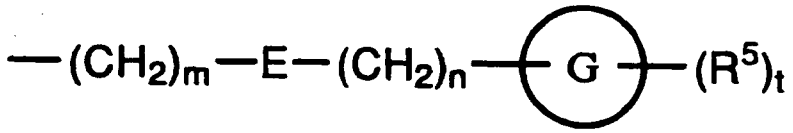
m on 0 tai alueelta 1 - 8 oleva kokonaisluku; ja

n on 0 tai alueelta 1 - 4 oleva kokonaisluku,

tai tämän farmaseuttisesti hyväksyttävää suolaa.

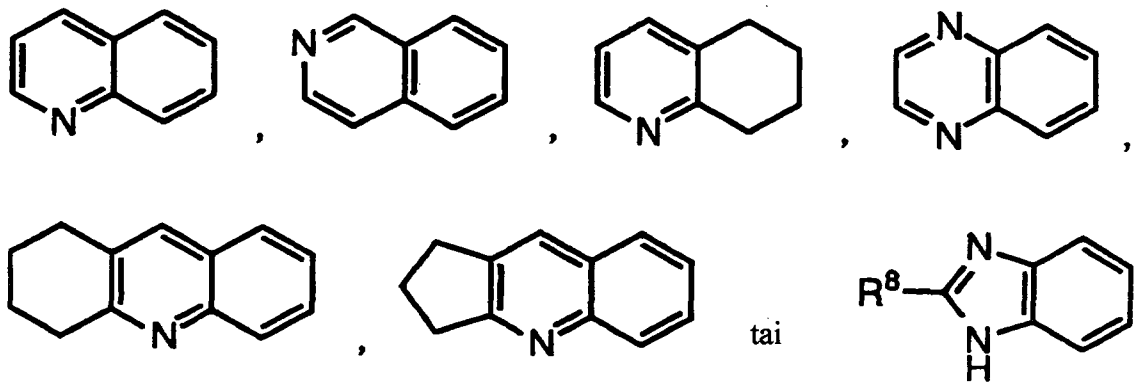
(2) Nosiseptiiniantagonisti, joka sisältää vaikuttavana ainesosana edellä olevan (1):n mukaista amidijohdannaista, jossa rengas A on kinolyyli, tai tämän farmaseuttisesti hyväksyttävää suolaa.

(3) Nosiseptiiniantagonisti, joka sisältää vaikuttavana ainesosana edellä olevan (1):n mukaista amidijohdannaista, jossa rengas B on fenyyli ja X on ryhmä, jolla on kaava



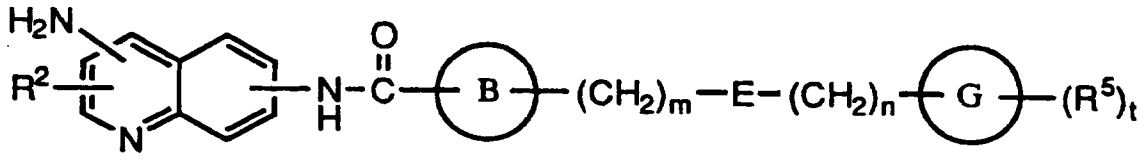
jossa E, rengas G, R^5, t, m ja n ovat (1):ssä esitetyn määritelmän mukaiset, tai tämän farmaseuttisesti hyväksyttävää suolaa.

(4) Nosiseptiiniantagonisti, joka sisältää vaikuttavana ainesosana edellä olevan (3):n mukaista amidijohdannaista, jossa rengas A on



jossa R^8 on alempialkyylitio, tai tämän farmaseuttisesti hyväksyttävää suolaa.

(5) Sellaisen kaavan [1'] mukainen amidijohdannainen

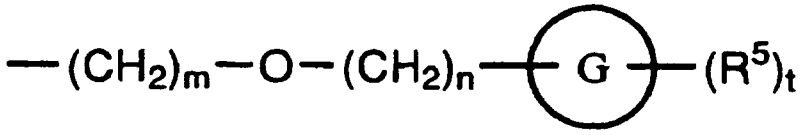


[1']

jossa R^2, rengas B, E, rengas G, R^5, t, m ja n ovat (1):ssä esitetyn määritelmän mukaiset, tai tämän farmaseuttisesti hyväksyttävä suola.

(6) Sellaisen edellä olevan (5):n mukainen amidijohdannainen, jossa rengas B on fenyyli ja R^2 on alempialkyyli, tai tämän farmaseuttisesti hyväksyttävä suola.

(7) Sellaisen edellä olevan (6):n mukainen amidijohdannainen, jossa kinoliinirunko on substituoitu 4-asemasta aminolla, R^2 on kinoliinirungon 2-asemassa substituenttina oleva metyyli, E on -O- ja fenyylistä muodostuva rengas B on substituoitu 2-asemasta substituentilla, jolla on kaava



jossa rengas G, R^5, t, m ja n ovat (1):ssä esitetyn kuvauksen mukaiset, tai tämän farmaseuttisesti hyväksyttävä suola.

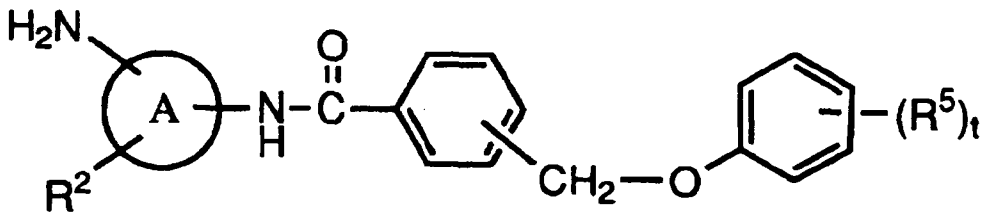
(8) Sellaisen edellä olevan (7):n mukainen amidijohdannainen tai tämän farmaseuttisesti hyväksyttävä suola, joka on valittu ryhmästä, joka koostuu

N-(4-amino-2-metyyli-6-kinolyyli)-2-[(4-etyylifenoksi)metyyli]bentsamidihydrokloridista,
N-(4-amino-2-metyyli-6-kinolyyli)-2-[(2,4-dikloorifenoksi)metyyli]bentsamidihydrokloridista,
N-(4-amino-2-metyyli-6-kinolyyli)-2-(fenoksimetyyli)bentsamidihydrokloridista,
N-(4-amino-2-metyyli-6-kinolyyli)-2-[(4-metoksifenoksi)metyyli]bentsamidihydrokloridista,
N-(4-amino-2-metyyli-6-kinolyyli)-2-[(3,5-dimetyylifenoksi)metyyli]bentsamidihydrokloridista,
N-(4-amino-2-metyyli-6-kinolyyli)-2-[(3,4-dimetoksifenoksi)metyyli]bentsamidihydrokloridista,
N-(4-amino-2-metyyli-6-kinolyyli)-2-[(4-nitrofenoksi)metyyli]bentsamidista,
N-(4-amino-2-metyyli-6-kinolyyli)-2-[(2,3-dimetoksifenoksi)metyyli]bentsamidihydrokloridista,
N-(4-amino-2-metyyli-6-kinolyyli)-2-[(3-metyylifenoksi)metyyli]bentsamidista,
N-(4-amino-2-metyyli-6-kinolyyli)-2-[(3,5-dimetoksifenoksi)metyyli]bentsamidihydrokloridista,
N-(4-amino-2-metyyli-6-kinolyyli)-2-[(4-kloorifenoksi)metyyli]bentsamidihydrokloridista,
N-(4-amino-2-metyyli-6-kinolyyli)-2-[(4-asetyylifenoksi)metyyli]bentsamidihydrokloridista,

N-(4-amino-2-metyyli-6-kinolyyli)-2-[(4-hydroksifenoksi)metyyli]bentsamidihydrokloridista,
N-(4-amino-2-metyyli-6-kinolyyli)-2-[(4-metoksimetoksifenoksi)metyyli]bentsamidihydrokloridista,
N-(4-amino-2-metyyli-6-kinolyyli)-2-[(3-metoksifenoksi)metyyli]bentsamidihydrokloridista,
N-(4-amino-2-metyyli-6-kinolyyli)-2-[(4-syanofenoksi)metyyli]bentsamidihydrokloridista,
N-(4-amino-2-metyyli-6-kinolyyli)-2-[(4-metyylifenoksi)metyyli]bentsamidihydrokloridista,
N-(4-amino-2-metyyli-6-kinolyyli)-2-[(4-trifluorimetyylifenoksi)metyyli]bentsamidihydrokloridista,
N-(4-amino-2-metyyli-6-kinolyyli)-2-[(3-nitrofenoksi)metyyli]bentsamidihydrokloridista,
N-(4-amino-2-metyyli-6-kinolyyli)-2-[(2-nitrofenoksi)metyyli]bentsamidihydrokloridista,
N-(4-amino-2-metyyli-6-kinolyyli)-2-[(4-asetoksifenoksi)metyyli]bentsamidihydrokloridista,
N-(4-amino-2-metyyli-6-kinolyyli)-2-[(2-metoksifenoksi)metyyli]bentsamidihydrokloridista,
N-(4-amino-2-metyyli-6-kinolyyli)-2-[(4-aminofenoksi)metyyli]bentsamididihydrokloridista,
N-(4-amino-2-metyyli-6-kinolyyli)-2-[(3-kloorifenoksi)metyyli]bentsamidihydrokloridista,
N-(4-amino-2-metyyli-6-kinolyyli)-2-[(4-fluorifenoksi)metyyli]bentsamidihydrokloridista,
N-(4-amino-2-metyyli-6-kinolyyli)-2-[(3,4-dikloorifenoksi)metyyli]bentsamidihydrokloridista,
N-(4-amino-2-metyyli-6-kinolyyli)-2-[(2-kloorifenoksi)metyyli]bentsamidihydrokloridista,
N-(4-amino-2-metyyli-6-kinolyyli)-2-[(4-dimetyyliaminofenoksi)metyyli]bentsamididihydrokloridista,
N-(4-amino-2-metyyli-6-kinolyyli)-2-[(4-tert-butyylifenoksi)metyyli]bentsamidihydrokloridista,
N-(4-amino-2-metyyli-6-kinolyyli)-2-(4-bifenylyylioksimetyyli)bentsamidihydrokloridista,
N-(4-amino-2-metyyli-6-kinolyyli)-2-[(4-isopropyylifenoksi)metyyli]bentsamidihydrokloridista,

N-(4-amino-2-metyyli-6-kinolyyli)-2-[(4-nitrofenoksi)metyyli]bentsamidihydrokloridista,
N-(4-amino-2-metyyli-6-kinolyyli)-2-[(4-bromifenoksi)metyyli]bentsamidihydrokloridista,
N-(4-amino-2-metyyli-6-kinolyyli)-2-[(4-propyylifenoksi)metyyli]bentsamidihydrokloridista,
N-(4-amino-2-metyyli-6-kinolyyli)-2-[(3-fluorifenoksi)metyyli]bentsamidihydrokloridista,
N-(4-amino-2-metyyli-6-kinolyyli)-2-[(3-trifluorimetyylifenoksi)metyyli]bentsamidihydrokloridista,
metyyli-4-[2-{N-(4-amino-2-metyyli-6-kinolyyli)karbamoyyli}bentsyylioksi]bentsoaattihydrokloridista,
N-(4-amino-2-metyyli-6-kinolyyli)-2-[(4-jodifenoksi)metyyli]bentsamidista,
N-(4-amino-2-metyyli-6-kinolyyli)-2-(3-pyridyylioksimetyyli)bentsamidihydrokloridista,
4-[2-{(4-amino-2-metyyli-6-kinolyyli)karbamoyyli}bentsyylioksi]bentsoaattihydrokloridista,
N-(4-amino-2-metyyli-6-kinolyyli)-2-[(3-syanofenoksi)metyyli]bentsamidihydrokloridista,
N-(4-amino-2-metyyli-6-kinolyyli)-2-[(4-mesyylifenoksi)metyyli]bentsamidihydrokloridista,
N-(4-amino-2-metyyli-6-kinolyyli)-2-[(2-kloori-4-etyylifenoksi)metyyli]bentsamidihydrokloridista,
N-(4-amino-2-metyyli-6-kinolyyli)-2-[(4-kloori-3-metyylifenoksi)metyyli]bentsamidihydrokloridista,
N-(4-amino-2-metyyli-6-kinolyyli)-2-[(2-kloori-4-metyylifenoksi)metyyli]bentsamidihydrokloridista,
N-(4-amino-2-metyyli-6-kinolyyli)-2-[(4-etyylifenoksi)metyyli]bentsamidista,
N-(4-amino-2-metyyli-6-kinolyyli)-2-[(4-kloori-3-metyylifenoksi)metyyli]bentsamidista,
4-[2-{(4-amino-2-metyyli-6-kinolyyli)karbamoyyli}bentsyylioksi]bentsyyliasetaattihydrokloridista,
N-(4-amino-2-metyyli-6-kinolyyli)-2-[(4-hydroksimetyylifenoksi)metyyli]bentsamidihydrokloridista ja
N-(4-amino-2-metyyli-6-kinolyyli)-2-[(4-etyylifenoksi)metyyli]bentsamidihydrokloridimonohydraatista.

(9) Amidijohdannainen, jolla on kaava [1"]



[1"]

jossa rengas A, R^2, R^5 ja t ovat (1):ssä esitetyn määritelmän mukaiset, tai tämän farmaseuttisesti hyväksyttävä suola.

(10) Farmaseuttinen koostumus, joka käsittää minkä tahansa (5):stä (9):ään mukaista amidijohdannaista tai tämän farmaseuttisesti hyväksyttävää suolaa ja farmaseuttisesti hyväksyttävää kantaja-ainetta.

(11) Nosiseptiiniantagonisti, joka sisältää vaikuttavana ainesosana minkä tahansa (5):stä (9):ään mukaista amidijohdannaista tai tämän farmaseuttisesti hyväksyttävää suolaa.

(12) Kipulääke, joka sisältää vaikuttavana ainesosana minkä tahansa (1):stä (9):ään mukaista amidijohdannaista tai tämän farmaseuttisesti hyväksyttävää suolaa.

(13) Menetelmä nosiseptiinin suhteen antagonistisen vaikutuksen ilmentämiseksi, joka menetelmä käsittää sen, että annetaan minkä tahansa (1):stä (9):ään mukaista amidijohdannaista tai tämän farmaseuttisesti hyväksyttävää suolaa.

(14) Menetelmä kivun hoitamiseksi, joka menetelmä käsittää sen, että annetaan minkä tahansa (1):stä (9):ään mukaista amidijohdannaista tai tämän farmaseuttisesti hyväksyttävää suolaa.

(15) Minkä tahansa (1):stä (9):ään mukaisen amidijohdannaisen tai tämän farmaseuttisesti hyväksyttävän suolan käyttö nosiseptiiniantagonistin valmistamiseen.

(16) Minkä tahansa (1):stä (9):ään mukaisen amidijohdannaisen tai tämän farmaseuttisesti hyväksyttävän suolan käyttö kipulääkkeen valmistamiseen.

(17) Farmaseuttinen koostumus nosiseptiinin suhteen antagonistisen vaikutuksen tuottamiseksi, joka koostumus käsittää minkä tahansa (1):stä (9):ään mukaista amidijohdannaista tai tämän farmaseuttisesti hyväksyttävää suolaa ja farmaseuttisesti hyväksyttävää kantaja-ainetta.

(18) Kaupallinen pakkaus, joka käsittää (17):n mukaista farmaseuttista koostumusta ja tähän liittyvän kirjallisen materiaalin, ja kirjallisessa materiaalissa mainitaan, että farmaseuttista koostumusta voidaan tai voitaisiin käyttää tuottamaan nosiseptiinin suhteen antagonistinen vaikutus.

(19) Kivunlievityskäyttöön tarkoitettu farmaseuttinen koostumus, joka käsittää minkä tahansa (1):stä (9):ään mukaista amidijohdannaista tai tämän farmaseuttisesti hyväksyttävää suolaa ja farmaseuttisesti hyväksyttävää kantaja-ainetta.

(20) Kaupallinen pakkaus, joka käsittää (19):n mukaista farmaseuttista koostumusta ja tähän liittyvän kirjallisen materiaalin, ja kirjallisessa materiaalissa mainitaan, että farmaseuttista koostumusta voidaan tai voitaisiin käyttää kivun lievittämiseen.

Kukin käsillä olevassa patenttiselityksessä käytetty substituentti ja ryhmä määritellään seuraavasti.

Halogeeniatomi on fluoriatomi, klooriatomi, bromiatomi tai jodiatomi. R^3:ssa, R^4:ssä, R^5:ssä ja $R^{5''}$:ssa se on edullisesti klooriatomi.

Alempialkyyli sisältää suoran tai haaroittuneen ketjun ja 1 - 6 hiiliatomia. Erityisiä esimerkkejä tästä ovat metyyli, etyyli, propyyli, isopropyyli, butyyli, isobutyyli, sek-butyyli, tert-butyyli, pentyyli, isopentyyli, tert-pentyyli, heksyyli ja muut näitä vastaavat ryhmät.

Se on edullisesti 1 - 4-hiiliatominen suora tai haaroittunut alkyyli. R^3:ssa, R^4:ssä, R^7:ssä, R^9:ssä, R^{10}:ssä, R^{11}:ssä ja $R^{2'}$:ssa se on edullisemmin metyyli ja $R^{5'}$:ssä se on edullisemmin metyyli tai etyyli.

Alempialkoksi sisältää edellä alempialkyylinä määritellyn alkyyliryhmän. Erityisiä esimerkkejä ovat metoksi, etoksi, propoksi, isopropyylioksi, tert-butoksi ja muut näitä vastaavat ryhmät.

Alempialkyylitio sisältää edellä alempialkyylinä määritellyn alkyyliryhmän. Erityisiä esimerkkejä ovat metyylitio, etyylitio, propyylitio, isopropyylitio, tert-butyylitio ja muut näitä vastaavat ryhmät.

Sen alkyyliryhmä on edullisesti 1 - 4-hiiliatominen suora tai haaroittunut alkyyli. R^8:ssa se on edullisemmin metyylitio.

Alempialkanoyyli sisältää edellä alempialkyylinä määritellyn alkyyliryhmän. Erityisiä esimerkkejä ovat asetyyli, propionyyli, butyryyli, isobutyryyli, pivaloyyli ja muut näitä vastaavat ryhmät.

Sen alkyyliryhmä on edullisesti suora tai haaroittunut 1 - 4-hiiliatominen alkyyli. R^5:ssä se on edullisemmin asetyyli.

Alempialkyylisulfonyyli sisältää edellä alempialkyylinä määritellyn alkyyliryhmän. Erityisiä esimerkkejä ovat mesyyli, etyylisulfonyyli, propyylisulfonyyli, isopropyylisulfonyyli, tert-butyylisulfonyyli ja muut näitä vastaavat ryhmät.

Sen alkyyliryhmä on edullisesti suora tai haaroittunut 1 - 4-hiiliatominen alkyyli. R^5:ssä se on edullisemmin mesyyli.

Alempialkanoyylioksi sisältää edellä alempialkyylinä määritellyn alkyyliryhmän. Erityisiä esimerkkejä ovat asetoksi, propionyylioksi, butyryylioksi, isobutyryylioksi, pivaloyylioksi ja muut näitä vastaavat ryhmät.

Sen alkyyliryhmä on edullisesti suora tai haaroittunut 1 - 4-hiiliatominen alkyyli. R^5:ssä se on edullisemmin asetoksi.

Alempialkoksikarbonyyli sisältää edellä alempialkyylinä määritellyn alkyyliryhmän. Erityisiä esimerkkejä ovat metoksikarbonyyli, etoksikarbonyyli, propoksikarbonyyli, isopropyylioksikarbonyyli, tert-butoksikarbonyyli ja muut näitä vastaavat ryhmät.

Sen alkyyliryhmä on edullisesti suora tai haaroittunut 1 - 4-hiiliatominen alkyyli. R^5:ssä se on edullisemmin metoksikarbonyyli, ja R^7:ssä se on edullisemmin tert-butoksikarbonyyli.

Mahdollisesti hydroksilla substituoitu alempialkyyli tarkoittaa sitä, että edellä määritelty alempialkyyli on mahdollisesti substituoitu yhdellä tai useammalla hydroksilla, ja että alempialkyyli voi olla substituoimaton. Erityisiä esimerkkejä ovat metyyli, etyyli, propyyli, isopropyyli, hydroksimetyyli, 1,2-dihydroksietyyli, 2-(hydroksimetyyli)butyyli ja muut näitä vastaavat ryhmät.

R^1 ja R^2 ovat edullisesti metyyli, etyyli, propyyli, isopropyyli tai hydroksimetyyli, ja edullisemmin metyyli tai etyyli.

Mahdollisesti alempialkoksilla substituoitu alempialkyyli tarkoittaa edellä määriteltyä alempialkyylia, joka on mahdollisesti substituoitu edellä määritellyllä

alempialkoksilla, substituoimaton alkyyli mukaan luettuna. Erityisiä esimerkkejä ovat metyyli, etyyli, metoksimetyyli, etoksimetyyli, 2-(metoksimetyyli)butyyli ja muut näitä vastaavat ryhmät.

Sen perusalkyyliryhmä on edullisesti 1 - 4-hiiliatominen suora alkyyli. X:ssä se on edullisemmin metoksimetyyli.

Alempialkoksilla mahdollisesti substituoitu alempialkoksi tarkoittaa edellä määriteltyä alempialkoksia, joka on mahdollisesti substituoitu edellä määritellyllä alempialkoksilla, substituoimaton alkoksi mukaan luettuna. Erityisiä esimerkkejä ovat metoksi, etoksi, metoksimetoksi, metoksietoksi, 2-(metoksimetyyli)butyylioksi ja muut näitä vastaavat ryhmät.

Sen perusalkyyliryhmä on edullisesti suora tai haaroittunut 1 - 4-hiiliatominen alkyyli. R^5:ssä se on edullisemmin metoksi tai metoksimetoksi.

Alempialkyyli, joka on mahdollisesti substituoitu millä tahansa halogeeniatomin, hydroksin, alempialkanoyylioksin ja mahdollisesti alempialkoksilla substituoidun alempialkoksin joukosta, tarkoittaa sitä, että edellä määritelty alempialkyyli on mahdollisesti substituoitu yhdellä tai useammalla edellä määritellyistä halogeeniatomeista, hydroksilla, edellä määritellyllä alempialkanoyylioksilla ja edellä määritellyllä mahdollisesti alempialkoksilla substituoidulla alempialkoksilla, joista kukin voi olla samanlainen tai erilainen, ja että alempialkyyli voi olla substituoimaton. Erityisiä esimerkkejä ovat metyyli, etyyli, propyyli, isopropyyli, tert-butyyli, hydroksimetyyli, 2-hydroksietyyli, 1,2-dihydroksietyyli, asetoksimetyyli, pivaloyylioksimetyyli, bromimetyyli, trifluorimetyyli, metoksimetoksimetyyli, metoksietoksimetyyli ja muut näitä vastaavat ryhmät.

Sen perusalkyyliryhmä on edullisesti suora tai haaroittunut 1 - 4-hiiliatominen alkyyli. R^5:ssä se on edullisemmin metyyli, etyyli, propyyli, isopropyyli, tert-butyyli, hydroksimetyyli, asetoksimetyyli, trifluorimetyyli tai metoksimetoksimetyyli ja edullisemmin etyyli.

Alempialkyyliamino on monoalkyyliaminoryhmä, jossa alkyyliryhmä on edellä alempialkyylinä määritelty ryhmä. Erityisiä esimerkkejä ovat metyyliamino, etyyliamino, propyyliamino, isopropyyliamino, tert-butyyliamino ja muut näitä vastaavat ryhmät.

Sen alkyyliryhmä on edullisesti suora tai haaroittunut 1 - 4-hiiliatominen alkyyli. R^1:ssä ja R^2:ssa se on edullisemmin metyyliamino.

Di(alempi)alkyyliamino on dialkyyliaminoryhmä, jossa alkyyliryhmä on samanlainen tai erilainen ja edellä alempialkyylina määritellyn ryhmän mukainen. Erityisiä esimerkkejä ovat dimetyyliamino, dietyyliamino, metyylietyyliamino, N-isopropyyli-N-isobutyyliamino ja muut näitä vastaavat ryhmät.

Sen alkyyliryhmä on edullisesti suora tai haaroittunut 1 - 4-hiiliatominen alkyyli. R^1:ssä, R^2:ssa ja R^5:ssä se on edullisemmin dimetyyliamino.

Alempialkenyyli on 1 - 6-hiiliatominen suoraketjuinen alkenyyli. Esimerkkejä siitä ovat vinyyli, 1-propenyyli, 2-propenyyli, 1-butenyyli, 2-butenyyli, 3-butenyyli, 1,3-butadienyyli, 2,4-butadienyyli, 1-pentenyyli, 1,3-pentadienyyli ja 1,3,5-heksatrienyyli ja muut näitä vastaavat ryhmät.

X on edullisesti vinyyli.

Aryyli on 6 - 18-hiiliatominen aromaattinen hiilivetyryhmä. Esimerkkejä tästä ovat fenyyli, naftyyli, antryyli, indenyyli, atsulenyyli, fluorenyyli, fenantryyli, pyrenyyli ja muut näitä vastaavat ryhmät.

Rengas A on edullisesti fenyyli ja naftyyli, edullisemmin fenyyli. Rengas G ja R^6 ovat edullisesti fenyyli.

Silloin kun rengas G on fenyyli, niin substituentti R^5 on edullisesti sitoutunut paraasemaan.

Heterosyklinen rengas on syklinen yhdistetty ryhmä, joka sisältää heteroatomina yhden tai useamman happiatomin, typpiatomin ja rikkiatomin joukosta, joka ryhmä voi sisältää useita heteroatomeja ja renkaan muodostavien atomien lukumäärä on 5 - 20. Erityisiä esimerkkejä tästä ovat pyridyyli, pyratsinyyli, pyrimidinyyli, pyrrolyyli, tienyyli, furyyli, imidatsolyyli, pyratsolyyli, oksatsolyyli, tiatsolyyli, kinolyyli, isokinolyyli, indolyyli, bentsofuranyyli, bentsimidatsolyyli, imidatsolidinyyli, indolinyyli, pyrrolidinyyli, pyrolinyyli, piperidinyyli, piperatsinyyli, kromanyyli, morfolinyyli, ftalatsinyyli, naftyridinyyli, kinatsolinyyli, kinoksalyyli, sinnolinyyli, pteridinyyli, 4H-kinolitsinyyli, karbatsolyyli, 1,3,5-triatsinyyli, 2,3-dihydrobentsofuranyyli, 5,6,7,8-tetrahydrokinolyyli, 5,6,7,8-tetrahydroakridinyyli, 2,3-dihydro-1H-syklopenta[b]kinolyyli ja muut näitä vastaavat ryhmät.

Rengas G on edullisesti pyridyyli, bentsofuranyyli tai 2,3-dihydrobentsofuranyyli, edullisemmin 2,3-dihydrobentsofuranyyli.

Rengas A on edullisesti syklinen yhdistetty ryhmä, joka sisältää heteroatomeina yhden tai useamman typpiatomin, ja renkaan muodostavien atomien lukumäärä on 9 - 14. Se on edullisemmin kinolyyli, isokinolyyli, kinoksalyyli, bentsimidatsolyyli, 5,6,7,8-tetrahydrokinolyyli, 5,6,7,8-tetrahydroakridinyyli tai 2,3-dihydro-1H-syklopenta[b]kinolyyli, edullisimmin kinolyyli, 5,6,7,8-tetrahydroakridinyyli tai 2,3-dihydro-1H-syklopenta[b]kinolyyli.

Silloin kun rengas A on kinolyyli, niin on edullista, että R^1 on 4-asemassa substituenttina oleva aminoryhmä, R^2 on 2-asemassa substituenttina oleva alempialkyyli ja 6-asemassa on substituenttina -NHCO-.

Sykloalkyyli on 3 - 8-hiiliatominen tyydyttynyt sykloalkyyli, josta esimerkkeinä ovat syklopropyyli, syklobutyyli, syklopentyyli, sykloheksyyli, sykloheptyyli ja syklo-oktyyli.

Rengas G on edullisesti sykloheksyyli.

Kondensoitu aryyli on edellä määritelty aryyli, johon edellä määritellyt sykloalkyyliryhmät ovat kondensoituja, joka on syklinen koostettu ryhmä, jossa renkaan muodostavien atomien lukumäärä on 5 - 18. Erityisiä esimerkkejä ovat indanyyli, 5,6,7,8-tetrahydro-2-naftyyli, 5,6,7,8-tetrahydro-3-naftyyli, 1,2,3,4-tetrahydro-2-naftyyli, 5,6,7,8-tetrahydro-2-antryyli, 1,2,3-trihydroatsulenyyli ja muut näitä vastaavat ryhmät.

Rengas G on edullisesti 5,6,7,8-tetrahydro-2-naftyyli.

Suojattu amino on aminoryhmä, joka on suojattu tyypillisessä kemiallisessa synteesissä käytettävällä aminoa suojaavalla ryhmällä. Erityisiä esimerkkejä aminoa suojaavasta ryhmästä ovat formyyli, asetyyli, bentsoyyli, bentsyylioksikarbonyyli, metoksikarbonyyli, tert-butoksikarbonyyli, ftaloyyli, bentsyyli, tosyyli ja muut näitä vastaavat ryhmät.

Karboksia suojaava ryhmä on tyypillisessä kemiallisessa synteesissä käytettävä karboksia suojaava ryhmä. Erityisiä esimerkkejä tästä ovat metyyli, metoksietoksimetyyli, fenasyyli, ftalimidometyyli, etyyli, 2,2,2-trikloorietyyli, 2-metyylitioetyyli, tert-butyyli, bentsyyli, p-nitrobentsyyli, p-metoksibentsyyli, tert-butyylidimetyylisilyyli ja muut näitä vastaavat ryhmät.

Hydroksia suojaava ryhmä on tyypillisessä kemiallisessa synteesissä käytettävä hydroksia suojaava ryhmä. Erityisiä esimerkkejä tästä ovat trimetyylisilyyli, tert-

butyylidimetyylisilyyli, metyyli, bentsyyli, p-metoksibentsyyli, tert-butyyli, trityyli, tetrahydropyranyyli, metoksimetyyli, metoksietoksietyyli, asetyyli, bentsoyyli ja muut näitä vastaavat ryhmät.

Edellä mainituissa kaavoissa [1], [1'] ja [1"] on kullakin symbolilla edullisesti seuraava merkitys.

Rengas G on edullisesti aryyli.

R^5 on edullisesti halogeeniatomi; alempialkyyli, joka on mahdollisesti substituoitu millä tahansa halogeeniatomin, hydroksin, alempialkanoyylioksin ja alempialkoksilla mahdollisesti substituoidun alempialkoksin joukosta; mahdollisesti alempialkoksilla substituoitu alempialkoksi; nitro; syano; tai alempialkanoyyli, ja edullisemmin alempialkyyli, joka on mahdollisesti substituoitu millä tahansa halogeeniatomin, hydroksin, alempialkanoyylioksin ja mahdollisesti alempialkoksilla substituoidun alempialkoksin joukosta.

t on edullisesti 0 tai kokonaisluku, joka on 1 tai 2, edullisemmin 1.

E on edullisesti yksinkertainen sidos tai -O-, edullisemmin -O-.

Silloin kun E on -O-, niin m on edullisesti alueelta 1 - 7 oleva kokonaisluku, edullisemmin 1, ja n on edullisesti 0. Silloin kun E on yksinkertainen sidos, niin m + n on edullisesti 2.

Kaavan [1] mukainen yhdiste sisältää useita erilaisia isomeerejä. Esimerkiksi on olemassa geometrisiä E- ja Z-isomeerejä. Epäsymmetris(t)en hiiliatomi(e)n esiintyessä esiintyy stereoisomeerejä (esimerkiksi enantiomeeri ja diastereomeeri). Käsillä olevassa keksinnössä voi esiintyä kyseessä olevan tapauksen mukaan tautomeerejä. Tästä syystä käsillä oleva keksintö kattaa kaikki nämä isomeerit ja näiden seokset.

Tämän farmaseuttisesti hyväksyttävä suola voi olla mikä tahansa suola sikäli kuin se voi muodostaa ei-toksisen suolan edellä mainitun kaavan [1], [1'] tai [1"] mukaisen yhdisteen kanssa. Esimerkkejä näistä ovat suolat, jotka on muodostettu epäorgaanisen hapon, kuten suolahapon, rikkihapon, fosforihapon, bromivetyhapon ja muiden näitä vastaavien happojen, kanssa; suolat, jotka on muodostettu orgaanisen hapon, kuten oksaalihapon, malonihapon, sitruunahapon, fumaarihapon, maitohapon, omenahapon, meripihkahapon, viinihapon, etikkahapon, glukonihapon, askorbiinihapon, metyylisulfonihapon, bentsyylisulfonihapon ja muiden näitä

vastaavien happojen kanssa; suolat, jotka on muodostettu epäorgaanisen emäksen, kuten natriumhydroksidin, kaliumhydroksidin, kalsiumhydroksidin, magnesiumhydroksidin, ammoniumhydroksidin ja muiden näitä vastaavien emästen, kanssa; suolat, jotka on muodostettu orgaanisen emäksen, kuten metyyliamiinin, dietyyliamiinin, trietyyliamiinin, trietanoliamiinin, etyleenidiamiinin, tris(hydroksimetyyli)metyyliamiinin, guanidiinin, koliinin, kinkoniinin ja muiden näitä vastaavien emästen, kanssa; tai suolat, jotka on muodostettu aminohapon, kuten lysiinin, arginiinin, alaniinin ja muiden näitä vastaavien aminohappojen, kanssa. Käsillä oleva keksintö käsittää lisäksi kunkin yhdisteen vettä sisältäviä yhdisteitä ja näiden hydraatteja ja solvaatteja.

Käsillä oleva keksintö käsittää lisäksi kunkin yhdisteen lääkeaine-esimuodot ja metaboliitit. Lääkeaine-esimuoto on sellainen tämän keksinnön mukaisen yhdisteen johdannainen, joka sisältää kemiallisesti tai metabolisesti pilkottavissa olevan ryhmän ja joka muuttuu tehokkaaksi palauduttuaan alkuperäiseen muotoon sen jälkeen kun sitä on annettu elimistöön, ja johon tässä keksinnössä sisältyvät kovalenttisesti sitoutumaton kompleksi ja suolat.

Kun tämän keksinnön mukaista yhdistettä käytetään farmaseuttisen valmisteen muodossa, se yhdistetään tavallisesti tavanomaisesti tunnettuun farmaseuttisesti hyväksyttävään kantaja-aineeseen, lisäaineeseen, laimentimeen, jatkeaineeseen, hajoamista edistävään aineeseen, stabilointiaineeseen, säilyteaineeseen, puskuriin, emulgaattoriin, aromiaineeseen, värjäysaineeseen, makeutusaineeseen, tartuntaaineeseen, makuaineeseen, solubilisointiaineeseen ja johonkin muuhun lisäaineeseen, varsinkin veteen, kasvisöljyyn, alkoholiin (esimerkiksi etanoliin, bentsyylialkoholiin ja muihin näitä vastaavaan aineeseen), polyetyleeniglykoliin, glyserolitriasetaattiin, gelatiiniin, hiilihydraattiin (esimerkiksi laktoosiin, tärkkelykseen ja muihin näitä vastaaviin aineisiin), magnesiumstearaattiin, talkkiin, lanoliiniin, vaseliiniin ja muihin näitä vastaaviin aineisiin, ja formuloidaan tavanomaisella menetelmällä tableteiksi, pillereiksi, jauheiksi, rakeiksi, peräpuikoiksi, injektioliuoksiksi, silmätipoiksi, nesteiksi, kapseleiksi, trokeiksi, aerosoleiksi, eliksiireiksi, suspensioniksi, emulsioiksi, lääkesiirapeiksi ja muiksi näitä vastaaviksi lääkemuodoiksi, joita voidaan antaa systeemisesti tai paikallisesti suun kautta tai parenteraalisesti.

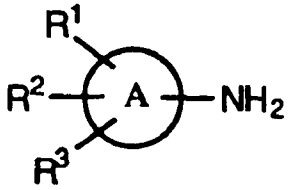
Vaikkakin annos on eri suuruinen iän, ruumiinpainon, oireen, terapeuttisen vaikutuksen, antamistien ja muiden näitä vastaavien tekijöiden mukaan, se on tavallisesti 0,01 mg - 1 g annosta kohti, joka annetaan aikuiselle yhdestä kerrasta useisiin kertoihin päivässä.

Seuraavaksi esitetään käsillä olevan keksinnön käyttämiseen soveltuvasta yhdisteen valmistusmenetelmästä yhtä esimerkkiä, johon käsillä olevan keksinnön mukaisen yhdisteen valmistusmenetelmä ei rajoitu.

Kussakin vaiheessa reaktion käsittelytapa voi olla tavanomainen käsittelytapa, kuten eristys ja puhdistus, kiteytys, uudelleenkiteytys, kromatografia silikageelikolonnissa, preparatiivinen HPLC ja muut näitä vastaavat menetelmät, jotka voidaan valita asianmukaisella tavalla ja yhdistellä. Tarvittaessa voidaan funktionaaliseen ryhmään liittää suojaava ryhmä, joka poistetaan valmistuksen kyseessä ollessa.

Valmistusmenetelmä 1

Seuraavaksi esitetään seuraavan kaavan [I] mukaisen yhdisteen synteesimenetelmä.



[I]

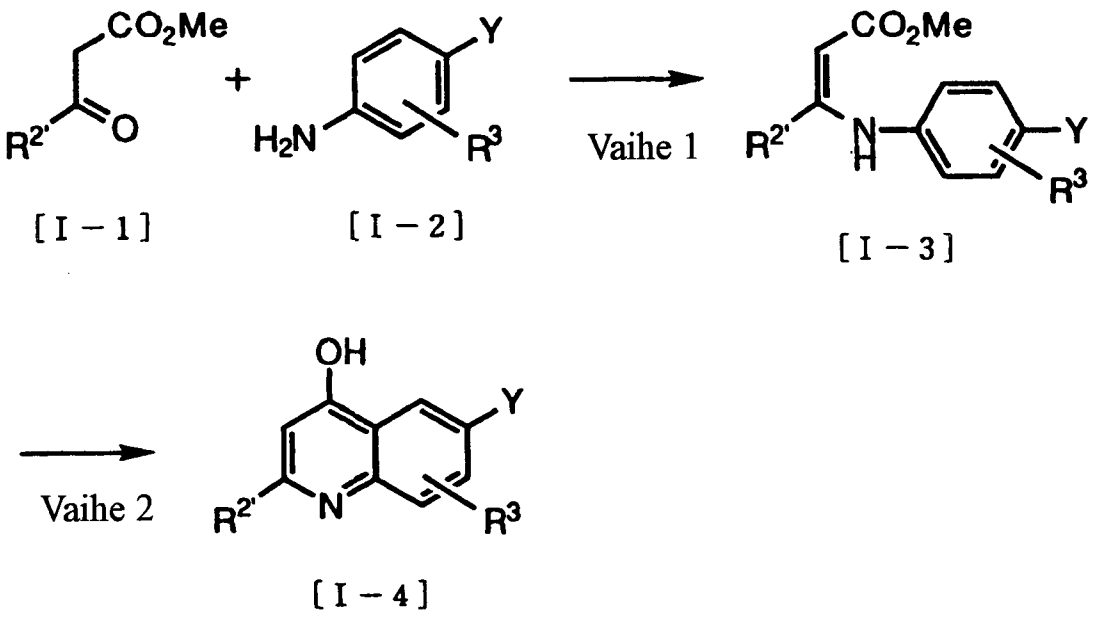
jossa rengas A, R^1, R^2 ja R^3 ovat edellä olevan kuvauksen mukaiset.

Silloin kun rengas A on kinoliinirengas, voidaan synteesiin käyttää Camps'in kinoliinisynteesimenetelmää, Combes'in kinoliinisynteesimenetelmää, Friedlander'in kinoliinisynteesimenetelmää, Knorr'in kinoliinisynteesimenetelmää, Niementowskin kinoliinisynteesimenetelmää ja jotakin muuta vastaavaa menetelmää. Osa yhdisteestä voidaan saada kaupallisesti saatavilla olevana reagenssina.

Seuraavaksi esitetään substituentin sisältävän kinoliinirenkaan valmistusmenetelmiä.

Valmistusmenetelmä 1-1

Tässä valmistusmenetelmässä saatetaan β-ketohappoesteri ja aniliiniyhdiste reagoimaan 4-hydroksikinoliiniyhdisteen aikaansaamiseksi.



[I – 1] [I – 2] [I – 3]

[I – 4]

jossa R^3 on edellä olevan kuvauksen mukainen, $R^{2'}$ on alempi alkyyli ja Y on nitro tai suojattu amino.

Vaihe 1

Yhdiste [I-1] ja yhdiste [I-2] kondensoidaan huoneenlämmössä tai kuumentamalla alkoholiliuottimessa, kuten metanolissa, etanolissa, n-propanolissa, isopropanolissa ja jossakin muussa vastaavassa alkoholissa, yhdisteen [I-3] aikaansaamiseksi.

Vaihe 2

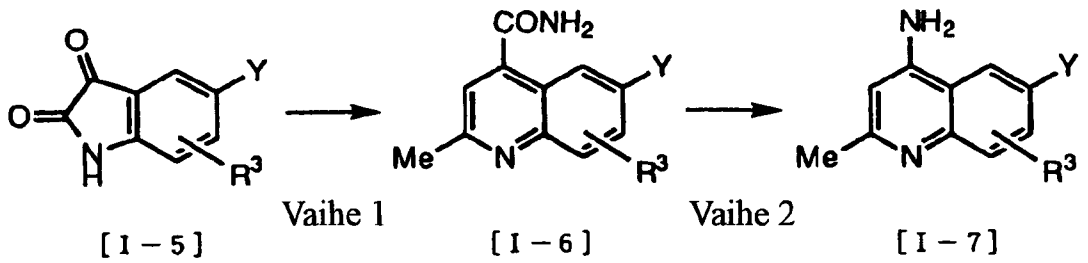
Valmistusmenetelmän 1-1 vaiheessa 1 saatu yhdiste [I-3] lisätään annoksittain liuottimeen seosta samalla kuumentaen ja syklisoidaan yhdisteen [I-4] aikaansaamiseksi.

Edullinen liuotin on difenyylieetteri tai difenyylieetteriä ja difenyyliä sisältävä seos, kuten Dowtherm A (Flukan tuotenimi).

Tätä valmistusmenetelmää voidaan soveltaa yhdisteeseen [I-1], jossa β-ketohappoesterin α-asema substituoidaan alemmalla alkyylillä.

Valmistusmenetelmä 1-2

Tämän valmistusmenetelmän mukaisesti saadaan kinoliiniyhdiste isatiiniyhdisteestä.



Vaihe 1 Vaihe 2

[I – 5] [I – 6] [I – 7]

jossa R^3 ja Y ovat edellä olevan kuvauksen mukaiset.

Vaihe 1

Yhdiste [I-5], asetoni ja vesipitoinen ammoniakki saatetaan reagoimaan paineessa ja seosta samalla kuumentaen yhdisteen [I-6] aikaansaamiseksi.

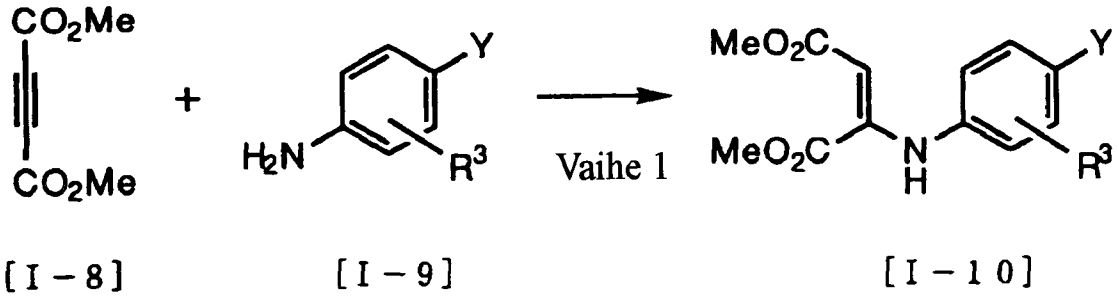
Vaihe 2

Valmistusmenetelmän 1-2 vaiheessa 1 saatu yhdiste [I-6] saatetaan reagoimaan seosta jäähdyttäen hapettimen, kuten natriumhypokloriitin, natriumhypobromiitin ja jonkin muun näitä vastaavan hapettimen, läsnäollessa ja aikaansaatu reaktioseos lisätään pisaroittain kuumaan veteen ja sitä kuumennetaan edelleen yhdisteen [I-7] aikaansaamiseksi.

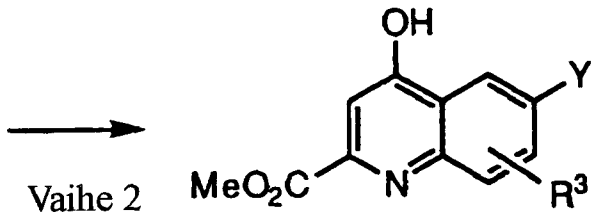
Seuraavaa valmistusmenetelmää voidaan käyttää spesifisen substituentin liittämiseen tai spesifiseen substituutiokohtaan.

Valmistusmenetelmä 1-3

Tämän valmistusmenetelmän mukaisesti saadaan 4-hydroksi-2-metoksikarbonyylikinoliiniyhdiste asetyleenidikarboksylaattiyhdisteestä ja aniliiniyhdisteestä. Tämän yhdisteen metoksikarbonyyliryhmä voidaan muuntaa hydroksimetyyliryhmäksi pelkistämällä tämä myöhemmässä vaiheessa.



[I-8] [I-9] [I-10]



[I-11]

jossa R^3 ja Y ovat edellä olevan kuvauksen mukaiset.

Vaihe 1

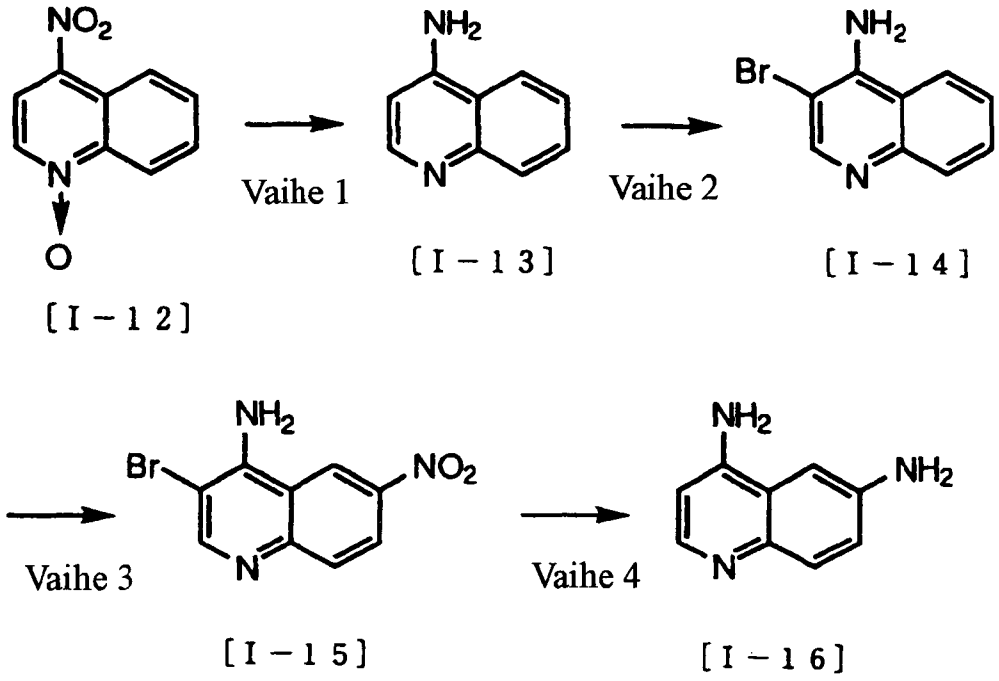
Yhdiste [I-8] ja [I-9] kondensoidaan samalla tavoin kuin valmistusmenetelmän 1-1 vaiheessa 1 yhdisteen [I-10] aikaansaamiseksi.

Vaihe 2

Valmistusmenetelmän 1-3 vaiheessa 1 saatu yhdiste [I-10] syklisoidaan samalla tavoin kuin valmistusmenetelmän 1-1 vaiheessa 2 yhdisteen [I-11] aikaansaamiseksi.

Valmistusmenetelmä 1-4

Tämän valmistusmenetelmän mukaisesti saadaan 4-nitrokinoliini-N-oksidiyhdisteestä 4,6-diaminokinoliiniyhdiste.



[I-12] [I-13] [I-14] [I-15] [I-16]

Vaihe 1

Yhdiste [I-12] ja metallinen rauta saatetaan reagoimaan kuumentamalla seosta happoliuottimessa, kuten suolahapossa, etikkahapossa ja muussa näitä vastaavassa hapossa, ja tulokseksi saatava liuos tehdään alkaliseksi yhdisteen [I-13] aikaansaamiseksi.

Vaihtoehtoisesti voidaan käyttää tyypillistä pelkistämistä käyttäen tinaa tai tina-[II]kloridia ja väkevää suolahappoa; alkalista metallisulfidia, kuten vesipitoista natriumsulfidiliuosta; katalyyttistä pelkistystä ja muuta näitä vastaavaa menetelmää.

Vaihe 2

Valmistusmenetelmän 1-4 vaiheessa 1 saatua yhdistettä [I-13] käsitellään tämän halogenoimiseksi etikkahappoon valmistetulla bromilla seosta samalla jäähdyttäen tai huoneenlämmössä pitäen yhdisteen [I-14] aikaansaamiseksi.

Vaihtoehtoisesti bromin tilalla voidaan halogenointiin käyttää halogenointireagenssia, kuten hypohaliittia (esimerkiksi hypokloriittia ja muuta tätä vastaavaa yhdistettä), N-bromisukkinimidiä ja muuta tätä vastaavaa yhdistettä.

Vaihe 3

Valmistusmenetelmän 1-4 vaiheessa 2 saadulle yhdisteelle [I-14] suoritetaan nitraus rikkihappoliuottimessa lisäämällä väkevää typpihappoa seosta samalla jäähdyttäen yhdisteen [I-15] aikaansaamiseksi.

Typpihappo-rikkihapposeoksen tilalla voidaan nitraukseen käyttää typpihappoa tai epäorgaanisen nitraatin ja rikkihapon seosta.

Vaihe 4

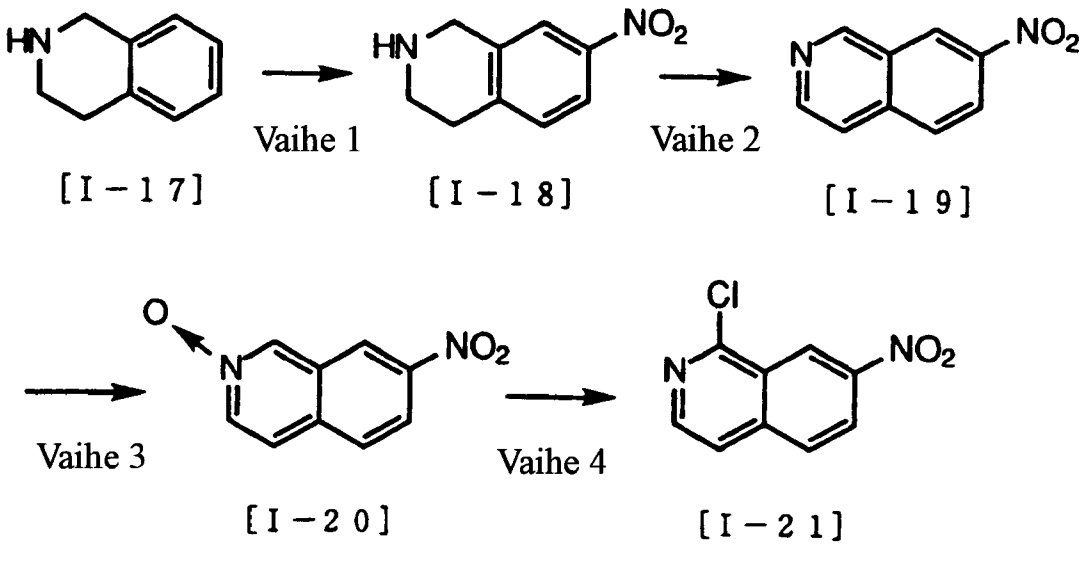
Valmistusmenetelmän 1-4 vaiheessa 3 saadulle yhdisteelle [I-15] suoritetaan katalyyttinen pelkistys käyttäen alkoholiliuottimeen, kuten metanoliin, etanoliin, n-propanoliin, isopropanoliin ja johonkin muuhun näitä muistuttavaan liuottimeen valmistettua vedytyskatalyyttiä lisäämällä suolahappoa tai vetybromidi-etikkahappoliuosta huoneenlämmössä tai seosta kuumentaen pitämällä sitä normaalipaineesta korkeaan paineeseen yhdisteen [I-16] aikaansaamiseksi.

Esimerkkejä vedytyskatalyyteistä ovat palladioitu hiili, palladiumhydroksidi, palladiummusta, raneynikkeli, platinaoksidi ja muut näitä vastaavat katalyytit.

Seuraavassa esitetään esimerkkejä synteesistä silloin, kun rengas A on isokinoliinirengas.

Valmistusmenetelmä 1-5

Tämän valmistusmenetelmän mukaisesti tetrahydroisokinoliinista saadaan 1-halogeeni-7-nitroisokinoliinia.



Vaihe 1

Yhdisteelle [I-17] suoritetaan nitraus samalla tavoin kuin valmistusmenetelmän 1-4 vaiheessa 3 yhdisteen [I-18] aikaansaamiseksi.

Vaihe 2

Valmistusmenetelmän 1-5 vaiheessa 1 saatu yhdiste [I-18] dehydrogenoidaan muutaman päivän ajan käyttäen Fremyn suolaa 4-prosenttisessa vesipitoisessa natriumkarbonaattiliuoksessa huoneenlämmössä yhdisteen [I-19] aikaansaamiseksi.

Vaihe 3

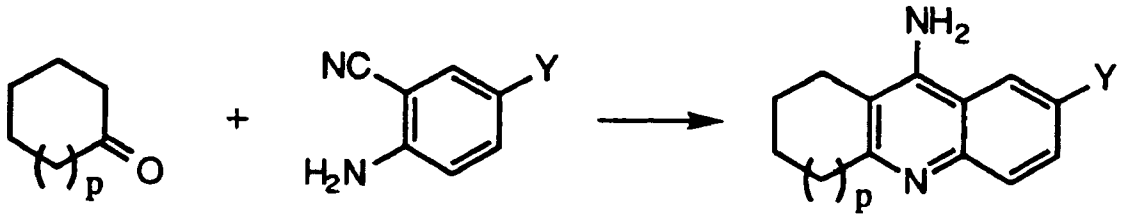
Valmistusmenetelmän 1-5 vaiheessa 2 saatu yhdiste [I-19] saatetaan reagoimaan huoneenlämmössä m-klooriperbentsoehapon kanssa halogeeniliuottimessa, kuten dikloorimetaanissa, kloroformissa, hiilitetrakloridissa ja muussa näitä vastaavassa liuottimessa, N:stä suoritettavan hapettamisen aikaansaamiseksi yhdisteen [I-20] muodostamiseksi.

Vaihe 4

Valmistusmenetelmän 1-5 vaiheessa 3 saatu yhdiste [I-20] saatetaan reagoimaan fosforioksikloridin kanssa kuumentamalla seosta hiilivetyliuottimessa, kuten tolueenissa, ksyleenissä ja jossakin muussa näitä vastaavassa liuottimessa, yhdisteen [I-21] aikaansaamiseksi.

Valmistusmenetelmä 1-6

Tämän valmistusmenetelmän mukaisesti saadaan sykloalkyylin kanssa kondensoitu kinoliiniyhdiste kondensoimalla tyydyttynyttä syklistä ketonia ja antranilonitriiliyhdistettä.



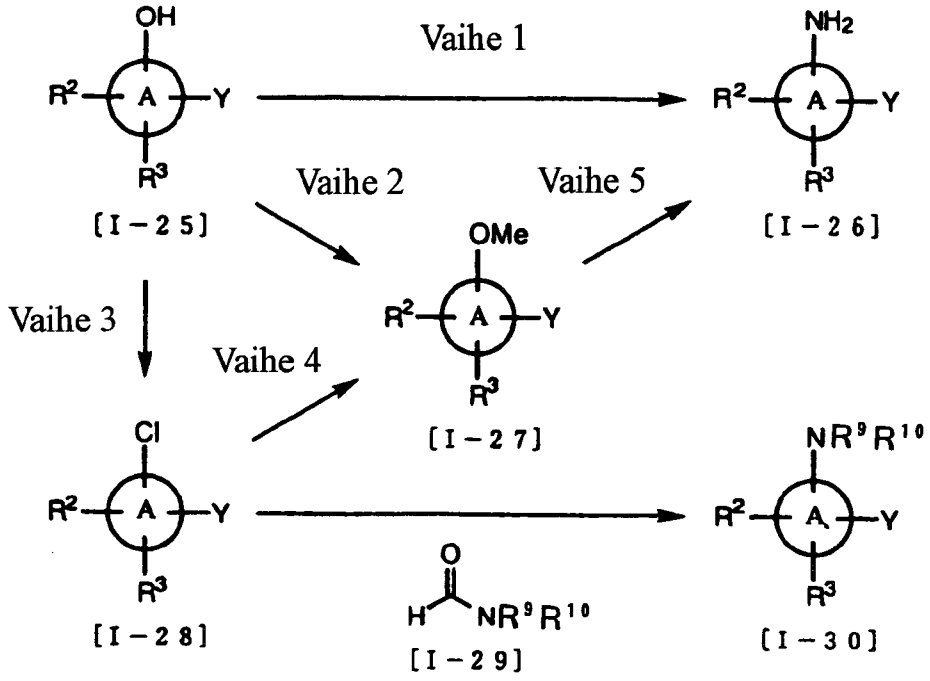
[I-22] [I-23] [I-24]

jossa Y on edellä olevan kuvauksen mukainen ja p on 0 tai kokonaisluku 1.

Yhdistettä [I-22] ja yhdistettä [I-23] sisältävään seokseen lisätään happokatalyyttiä, kuten Lewis'in happoa (esimerkiksi sinkkikloridia) kuumentamalla seosta kondensoitumisen aikaansaamiseksi, mistä saadaan yhdistettä [I-24].

Valmistusmenetelmä 1-7

Tämän valmistusmenetelmän mukaisesti yhdisteen substituentti korvataan aminoryhmällä tai substituoidulla aminoryhmällä.



jossa rengas A, R^2, R^3 ja Y ovat edellä olevan kuvauksen mukaiset, R^9 on vetyatomi tai alempi alkyyli ja R^{10} on alempi alkyyli.

Vaihe 1

Valmistusmenetelmässä 1-1 saatu yhdiste [I-25], tai kaupallisesti saatavilla oleva reagenssi, saatetaan reagoimaan kloorisulfonyyli-isosyanaatin kanssa kuumentamalla seosta asetonitriilissä tai dikloorietaanissa yhdisteen [I-26] aikaansaamiseksi.

Vaihe 2

Valmistusmenetelmässä 1-1 saatu yhdiste [I-25] tai kaupallisesti saatavilla oleva reagenssi saatetaan reagoimaan alkylointireagenssin kanssa seosta kuumentamalla tai pitämällä huoneenlämmössä liuottimessa yhdisteen [I-27] aikaansaamiseksi.

Alkylointireagenssina käytetään kaaviossa esiintyvän metoksiryhmän liittämiseksi dimetyylisulfaattia tai metyyli-p-tolueenisulfonaattia.

Esimerkkejä edullisesta liuottimesta ovat hiilivetyliuotin, kuten bentseeni, tolueeni, heksaani, ksyleeni ja jokin muu näitä vastaava liuotin; ja eetteriliuotin, kuten 1,4-dioksaani, dietyylieetteri, 1,2-dimetoksietaani, tetrahydrofuraani ja jokin muu näitä vastaava liuotin.

Vaihe 3

Valmistusmenetelmässä 1-1 saatu yhdiste [I-25] tai kaupallisesti saatavilla oleva reagenssi saatetaan reagoimaan kuumentamalla sitä halogenointireagenssin, kuten fosforioksikloridin, fosforipentakloridin ja jonkin muun näitä vastaavan halogenointireagenssin, kanssa ja reaktioseos tehdään alkaliseksi yhdisteen [I-28] aikaansaamiseksi.

Vaihe 4

Valmistusmenetelmässä 1-5 tai valmistusmenetelmän 1-7 vaiheessa 3 saatu yhdiste [I-28] tai kaupallisesti saatavilla oleva reagenssi saatetaan reagoimaan metallialkoksidin kanssa kuumentamalla seosta alkoholiliuottimessa, kuten metanolissa, etanolissa, propanolissa, butanolissa ja muussa näitä vastaavassa liuottimessa, yhdisteen [I-27] aikaansaamiseksi.

Metallialkoksidina käytetään natriummetoksidia ja liuottimena kaaviossa esitetyn metoksin liittämiseen käytetään vastaavana alkoholiliuottimena metanolia.

Vaihe 5

Valmistusmenetelmän 1-7 vaiheessa 2 tai valmistusmenetelmän 1-7 vaiheessa 4 saatu yhdiste [I-27] tai kaupallisesti saatavilla oleva reagenssi saatetaan reagoimaan kuumentamalla sitä aminointireagenssin, kuten ammoniumasetaatin ja muun näitä vastaavan reagenssin, kanssa yhdisteen [I-26] aikaansaamiseksi.

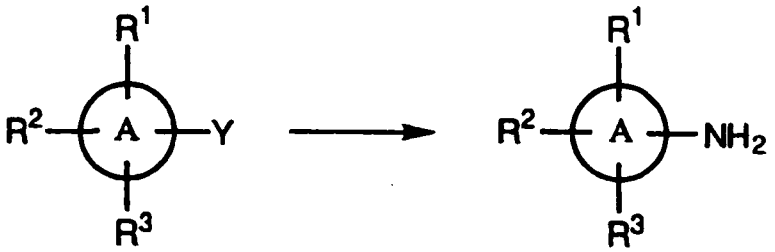
Vaihe 6

Valmistusmenetelmän 1-7 vaiheessa 3 saatu yhdiste [I-28] tai kaupallisesti saatavilla oleva reagenssi saatetaan reagoimaan yhdisteen [I-29] kanssa kuumentamalla niitä emäksen, kuten kaliumkarbonaatin, natriumkarbonaatin, natriumhydroksidin, kaliumhydroksidin, litiumhydroksidin ja muun näitä vastaavan emäksen, kanssa yhdisteen [I-30] aikaansaamiseksi.

Tässä valmistusmenetelmässä 1-7 voi yhdiste [I-25] olla valmistusmenetelmässä 1-3 saatu yhdiste [I-11].

Valmistusmenetelmä 1-8

Tämän valmistusmenetelmän mukaisesti yhdisteen aminoa suojaava ryhmä poistetaan tai yhdisteen nitroryhmä pelkistetään.



[I-31] [I]

jossa rengas A, R^1, R^2, R^3 ja Y ovat edellä olevan kuvauksen mukaiset.

Silloin kun Y on suojattu amino, käytetään suojaavaa ryhmää vastaavaa tyypillistä suojauksen poistomenetelmää.

Esimerkiksi silloin kun suojaava ryhmä on asetyyli, lisätään valmistusmenetelmässä 1-7 saatuun yhdisteeseen [I-31] tai kaupallisesti saatavilla olevaan reagenssiin väkevää suolahappoa ja seosta kuumennetaan deasetyloitumisen aikaansaamiseksi, mistä saadaan yhdistettä [I].

Väkevällä suolahapolla suoritettavan käsittelyn sijaan voidaan käyttää kuumentamista väkevässä ammoniakissa, kaliumhydroksidikäsittelyä ja jotakin muuta vastaavaa menetelmää.

Silloin kun Y on nitro, käytetään amiiniksi muuntamiseen tyypillistä nitron pelkistämiseen perustuvaa menetelmää. Esimerkiksi valmistusmenetelmässä 1-7 saadulle yhdisteelle [I-31] tai kaupallisesti saatavilla olevalle reagenssille suoritetaan katalyyttinen pelkistys liuottimessa vedytyskatalyytin avulla huoneenlämmössä tai kuumentaen normaalipaineessa tai korkeassa paineessa yhdisteen [I] aikaansaamiseksi.

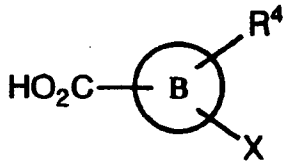
Esimerkkejä liuottimesta ovat eetteriliuotin, kuten 1,4-dioksaani, dietyylieetteri, 1,2-dimetoksietaani, tetrahydrofuraani ja jokin muu näitä vastaava liuotin; poolinen liuotin, kuten dimetyyliformamidi, dimetyylisulfoksidi, asetonitriili, asetoni ja jokin muu näitä vastaava liuotin; alkoholiliuotin, kuten metanoli, etanoli, pro-

panoli, butanoli ja jokin muu näitä vastaava liuotin; esteri, kuten etyyliformaatti, etyyliasetaatti, butyyliasetaatti ja jokin muu näitä vastaava liuotin; vesi tai näistä yhdistämällä valmistettu liuotin.

Esimerkkinä vedytyskatalyytistä on palladioitu hiili, palladiumhydroksidi, palladiummusta, raneynikkeli ja jokin muu näitä vastaava katalyytti.

Valmistusmenetelmä 2

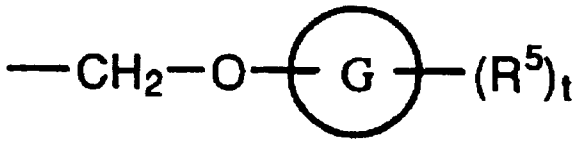
Seuraavaksi esitetään kaavan [II] mukaisen yhdisteen synteesimenetelmä.



[II]

jossa rengas B, R^4 ja X ovat edellä olevan kuvauksen mukaiset.

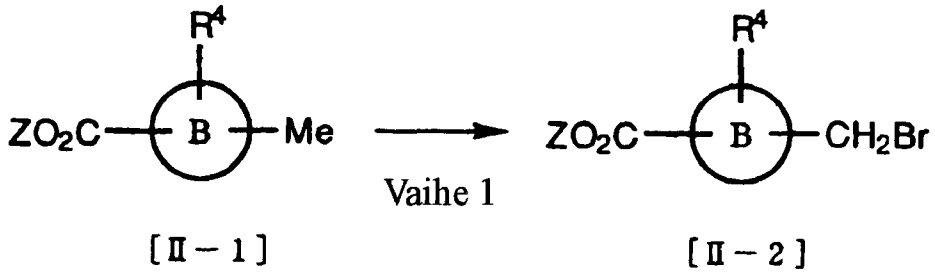
Silloin kun X on ryhmä, jolla on kaava



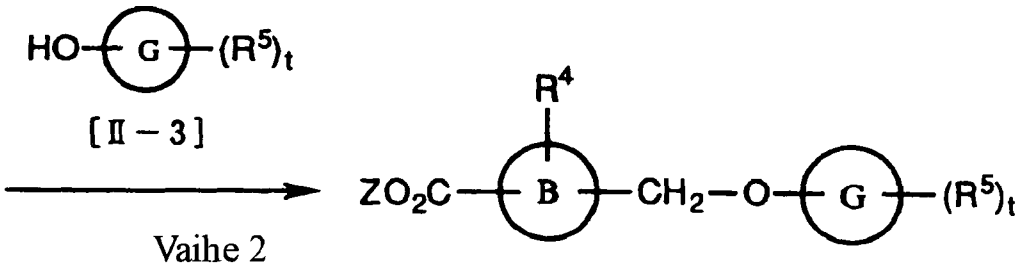
jossa rengas G, R^5 ja t ovat edellä olevan kuvauksen mukaiset, on kuvaavana esimerkkinä seuraava valmistusmenetelmä.

Valmistusmenetelmä 2-1

Tämän valmistusmenetelmän mukaisesti metyylillä substituoidun karboksyylihappoyhdisteen metyyli muunnetaan eetteriksi.



[II – 1] [II – 2]



jossa rengas B, rengas G, R^4, R^5 ja t ovat edellä olevan kuvauksen mukaiset ja Z on karboksia suojaava ryhmä.

Vaihe 1

Yhdiste [II-1] saatetaan reagoimaan radikaali-initiaattorin, kuten bentsoyyliperoksidin, atsobisisobutyronitriilin ja jonkin muun näitä vastaavan initiaattorin, ja N-bromisukkinimidin kanssa yhdisteen [II-2] aikaansaamiseksi.

Vaihe 2

Valmistusmenetelmän 2-1 vaiheessa 1 saatu yhdiste [II-2] saatetaan reagoimaan yhdisteen [II-3] kanssa kuumentamalla näitä liuottimessa emäksen, kuten kaliumkarbonaatin, natriumkarbonaatin, litiumhydroksidin, natriumhydroksidin, kaliumhydroksidin, litiumhydridin, natriumhydridin, kaliumhydridin ja jonkin muun näitä vastaavan emäksen, kanssa yhdisteen [II-4] aikaansaamiseksi.

Esimerkkejä liuottimesta ovat hiilivetyliuotin, kuten bentseeni, tolueeni, heksaani, ksyleeni ja jokin muu näitä vastaava liuotin; eetteriliuotin, kuten 1,4-dioksaani, dietyylieetteri, 1,2-dimetoksietaani, tetrahydrofuraani ja jokin muu näitä vastaava liuotin; poolinen liuotin, kuten dimetyyliformamidi, dimetyylisulfoksidi, asetonitriili, asetoni ja jokin muu näitä vastaava liuotin; alkoholiliuotin, kuten metanoli, etanoli, propanoli, butanoli ja jokin muu näitä vastaava liuotin.

Suurin osa yhdisteestä [II-3] voidaan saada vaikeuksitta kaupallisesti saatavilla olevana reagenssina, mutta vaikeasti saatavilla oleva yhdiste voidaan syntetoida käyttäen seuraavia valmistusmenetelmiä.

Valmistusmenetelmä 2-2

Tämän valmistusmenetelmän mukaisesti substituoidaan substituentin sisältävä syklinen yhdiste halogeeniatomilla.

[II – 5] [II – 6]

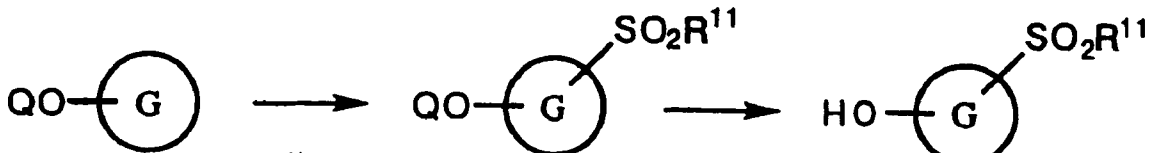
jossa rengas G on edellä olevan kuvauksen mukainen, $R^{5'}$ on alempi alkyyli ja $R^{5''}$ on halogeeniatomi.

Yhdiste [II-5] halogenoidaan samalla tavoin kuin valmistusmenetelmän 1-4 vaiheessa 2 yhdisteen [II-6] aikaansaamiseksi.

Käyttämällä halogenointireagenssina sulfuryylikloridia halogenoidaan yhdiste halogeeniliuottimessa, kuten dikloorimetaanissa, kloroformissa, hiilitetrakloridissa, tetrakloorietyleenissä ja jossakin muussa näitä vastaavassa liuottimessa, kloriatomin substituoimiseksi 4-alkyylillä substituoidun fenolin ortoasemaan.

Valmistusmenetelmä 2-3

Tämän valmistusmenetelmän mukaisesti substituoidaan syklinen yhdiste alkyylisulfonyylillä.



[II – 7] [II – 8] [II – 9]

jossa rengas G on edellä olevan kuvauksen mukainen, Q on hydroksia suojaava ryhmä ja R^{11} on alempi alkyyli.

Vaihe 1

Yhdiste [II-7] saatetaan reagoimaan alkyylisulfonihappoanhydridin, kuten metaanisulfonihappoanhydridin kanssa kuumentamalla näitä halogeeniliuottimessa, kuten dikloorimetaanissa, kloroformissa, hiilitetrakloridissa, tetrakloorietyleenissä ja jossakin muussa näitä vastaavassa liuottimessa, yhdisteen [II-8] aikaansaamiseksi.

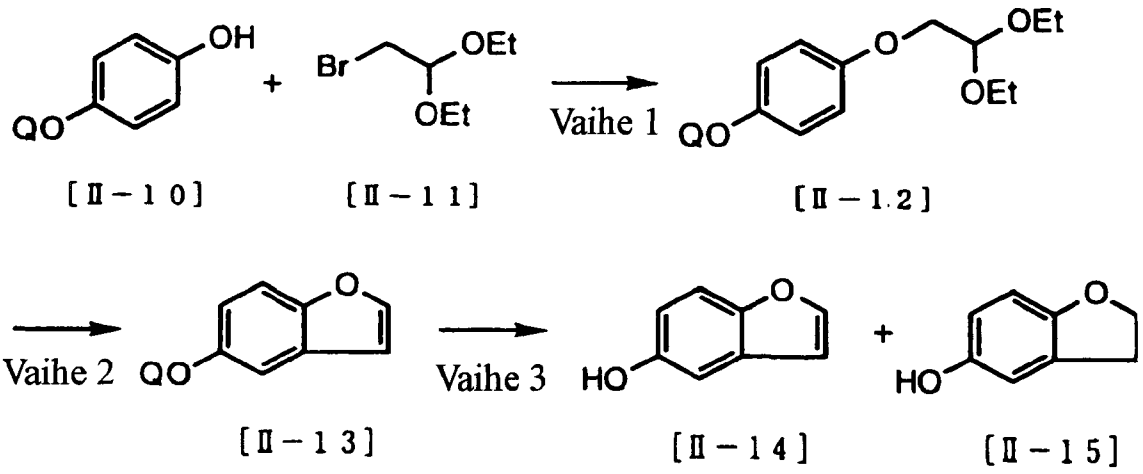
Vaihe 2

Valmistusmenetelmän 2-3 vaiheessa 1 saadusta yhdisteestä [II-8] poistetaan suojaus tavanomaisella menetelmällä yhdisteen [II-9] aikaansaamiseksi.

Esimerkiksi silloin, kun R^{11} on metyyli, lisätään vesipitoista vetybromidia ja kuumennetaan, tai kuumennetaan natriumsyanidin kanssa dimetyylisulfoksidissa, jotta suojaus saadaan poistettua.

Valmistusmenetelmä 2-4

Tämän valmistusmenetelmän mukaisesti syntetoidaan fenoliyhdisteestä bentsofuraaniyhdiste tai 2,3-dihydrobentsofuraaniyhdiste.



[II-10] [II-11] [II-12]

[II-13] [II-14] [II-15]

jossa Q on edellä olevan kuvauksen mukainen.

Vaihe 1

Yhdiste [II-10] kondensoidaan yhdisteen [II-11] kanssa kuumentamalla näitä poolisessa liuottimessa, kuten dimetyyliformamidissa, dimetyylisulfoksidissa, asetonitriilissä, asetonissa ja jossakin muussa näitä vastaavassa liuottimessa, emäksen, kuten kaliumkarbonaatin, natriumkarbonaatin, litiumhydroksidin, natriumhydroksidin, kaliumhydroksidin, litiumhydridin, natriumhydridin, kaliumhydridin ja

jonkin muun näitä vastaavan emäksen, läsnäollessa yhdisteen [II-12] aikaansaamiseksi.

Vaihe 2

Valmistusmenetelmän 2-4 vaiheessa 1 saatu yhdiste [II-12] syklisoidaan käyttäen kondensointireagenssia, kuten polyfosforihappoa ja jotakin muuta tätä vastaavaa reagenssia, kuumentamalla seosta hiilivetyliuottimessa, kuten bentseenissä, tolueenissa, heksaanissa, ksyleenissä ja jossakin muussa näitä vastaavassa liuottimessa, yhdisteen [II-13] aikaansaamiseksi.

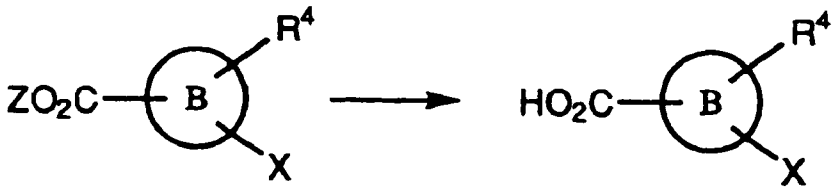
Vaihe 3

Valmistusmenetelmän 2-4 vaiheessa 2 saadulle yhdisteelle [II-13] suoritetaan katalyyttinen pelkistys menetellen samalla tavoin kuin valmistusmenetelmän 1-4 vaiheessa 4 yhdisteiden [II-14] ja [II-15] aikaansaamiseksi.

Esimerkkejä liuottimesta ovat alkoholiliuotinten ohella eetteriliuottimet, kuten 1,4-dioksaani, dietyylieetteri, 1,2-dimetoksietaani, tetrahydrofuraani ja jokin muu näitä vastaava liuotin, ja näiden liuotinten yhdistelmä ja jokin muu näitä vastaava liuotin.

Valmistusmenetelmä 2-5

Tämän valmistusmenetelmän mukaisesti eliminoidaan yhdisteestä karboksia suojaava ryhmä.



[II-16] [II]

jossa rengas B, R^4, X ja Z ovat edellä olevan kuvauksen mukaiset.

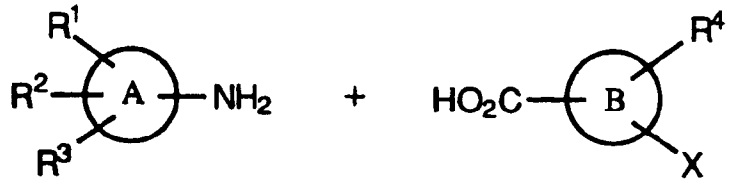
Karboksia suojaava ryhmä voidaan eliminoida tavanomaisella suojauksenpoistomenetelmällä suojaavan ryhmän tyypin mukaisesti.

Esimerkiksi silloin, kun Z on metyyli, saatetaan yhdiste [II-16] reagoimaan kuumentamalla sitä alkoholiliuottimessa, kuten metanolissa, etanolissa, n-propanolissa, isopropanolissa ja jossakin muussa näitä vastaavassa liuottimessa, emäksen,

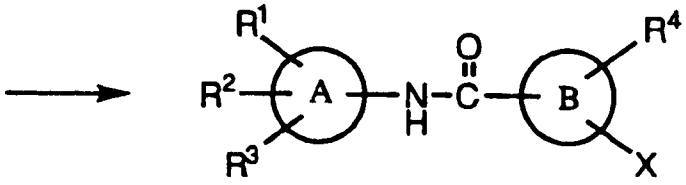
kuten kaliumkarbonaatin, natriumkarbonaatin, litiumhydroksidin, natriumhydroksidin, kaliumhydroksidin ja jonkin muun näitä vastaavan emäksen, läsnäollessa, suojauksen poistamiseksi ja tulokseksi saatava liuos tehdään happameksi yhdisteen [II] aikaansaamiseksi.

Valmistusmenetelmä 3

Tämän valmistusmenetelmän mukaisesti kondensoidaan amiiniyhdiste ja karboksyylihappoyhdiste amiiniksi.



[I] [II]



[1]

jossa rengas A, rengas B, R^1, R^2, R^3, R^4 ja X ovat edellä olevan kuvauksen mukaiset.

Valmistusmenetelmässä 1 aikaansaatu yhdiste [I] tai kaupallisesti saatavilla oleva reagenssi ja valmistusmenetelmässä 2 saatu yhdiste [II] tai kaupallisesti saatavilla oleva reagenssi kondensoidaan tavanomaisella amidin muodostusmenetelmällä käyttämällä kondensointia.

Esimerkiksi yhdistettä [II] käsitellään halogenointireagenssilla, kuten oksalyylikloridilla, tionyylikloridilla, fosforioksikloridilla, fosforipentakloridilla ja jollakin muulla näitä vastaavalla reagenssilla liuottimessa huoneenlämmössä vastaavan happokloridin aikaansaamiseksi. Tämän jälkeen yhdiste kondensoidaan yhdisteen [II] kanssa tertiaarisen amiinin, kuten trietyyliamiinin ja jonkin muun tätä vastaavan amiinin, tai pyridiinin, läsnäollessa huoneenlämmössä tai jäähdyttäen yhdisteen [1] aikaansaamiseksi.

Esimerkkejä edullisesta liuottimesta ovat halogeeniliuottimet, kuten dikloorimetaani, kloroformi, hiilitetrakloridi, 1,2-dikloorietaani, ja muut näitä vastaavat liuottimet; eetteriliuottimet, kuten 1,4-dioksaani, dietyylieetteri, 1,2-dimetoksietaani, tetrahydrofuraani ja muut näitä vastaavat liuottimet.

Vaihtoehtoisesti saatetaan yhdiste [I] ja yhdiste [II] reagoimaan liuottimessa kondensointireagenssin läsnäollessa huoneenlämmössä yhdisteen [1] aikaansaamiseksi. Reaktion etenemiseksi tasaisesti voidaan käyttää tehostereagenssia.

Esimerkkejä kondensointireagenssista ovat N,N'-karbonyylidi-imididatsoli, N,N'-disykloheksyylikarbodi-imidi, N,N'-di-isopropyylikarbodi-imidi, 1-(3-dimetyyliaminopropyyli)-3-etyylikarbodi-imidihydrokloridi (EDC) ja muut näitä vastaavat reagenssit ja esimerkkejä tehostereagensseista ovat hydroksisukkinimidi, 1-hydroksibentsotriatsoli ja muut näitä vastaavat reagenssit.

Esimerkkejä edullisesta liuottimesta ovat hiilivetyliuotin, kuten bentseeni, to-lueeni, heksaani, ksyleeni ja jokin muu näitä vastaava liuotin; halogeeniliuotin, kuten dikloorimetaani, kloroformi, hiilitetrakloridi, 1,2-dikloorietaani, ja jokin muu näitä vastaava liuotin; eetteriliuotin, kuten 1,4-dioksaani, dietyylieetteri, 1,2-dimetoksietaani, tetrahydrofuraani ja jokin muu näitä vastaava liuotin; poolinen liuotin, kuten dimetyyliformamidi, dimetyylisulfoksidi, asetonitriili ja jokin muu näitä vastaava liuotin; ja näiden liuotinten yhdistelmä.

Jotta saantoa saataisiin parannettua, kustannuksia pienennettyä ja muita näitä vastaavia etuja hankittua, mikä johtaisi suurempaan tuotantotehokkuuteen, voidaan pelkistys, suojauksen poisto ja muut näitä vastaavat vaiheet suorittaa sen jälkeen kun amidi on muodostettu kondensoimalla.

Esimerkiksi yhdisteen [I] tai yhdisteen [II] sisältäessä nitroryhmän voidaan nitroryhmä pelkistää sen jälkeen kun amidi on muodostettu kondensoimalla, tai yhdisteen [I] ja yhdisteen [II] sisältäessä funktionaalisen ryhmän, kuten hydroksin ja jonkin muun näitä vastaavan ryhmän, voidaan suojauksen poisto suorittaa sen jälkeen kun amidi on muodostettu kondensoimalla.

Vaihtoehtoisesti lisätään valmistusmenetelmässä 1-3 ja valmistusmenetelmässä 3 saatu metoksikarbonyylillä substituoitu yhdiste eetteriliuottimeen, kuten 1,4-dioksaaniin, dietyylieetteriin, 1,2-dimetoksietaaniin, tetrahydrofuraaniin ja johonkin muuhun näitä muistuttavaan liuottimeen, ja lisätään seosta samalla jäähdyttäen annoksittain litiumtetrahydroboraattia argonvirrassa pelkistymisen aikaansaamiseksi, millä saadaan aikaan hydroksimetyylillä substituoita yhdistettä.

Esimerkit

Käsillä olevan keksinnön mukaisen kaavan [1] mukaista yhdistettä ja tämän valmistusmenetelmää selitetään seuraavaksi yksityiskohtaisesti esimerkkien avulla. On tarpeetonta mainita, että käsillä oleva keksintö ei rajoitu näihin esimerkkeihin.

Valmistusesimerkki 1-1

4,6-diamino-2-metyylikinoliinin synteesi

Synteesi suoritettiin viitejulkaisun (Journal of the American Chemical Society, 70, 4065, 1948) mukaisesti.

Vaihe 1

4-aminoasetoanilidia (150,2 g, 1 mol) lisättiin liuokseen, joka sisälsi metyyliasetoasetaattia (136,8 g, 1,1 mol) metanolissa (450 ml), ja seosta palautusjäähdytettiin kuumentaen 17 tuntia. Reaktioastia jäähdytettiin 0 °C:een ja tuloksena oleva valkea saostuma koottiin talteen suodattamalla, mistä saatiin metyyli-β-(p-asetamidofenyyliamino)krotonaattia (231,5 g, 93 %, valkeat kiteet).

Vaihe 2

Valmistusesimerkin 1-1 vaiheessa 1 saatua metyyli-β-(p-asetamidofenyyliamino)-krotonaattia (231,5 g, 0,93 mol) lisättiin pieninä erinä Dowtherm A:han (kauppanimi, 600 ml), jota pidettiin palautusjäähdytystilassa kuumentamalla. Seosta palautusjäähdytettiin kuumentaen 10 minuuttia ja reaktioseos jäähdytettiin huoneen lämpötilaan. Tuloksena oleva saostuma koottiin talteen suodattamalla ja pestiin etyyliasetaatilla. Saadut puhdistamattomat kiteet suspendoitiin metanoliin ja koottiin talteen suodattamalla, mistä saatiin N-(4-hydroksi-2-metyyli-6-kinolyyli)asetamidia (178,3 g, 88 %, syvän keltaiset kiteet).

Vaihe 3

Suspensioon, joka sisälsi valmistusesimerkin 1-1 vaiheessa 2 saatua N-(4-hydroksi-2-metyyli-6-kinolyyli)asetamidia (100 g, 0,46 mol) tolueenissa (490 ml), lisättiin dimetyylisulfaattia (75 ml, 0,79 mol) ja seosta palautusjäähdytettiin kuumentaen 8 h. Tuloksena oleva saostuma koottiin talteen suodattamalla, liuotettiin veteen (1350 ml) ja kuumennettiin 70 °C:een. Liuos suodatettiin ja suodokseen lisättiin 35-prosenttista vesipitoista natriumhydroksidiliuosta (100 ml). Tuloksena

oleva saostuma koottiin talteen suodattamalla, mistä saatiin N-(4-metoksi-2-metyyli-6-kinolyyli)asetamidia (55,3 g, 52 %, vaaleanruskeat kiteet).

Vaihe 4

Valmistusesimerkin 1-1 vaiheessa 3 saatua N-(4-metoksi-2-metyyli-6-kinolyyli)-asetamidia (55,6 g, 0,24 mol) yhdistettiin ammoniumasetaattiin (279,4 g, 3,62 mol) ja seosta sekoitettiin kuumentaen 135 °C:ssa 4 tuntia. Reaktioseokseen lisättiin vettä (280 ml) ja väkevää suolahappoa (450 ml) ja seosta sekoitettiin kuumentaen 90 °C:ssa 5 h. Reaktioseos jäähdytettiin 0 °C:een ja tuloksena oleva saostuma koottiin talteen suodattamalla. Saadut kiteet liuotettiin kuumaan veteen ja seosta käsiteltiin aktiivihiilellä ja se suodatettiin. Suodokseen lisättiin 35-prosenttista vesipitoista natriumhydroksidiliuosta sitä samalla jäillä jäähdyttäen. Tuloksena oleva saostuma koottiin talteen suodattamalla, pestiin vedellä ja kuivattiin alipaineessa 100 °C:ssa, mistä saatiin otsikon mukaista yhdistettä (28,4 g, 68 %, vaaleankeltaiset kiteet).

Valmistusesimerkki 1-2

4,6-diamino-2-metyylikinoliinin synteesi

Vaihe 1

5-nitroisatiiniin (19,21 g, 0,1 mol) lisättiin asetonia (36,7 ml, 0,5 mol) ja vesipitoista ammoniakkia (100 ml) ja seosta kuumennettiin autoklaavissa 100 °C:ssa 12 h. Reaktioseos jäähdytettiin huoneen lämpötilaan ja tulokseksi saadut kiteet koottiin talteen suodattamalla ja pestiin vedellä. Saadut kiteet kuivattiin kuumentamalla alipaineessa, mistä saatiin 2-metyyli-6-nitrokinoliini-4-karboksamidia (18,30 g, 79 %).

Vaihe 2

Valmistusesimerkin 1-2 vaiheessa 1 saatuun 2-metyyli-6-nitrokinoliini-4-karboksamidiin (231 mg, 1 mmol) lisättiin vesipitoista natriumhypokloriittiliuosta (0,851 ml, 1,2 mmol) ja seosta sekoitettiin 0 °C:ssa 2,5 h. Reaktioseos lisättiin pisaroittain kuumaan veteen (10 ml) sitä samalla palautusjäähdyttäen ja kuumennusta apuna käyttäen ja seosta palautusjäähdytettiin kuumentaen 20 min. Reaktioseos jäähdytettiin huoneen lämpötilaan ja tuloksena oleva kiteet koottiin talteen suodattamalla ja kuivattiin kuumentamalla alipaineessa, mistä saatiin 4-amino-2-metyyli-6-nitrokinoliinia (177 mg, 87 %).

Vaihe 3

4-amino-2-metyyli-6-nitrokinoliinia (337 mg, 1,7 mmol), joka oli saatu samalla tavoin kuin valmistusesimerkin 1-2 vaiheessa 2, liuotettiin metanoliin (15 ml) ja tähän lisättiin 10-prosenttista palladioitua hiiltä (200 mg) ja seosta sekoitettiin 15 h huoneenlämmössä vetyatmosfäärissä 3 atm:n paineessa. Reaktioseos suodatettiin celiten läpi imua käyttäen ja suodos väkevöitiin alipaineessa, mistä saatiin otsikon mukaista yhdistettä (200 mg, 70 %).

Valmistusesimerkki 1-3

6-amino-2-metyyli-4-metyyliaminokinoliinin synteesi

Vaihe 1

N-(4-hydroksi-2-metyyli-6-kinolyyli)asetamidia (4,32 g, 20 mmol) ja fosforioksikloridia (9,32 ml, 100 mmol) kuumennettiin 100 °C:ssa 15 min. Reaktioseos jäähdytettiin huoneen lämpötilaan ja se yhdistettiin jääveteen. Tähän lisättiin 28-prosenttista vesipitoista ammoniakkia liuoksen tekemiseksi alkaliseksi. Tulokseksi saatu liukenematon aines koottiin talteen suodattamalla, pestiin eetterillä ja vedellä, kuivattiin alipaineessa 80 °C:ssa, mistä saatiin N-(4-kloori-2-metyyli-6-kinolyyli)asetamidia (6,85 g, puhdistamaton, keltainen kiinteä aine).

Vaihe 2

Suspensiota, joka sisälsi valmistusesimerkin 1-3 vaiheessa 1 saatua N-(4-kloori-2-metyyli-6-kinolyyli)asetamidia (4,0 g, puhdistamaton) ja 85-prosenttista kaliumhydroksidia (6,6 g, 100 mmol) N-metyyliformamidissa (100 ml), kuumennettiin 170 °C:ssa 3 h 20 min. Reaktioseos jäähdytettiin huoneen lämpötilaan ja reaktioseos laimennettiin kloroformilla ja vedellä. Kloroformikerros pestiin peräkkäin kylläisellä vesipitoisella natriumvetykarbonaattiliuoksella, vedellä ja kylläisellä suolavedellä, kuivattiin natriumsulfaatin päällä ja väkevöitiin alipaineessa. Saatu musta öljy puhdistettiin kromatografisesti silikageelikolonnissa (kloroformi : metanoli = 85 : 15 → kloroformi : metanoli: 28 % vesipitoinen ammoniakki = 85 : 15 : 0,1), mistä saatiin N-(2-metyyli-4-metyyliamino-6-kinolyyli)asetamidia (255 mg, 9,5 % N-(4-hydroksi-2-metyyli-6-kinolyyli)asetamidin perusteella ilmoitettuna) vaaleanruskeana kiinteänä aineena.

Vaihe 3

Valmistusesimerkin 1-3 vaiheessa 2 saatua N-(2-metyyli-4-metyyliamino-6-kinolyyli)asetamidia (248 mg, 1,08 mmol) palautusjäähdytettiin kuumentaen 2 h 6 N suolahapossa (10 ml). Reaktioseos jäähdytettiin huoneen lämpötilaan ja siihen lisättiin vesipitoista 4 N natriumhydroksidiliuosta pH:n säätämiseksi arvoon, joka ei jää 13:n alapuolelle, minkä jälkeen seosta jäähdytettiin jäissä. Tuloksena oleva liukenematon materiaali koottiin talteen suodattamalla ja kuivattiin alipaineessa 60 °C:ssa, mistä saatiin otsikon mukaista yhdistettä (202 mg, 99,7 %, vaaleankeltainen kiinteä aine).

Valmistusesimerkki 1-4

4,6-diaminokinoliinidihydrobromidin synteesi

Synteesit vaiheesta 2 vaiheeseen 4 noudattivat viitejulkaisun (Yakugaku Zasshi, 72, 665, 1952) mukaista menetelmää.

Vaihe 1

Suspensiota, joka sisälsi 4-nitrokinoliini-N-oksidia (10 g, 52,5 mmol) ja metallista rautaa (26,4 g, 0,47 mol) etikkahapossa (500 ml), sekoitettiin 3 h sitä samalla 110 °C:ssa kuumentaen. Reaktioseos suodatettiin ja suodos väkevöitiin alipaineessa. Jäännökseen lisättiin vesipitoista natriumhydroksidiliuosta liuoksen tekemiseksi alkaliseksi, minkä jälkeen se uutettiin kloroformilla (50 ml x 6). Orgaaninen kerros pestiin vedellä ja kylläisellä suolavedellä, kuivattiin natriumsulfaatin päällä ja väkevöitiin alipaineessa, mistä saatiin 4-aminokinoliinia (6,0 g, 79 %, ruskeat kiteet).

Vaihe 2

Liuokseen, joka sisälsi valmistusesimerkin 1-4 vaiheessa 1 saatua 4-aminokinoliinia (2,28 g, 15,8 mmol) etikkahapossa (30 ml), lisättiin seosta samalla sekoittaen ja jäissä jäähdyttäen bromia (2,78 g, 17,4 mmol) ja seosta sekoitettiin huoneen lämpötilassa 30 min. Seokseen lisättiin dietyylieetteriä ja tulokseksi saatu saostuma koottiin talteen suodattamalla, mistä saatiin 4-amino-3-bromikinoliinihydrobromidia (4,39 g, 91 %). Saadut kiteet liuotettiin veteen ja liuokseen lisättiin vesipitoista 1 N natriumhydroksidiliuosta sen tekemiseksi alkaliseksi. Tulokseksi saatu saostuma koottiin talteen suodattamalla, pestiin vedellä ja kuivattiin alipaineessa, mistä saatiin 4-amino-3-bromikinoliinia (2,91 g, 82 %, vaaleanharmaat kiteet).

Vaihe 3

Liuokseen, joka sisälsi valmistusesimerkin 1-4 vaiheessa 2 saatua 4-amino-3-bromikinoliinia (2,90 g, 13 mmol) väkevässä rikkihapossa (25 ml), lisättiin seosta samalla sekoittaen ja jäissä jäähdyttäen 60-prosenttista typpihappoa (1,5 ml, 20 mmol), ja seosta sekoitettiin 1 h. Reaktioseokseen lisättiin natriumhydroksidia (40 g) sitä samalla jäissä jäähdyttäen ja tulokseksi saatu saostuma koottiin talteen suodattamalla. Saadut kiteet liuotettiin asetoniin, käsiteltiin aktiivihiilellä ja kiteytettiin uudelleen, mistä saatiin 4-amino-3-bromi-6-nitrokinoliinia (1,65 g, 47 %, keltaiset kiteet).

Vaihe 4

Liuokseen, joka sisälsi valmistusesimerkin 1-4 vaiheessa 3 saatua 4-amino-3-bromi-6-nitrokinoliinia (0,82 g, 3,05 mmol) etanolissa (30 ml), lisättiin 25-prosenttisen vetybromidin ja etikkahapon liuosta (0,7 ml, 3,05 mmol) ja katalyyttinä käytettyä 10-prosenttista palladioitua hiiltä ja seokselle suoritettiin katalyyttinen pelkistys huoneen lämpötilassa 6 h. Katalyytti erotettiin suodattamalla ja pestiin vedellä. Suodos väkevöitiin alipaineessa. Saatu jäännös kiteytettiin uudelleen veden, etanolin ja etyyliasetaatin seoksesta, mistä saatiin otsikon mukaista yhdistettä (0,92 g, 94 %, vihreänruskeat kiteet).

Valmistusesimerkki 1-5

1,7-diaminoisokinoliinin synteesi

Vaihe 1

Väkevää rikkihappoa (80 ml) lisättiin pienin erin tetrahydroisokinoliiniin (24,4 g, 183 mmol) jäähdyttäen tätä jäissä liukenemisen aikaansaamiseksi. Tämän jälkeen seokseen lisättiin pisaroittain tiputussuppilosta 60-prosenttista typpihappoa (18 ml) ja seosta sekoitettiin jäähdyttäen tätä jäissä 3 h. Seosta sekoitettiin huoneen lämpötilassa 18 h. Reaktioseos laimennettiin vedellä tätä jäissä samalla jäähdyttäen ja liuokseen lisättiin 35-prosenttista vesipitoista natriumhydroksidiliuosta sen pH:n säätämiseksi arvoon 12. Kun liuos oli uutettu kloroformilla, orgaaninen kerros pestiin vedellä, kuivattiin vedettömän magnesiumsulfaatin päällä ja väkevöitiin alipaineessa. Jäännös liuotettiin etanoliin (180 ml) ja seokseen lisättiin sitä jäissä jäähdyttäen väkevää suolahappoa (20 ml). Saostuneet ruskeat kiteet koottiin talteen suodattamalla käyttäen imua, mistä saatiin 7-nitrotetrahydroisokinoliinihydrokloridia (7,18 g, 22 %).

Vaihe 2

Valmistusesimerkin 1-5 vaiheessa 1 saatuun 7-nitrotetrahydroisokinoliinihydrokloridiin (7,18 g, 33 mmol) lisättiin 4-prosenttiseen vesipitoiseen natriumkarbonaattiliuokseen (1,5 l), valmistettua Fremyn suolaa (100 g, 280 mmol). Seosta sekoitettiin huoneen lämpötilassa 7 päivää ja reaktioseos uutettiin kloroformilla, kuivattiin vedettömän magnesiumsulfaatin päällä ja väkevöitiin alipaineessa. Jäännös puhdistettiin käyttäen kolonnikromatografiaa neutraalissa alumiinioksidissa (heksaani : etyyliasetaatti= 3 : 2), mistä saatiin 7-nitroisokinoliinia (3,21 g, 55 %).

Vaihe 3

Liuokseen, joka sisälsi valmistusesimerkin 1-5 vaiheessa 2 saatua 7-nitroisokinoliinia (2,38 g,14 mmol) kloroformissa (68 ml), lisättiin m-klooriperbentsoehappoa (3,54 g, 21 mmol). Seosta sekoitettiin huoneenlämmössä 21 h. Kloroformiin liukenematon materiaali erotettiin suodattamalla käyttäen imua ja se pestiin kloroformilla. Suodos pestiin vesipitoisella natriumvetykarbonaattiliuoksella ja kylläisellä suolavedellä, kuivattiin vedettömän magnesiumsulfaatin päällä ja väkevöitiin alipaineessa, mistä saatiin 7-nitroisokinoliini-N-oksidia. Saatua yhdistettä käytettiin puhdistamatta seuraavassa reaktiossa.

Vaihe 4

Suspensioon, joka sisälsi valmistusesimerkin 1-5 vaiheessa 3 saatua 7-nitroisokinoliini-N-oksidia tolueenissa (185 ml), lisättiin fosforioksikloridia (3,5 ml, 37 mmol), ja seosta sekoitettiin 2 h sitä samalla 90 °C:ssa kuumentaen. Reaktioseos jäähdytettiin huoneen lämpötilaan ja reaktioseos yhdistettiin vesipitoiseen natriumvetykarbonaattiliuokseen. Vesipitoinen kerros uutettiin etyyliasetaatilla. Orgaaninen kerros pestiin kylläisellä suolavedellä, kuivattiin vedettömän magnesiumsulfaatin päällä ja väkevöitiin alipaineessa. Jäännös puhdistettiin kromatografisesti silikageelikolonnissa (kloroformi : asetoni = 30 : 1), mistä saatiin 1-kloori-7-nitroisokinoliinia (540 mg, 14 %).

Vaihe 5

Suspensioon, joka sisälsi valmistusesimerkin 1-5 vaiheessa 4 saatua 1-kloori-7-nitroisokinoliinia (670 mg, 3,21 mmol) metanolissa (100 ml), lisättiin 1 M natriummetoksidiliuosta (6,5 ml, 6,5 mmol). Seosta palautusjäähdytettiin kuumentaen 3 h ja se väkevöitiin alipaineessa. Jäännös liuotettiin etyyliasetaattiin, pestiin

kylläisellä suolavedellä, kuivattiin vedettömän magnesiumsulfaatin päällä ja väkevöitiin alipaineessa. Jäännös puhdistettiin kromatografisesti silikageelikolonnissa (kloroformi : asetoni = 30 : 1), mistä saatiin 1-metoksi-7-nitroisokinoliinia (530 mg, 81 %).

Vaihe 6

Seosta, joka sisälsi valmistusesimerkin 1-5 vaiheessa 5 saatua 1-metoksi-7-nitroisokinoliinia (530 mg, 2,60 mmol) ja ammoniumasetaattia (3 g, 39,0 mmol), sekoitettiin 4 h sitä samalla 135 °C:ssa kuumentaen. Reaktioseos lisättiin vesipitoiseen natriumvetykarbonaattiliuokseen ja se uutettiin kloroformilla. Orgaaninen kerros pestiin kylläisellä suolavedellä, kuivattiin vedettömän magnesiumsulfaatin päällä ja väkevöitiin alipaineessa. Jäännös puhdistettiin kromatografisesti silikageelikolonnissa (heksaani : etyyliasetaatti = 2 : 3), mistä saatiin 1-amino-7-nitroisokinoliinia (246 mg, 50 %).

Vaihe 7

Seosta, joka sisälsi valmistusesimerkin 1-5 vaiheessa 6 saatua 1-amino-7-nitroisokinoliinia (246 mg, 1,3 mmol) ja 5-prosenttista palladioitua hiiltä (100 mg) metanolissa (100 ml), sekoitettiin huoneen lämpötilassa ja normaalipaineessa vetyatmosfäärissä 8 h. Reaktioseos suodatettiin celiten läpi imun avulla ja suodos väkevöitin alipaineessa, mistä saatiin otsikon mukaista yhdistettä (203 mg, 99 %).

Valmistusesimerkki 1-6

7,9-diamino-1,2,3,4-tetrahydroakridiinin synteesi

Vaihe 1

Seokseen, joka sisälsi 5-nitroantranilonitriiliä (1,63 g, 10 mmol) ja sykloheksanonia (10,3 ml, 100 mmol), lisättiin sinkkikloridia (1,36 g, 10 mmol) ja seosta palautusjäähdytettiin kuumentaen 20 min. Reaktioseos jäähdytettiin huoneen lämpötilaan ja laimennettiin etyyliasetaatilla, ja liukenematon materiaali erotettiin suodattamalla. Suodos väkevöitiin alipaineessa ja saatuun ruskeaan öljyyn lisättiin kloroformia. Tuloksena oleva keltainen saostuma koottiin talteen suodattamalla ja kuivattiin alipaineessa 80 °C:ssa. Tämä kiinteä aine (1,56 g) laimennettiin etyyliasetaatilla ja vesipitoisella 1 N natriumhydroksidiliuoksella, ja siihen lisättiin eetteriä. Liukenematon materiaali koottiin talteen suodattamalla ja kuivattiin ali-

paineessa 80 °C:ssa, mistä saatiin 9-amino-7-nitro-1,2,3,4-tetrahydroakridiinia (810 mg, 33 %) keltaisena kiinteänä aineena.

Vaihe 2

Valmistusesimerkin 1-6 vaiheessa 1 saatua 9-amino-7-nitro-1,2,3,4-tetrahydroakridiinia (773 mg, 3,18 mmol) liuotettiin liuotinseokseen, joka sisälsi tetrahydrofuraania (5 ml) ja etanolia (5 ml), ja seokseen lisättiin 5-prosenttista palladioitua hiiltä (500 mg), minkä jälkeen seosta vedytettiin huoneenlämmössä ja normaalipaineessa. 7 h kuluttua reaktioseos johdettiin celiten läpi ja suodos väkevöitiin otsikon mukaisen yhdisteen aikaansaamiseksi (665 mg, 98 %) keltaisena öljynä.

Valmistusesimerkki 2-1

2-[(4-etyylifenoksi)metyyli]bentsoehapon synteesi

Vaihe 1

Liuokseen, joka sisälsi metyyli-o-toluaattia (15,0 g, 0,1 mol) hiilitetrakloridissa (200 ml), lisättiin N-bromisukkinimidiä (18,7 g, 0,1 mol) ja bentsoyyliperoksidia (katalyyttinen määrä), ja seosta palautusjäähdytettiin kuumentaen 2 h. Reaktioseos jäähdytettiin huoneen lämpötilaan ja tuloksena oleva saostuma erotettiin suodattamalla. Suodos väkevöitiin alipaineessa, mistä saatiin metyyli-α-bromi-o-toluaattia (keltainen öljy). Saatua öljyä käytettiin puhdistamatta seuraavassa reaktiossa.

Vaihe 2

Liuokseen, joka sisälsi valmistusesimerkin 2-1 vaiheessa 1 saatua metyyli-α-bromi-o-toluaattia (2,29 g, 10 mmol) ja 4-etyylifenolia (1,28 g, 10,5 mmol) dimetyyliformamidissa (50 ml), lisättiin kaliumkarbonaattia (4,15 g, 30 mmol) ja seosta sekoitettiin 1 h sitä samalla 100 °C:ssa kuumentaen. Reaktioseos lisättiin etyyliasetaattiin (100 ml) ja pestiin vedellä ja kylläisellä suolavedellä. Orgaaninen kerros kuivattiin natriumsulfaatin päällä ja liuotin haihdutettiin alipaineessa. Raakatuote puhdistettiin kromatografisesti silikageelikolonnissa (heksaani : etyyliasetaatti = 100 : 5), mistä saatiin metyyli-2-[(4-etyylifenoksi)metyyli]bentsoaattia (1,96 g, 73 %).

Vaihe 3

Liuokseen, joka sisälsi valmistusesimerkin 2-1 vaiheessa 2 saatua metyyli-2-[(4-etyylifenoksi)metyyli]bentsoaattia (1,96 g, 7,3 mmol) etanolissa (20 ml), lisättiin

vesipitoista 2 N kaliumhydroksidiliuosta (11 ml, 21,8 mmol) ja seosta sekoitettiin 2 h palautusjäähdyttäen sitä samalla kuumentaen. Reaktioseokseen lisättiin vettä (70 ml) ja 6 N suolahappoa (5 ml) ja tuloksena oleva saostuma koottiin talteen suodattamalla ja pestiin vedellä. Saatu kiinteä aine kuivattiin alipaineessa, mistä saatiin otsikon mukaista yhdistettä (1,75 g, 94 %, valkeat kiteet).

Valmistusesimerkki 2-2

2-kloori-4-etyylifenolin synteesi

Liuosta, joka sisälsi 4-etyylifenolia (25,4 g, 0,21 mol) ja sulfuryylikloridia (18,5 ml, 0,23 mol) hiilitetrakloridissa (40 ml), sekoitettiin 3 h sitä samalla 70 °C:ssa kuumentaen. Reaktioseos laimennettiin kloroformilla ja pestiin vedellä. Orgaaninen kerros kuivattiin magnesiumsulfaatin päällä ja liuotin haihdutettiin alipaineessa. Jäännös puhdistettiin kromatografisesti silikageelikolonnissa (heksaani : etyyliasetaatti = 9 : 1), mistä saatiin 2-kloori-4-etyylifenolia (25,1 g, 77 %).

Valmistusesimerkki 2-3

4-metyylisulfonyylifenolin synteesi

Vaihe 1

Liuokseen, joka sisälsi anisolia (3,3 ml, 30 mmol) tetrakloorietyleenissä (30 ml), lisättiin metaanisulfonihappoanhydridiä (5,75 g, 33 mmol) ja seosta sekoitettiin 18 h sitä samalla 145 °C:ssa kuumentaen. Reaktioseokseen lisättiin vettä ja seos uutettiin dietyylieetterillä. Orgaaninen kerros pestiin kylläisellä suolavedellä ja kuivattiin magnesiumsulfaatin päällä, ja liuotin haihdutettiin alipaineessa. Jäännös puhdistettiin kromatografisesti silikageelikolonnissa (heksaani : etyyliasetaatti= 1 : 1) ja saadut kiteet kiteytettiin uudelleen kaksi kertaa heksaanin ja etyyliasetaatin seoksesta, mistä saatiin 4-metyylisulfonyylianisolia (505 mg, 9 %, värittömät kiteet).

Vaihe 2

Valmistusesimerkin 2-3 vaiheessa saatuun 4-metyylisulfonyylianisoliin (505 mg, 2,7 mmol) lisättiin 48-prosenttista vesipitoista vetybromidia (3 ml) ja seosta palautusjäähdytettiin kuumentaen 10 h. Reaktioseokseen lisättiin vettä ja seos uutettiin kloroformilla. Orgaaninen kerros kuivattiin magnesiumsulfaatin päällä ja liuotin haihdutettiin alipaineessa, mistä saatiin otsikon mukaista yhdistettä

(256 mg, 55 %, värittömät kiteet). Saatua yhdistettä käytettiin puhdistamatta seuraavassa reaktiossa.

Valmistusesimerkki 2-4

Metyyli-2-[(5-bentsofuranyylioksi)metyyli]bentsoaatin ja metyyli-2-[(2,3-dihydrobentsofuran-5-yylioksi)metyyli]bentsoaatin synteesi

Vaihe 1

Liuokseen, joka sisälsi 4-(bentsyylioksi)fenolia (10,01 g, 50 mmol) ja bromiasetaldehydidietyyliasetaalia (7,52 ml, 50 mmol) dimetyyliformamidissa (100 ml), lisättiin kaliumkarbonaattia (10,37 g, 75 mmol) ja seosta kuumennettiin 170 °C:ssa. 2,5 h kuluttua reaktioseos jäähdytettiin huoneen lämpötilaan. Seos laimennettiin vedellä ja etyyliasetaatilla ja vesipitoinen kerros heitettiin pois. Orgaaninen kerros pestiin kylläisellä vesipitoisella natriumvetykarbonaattiliuoksella ja kylläisellä suolavedellä, kuivattiin natriumsulfaatin päällä ja väkevöitiin alipaineessa. Jäännös puhdistettiin kromatografisesti silikageelikolonnissa (heksaani : etyyliasetaatti = 9 : 1), mistä saatiin 2-[4-(bentsyylioksi)fenoksi]asetaldehydidietyyliasetaalia (11,902 g, 75 %, vaaleanruskea öljy).

Vaihe 2

Valmistusesimerkin 2-4 vaiheessa 1 saatua 2-[4-(bentsyylioksi)fenoksi]asetaldehydidietyyliasetaalia (3,16 g, 10 mmol) ja polyfosforihappoa (3,16 g) kuumennettiin tolueenissa (30 ml) 100 °C:ssa. 40 min kuluttua seos jäähdytettiin huoneen lämpötilaan. Reaktioseos laimennettiin eetterillä ja supernatantti erotettiin dekantoimalla. Supernatantti väkevöitiin alipaineessa, ja jäännös puhdistettiin kromatografisesti silikageelikolonnissa (heksaani : etyyliasetaatti = 20 : 1), mistä saatiin 5-(bentsyylioksi)bentsofuraania (1,032 g, 46 %, vaaleankeltainen öljy).

Vaihe 3

Valmistusesimerkin 2-4 vaiheessa 2 saatua 5-(bentsyylioksi)bentsofuraania (1,02 g, 4,55 mmol) liuotettiin liuotinseokseen, joka sisälsi etanolia (5 ml) ja etyyliasetaattia (5 ml), ja seokseen lisättiin 5-prosenttista palladioitua hiiltä (500 mg), minkä jälkeen seosta vedytettiin huoneenlämmössä normaalipaineessa. 2 h kuluttua reaktioseos johdettiin celiten läpi ja suodos väkevöitiin alipaineessa. Jäännös liuotettiin dimetyyliformamidiin (20 ml) ja siihen lisättiin metyyli-α-bromi-o-toluaattia (1,042 g, 4,55 mmol) ja kaliumkarbonaattia (1,26 g, 9,10 mmol).

Seosta kuumennettiin 100 °C:ssa 1,25 h ja se jäähdytettiin huoneen lämpötilaan. Reaktioseos laimennettiin vedellä ja etyyliasetaatilla sen erottamiseksi kerroksiksi. Orgaaninen kerros pestiin kylläisellä vesipitoisella natriumvetykarbonaattiliuoksella ja kylläisellä suolavedellä, kuivattiin natriumsulfaatin päällä ja väkevöitiin alipaineessa. Jäännös puhdistettiin kromatografisesti silikageelikolonnissa (heksaani : etyyliasetaatti = 9 : 1), mistä saatiin metyyli-2-[(5- bentsofuranyylioksi)metyyli]bentsoaattia (352 mg, 27 %, valkeat kiteet) ja metyyli-2-[(2,3-dihydrobentsofuran-5-yylioksi)metyyli]bentsoaattia (220 mg, 17 %, vaaleankeltainen öljy).

Esimerkki 1

N-(4-amino-2-metyyli-6-kinolyyli)-2-[(4-etyylifenoksi)metyyli]bentsamidihydrokloridin synteesi

Liuokseen, joka sisälsi valmistusesimerkissä 2-1 saatua 2-[(4-etyylifenoksi)metyyli]bentsoehappoa (1,13 g, 4,4 mmol) kloroformissa (20 ml), lisättiin oksalyylikloridia (0,6 ml, 6,8 mmol), ja seosta sekoitettiin huoneenlämmössä 1 h. Tämän jälkeen reaktioseos väkevöitiin alipaineessa. Saatuun happokloridiin lisättiin pyridiiniä (20 ml) ja valmistusesimerkissä 1-1 saatua 4,6-diamino-2-metyylikinoliinia (623 mg, 4 mmol) ja seosta sekoitettiin huoneenlämmössä 10 h. Reaktioseokseen lisättiin vesipitoista natriumvetykarbonaattiliuosta ja seos uutettiin etyyliasetaatilla. Orgaaninen kerros pestiin vedellä ja kylläisellä suolavedellä ja kuivattiin natriumsulfaatin päällä ja liuotin haihdutettiin. Saatu raakatuote liuotettiin etanoliin ja käsiteltiin aktiivihiilellä, ja liuotin haihdutettiin. Saatu jäännös liuotettiin etyyliasetaattiin ja seokseen lisättiin 1 N suolahapon ja eetterin liuosta. Tuloksena oleva saostuma koottiin talteen suodattamalla. Saatua kiinteää ainetta kuumennettiin ja kuivattiin alipaineessa, mistä saatiin otsikon mukaista yhdistettä (1,06 g, 59 %, vaaleankeltaiset kiteet).

Alkuaineanalyysi yhdisteen $C_{26}H_{25}N_3O_2 \cdot HCl$ suhteen

Laskennallinen tulos; C : 69,71 %, H : 5,85 %, N : 9,38 %

Havaittu tulos; C : 69,77 %, H : 5,78 %, N : 9,41 %

Sulamispiste: 235 °C

Esimerkki 131

N-(4-amino-2-hydroksimetyyli-6-kinolyyli)-2-[(4-metyylifenoksi)metyyli]bentsamidihydrokloridin synteesi

Vaihe 1

Liuosta, joka sisälsi 4-nitroaniliinia (6,91 g, 50 mmol) ja dimetyyliasetyleenidikarboksylaattia (7,82 g, 55 mmol) metanolissa (100 ml), palautusjäähdytettiin kuumentaen 24,5 h. Reaktioastia jäähdytettiin huoneen lämpötilaan ja sen annettiin jäädä paikoilleen päiväksi. Tulokseksi saadut kiteet koottiin talteen suodattamalla, mistä saatiin dimetyyli-2-[(4-nitrofenyyli)amino]-2-buteenidioaattia (6,43 g, 46 %, keltaiset kiteet).

Vaihe 2

Dowtherm A:han (tavaramerkki, 30 ml), jota palautusjäähdytettiin kuumentaen, lisättiin 5 min aikana pienin erin esimerkin 131 vaiheessa 1 saatua dimetyyli-2-[(4-nitrofenyyli)amino]-2-buteenidioaattia (6,32 g, 22,6 mmol). Seosta palautusjäähdytettiin kuumentaen 25 min ja reaktioseos jäähdytettiin huoneen lämpötilaan. Reaktioseos laimennettiin eetterillä ja tulokseksi saatu saostuma suodatettiin. Saadut puhdistamattomat kiteet suspendoitiin metanoliin ja koottiin talteen suodattamalla, mistä saatiin metyyli-1,4-dihydro-6-nitro-4-okso-2-kinoliinikarboksylaattia (4,75 g, 85 %, tummanruskeat kiteet).

Vaihe 3

Suspensioon, joka sisälsi esimerkin 131 vaiheessa 2 saatua metyyli-1,4-dihydro-6-nitro-4-okso-2-kinoliinikarboksylaattia (3,72 g, 15 mmol) asetonitriilissä (50 ml), lisättiin kloorisulfonyyli-isosyanaattia (1,30 ml, 15 mol) ja seosta palautusjäähdytettiin kuumentaen 1 h. Reaktioseos jäähdytettiin huoneen lämpötilaan ja siihen lisättiin metanolia, minkä jälkeen se väkevöitiin alipaineessa. Jäännökseen lisättiin 2 mol/l vesipitoista natriumkarbonaattiliuosta, jotta se olisi ollut mahdollista suspendoida, ja liukenematon materiaali koottiin talteen suodattamalla. Liukenematon materiaali kuivattiin alipaineessa 80 °C:ssa, mistä saatiin metyyli-4-amino-6-nitro-2-kinoliinikarboksylaattia puhdistamattomina ruskeina kiteinä (3,23 g). Tätä yhdistettä käytettiin puhdistamatta seuraavassa reaktiossa.

Vaihe 4

Suspensiota, joka sisälsi esimerkin 131 vaiheessa 3 saadun metyyli-4-amino-6-nitro-2-kinoliinikarboksylaatin puhdistamattomia kiteitä (494 mg) ja 5-prosenttista palladioitua hiiltä (500 mg) etanolissa (10 ml), vedytettiin huoneenlämmössä normaalipaineessa. 2,5 h kuluttua reaktioseos johdettiin celiten läpi. Suodos väkevöitiin alipaineessa, mistä saatiin metyyli-4,6-diamino-2-kinoliinikarboksylaattiraaka-

tuotetta (275 mg, keltainen vaahtomainen kiinteä aine). Tätä yhdistettä käytettiin puhdistamatta seuraavassa reaktiossa.

Vaihe 5

Esimerkin 131 vaiheessa 4 saatua metyyli-4,6-diamino-2-kinoliinikarboksylaatti-raakatuotetta (270 mg) ja 2-[(4-metyylifenoksi)metyyli]bentsoehappoa (363 mg, 1,5 mmol), joka oli saatu samalla tavoin kuin valmistusesimerkissä 2-1, kondensoitiin amidiksi samalla tavoin kuin esimerkissä 1, mistä saatiin N-(4-amino-2-metoksikarbonyyli-6-kinolyyli)-2-[(4-metyylifenoksi)metyyli]bentsamidia (175 mg, 17 % metyyli-1,4-dihydro-6-nitro-4-okso-2-kinoliinikarboksylaatin perusteella ilmoitettuna) keltaisena kiinteänä aineena.

Vaihe 6

Liuokseen, joka sisälsi esimerkin 131 vaiheessa 5 saatua N-(4-amino-2-metoksikarbonyyli-6-kinolyyli)-2-[(4-metyylifenoksi)metyyli]bentsamidia (170 mg, 0,385 mmol) tetrahydrofuraanissa (10 ml), lisättiin pieninä erinä litiumtetrahydroboraattia (42 mg, 1,927 mmol) argonvirrassa sitä jäissä jäähdyttäen. Seos lämmitettiin 10 min kuluttua huoneen lämpötilaan ja seosta sekoitettiin 2 h. Reaktioseos laimennettiin kylläisellä suolavedellä ja etyyliasetaatilla, minkä tarkoituksena oli erottaa se kerroksiksi. Orgaaninen kerros pestiin kylläisellä suolavedellä, kuivattiin vedettömän natriumsulfaatin päällä ja väkevöitiin alipaineessa. Saatu keltainen jäännös liuotettiin etyyliasetaattiin ja seokseen lisättiin 4 N suolahapon ja dioksaanin liuosta (0,5 ml) hydrokloridin saostamiseksi. Tämä suola koottiin talteen suodattamalla ja kuivattiin alipaineessa 80 °C:ssa otsikon mukaisen yhdisteen aikaansaamiseksi (116 mg, 67 %, vaaleankeltaiset kiteet).

Aminosubstituoitua yhdistettä, joka oli saatu samalla tavoin kuin valmistusesimerkeissä 1-1 - 1-6, tai kaupallisesti saatavilla olevaa aminosubstituoitua yhdistettä, ja karboksyylihappojohdannaista, joka oli saatu samalla tavoin kuin valmistusesimerkeissä 2-1 - 2-4, tai kaupallisesti saatavilla olevaa karboksyylihappojohdannaista, käsiteltiin samalla tavoin kuin esimerkissä 1 tai 131, mistä saatiin esimerkkien 2 - 130 ja esimerkin 132 mukaisia yhdisteitä. Ominaisuuksien lukuarvot esitetään taulukoissa 1 - 44.

Esimerkki 133

N-(4-amino-2-metyyli-6-kinolyyli)-2-[(4-etyylifenoksi)metyyli]bentsamidihydrokloridimonohydraatin synteesi

Puhdistamattomiin N-(4-amino-2-metyyli-6-kinolyyli)-2-[(4-etyylifenoksi)metyyli]-bentsamidihydrokloridikiteisiin (24,0 g, 53,7 mmol), jotka oli saatu samalla tavoin kuin esimerkissä 1, lisättiin etanolia (120 ml) ja seos kuumennettiin 55 - 60 °C:een, jotta se olisi saatu liukenemaan. Tämä liuos suodatettiin ja suodokseen lisättiin pisaroittain vettä (120 ml) seosta samalla sekoittaen ja 55 - 60 °C:ssa kuumentaen. Tämä reaktioseos jäähdytettiin huoneen lämpötilaan ja tuloksena oleva saostuma suodatettiin. Saatua kiinteää ainetta kuivattiin 1 mmHg:n paineessa ja 60 °C:ssa 3 päivää otsikon mukaisen yhdisteen aikaansaamiseksi (22,6 g, 94 %, värittömät kiteet).

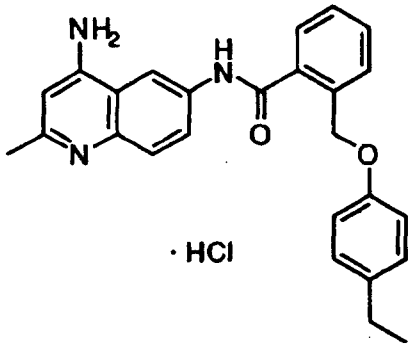
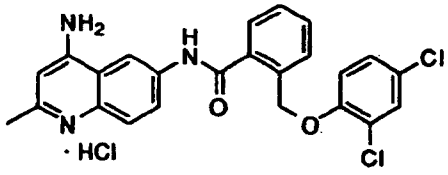
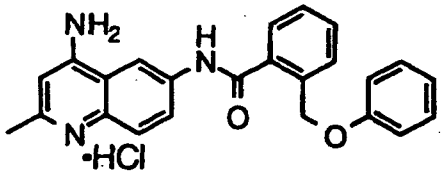
Alkuaineanalyysi yhdisteen $C_{26}H_{25}N_3O_2 \cdot HCl \cdot H_2O$ suhteen

Laskennallinen tulos; C: 67,02 %, H: 6,06 %, N: 9,02 %

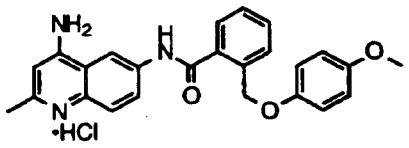
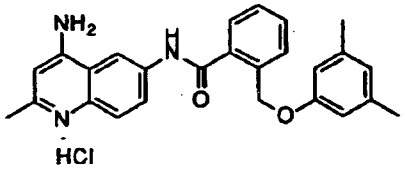
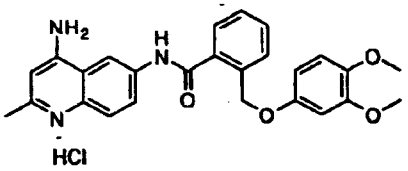
Havaittu tulos; C: 66,64 %, H: 6,06 %, N: 8,99 %

Sulamispiste: 130 °C

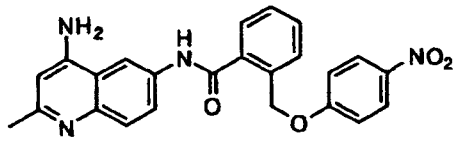
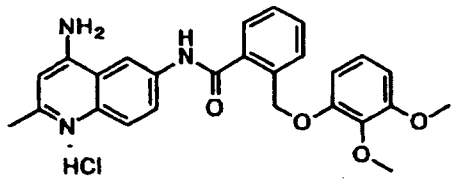
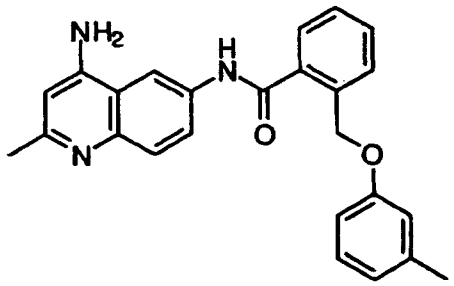
Taulukko 1

Koe nro	Rakennekaava/ominaisuus (liuotin)	sp.	1H NMR (δ) ppm	MS
1	 Värittömiä kiteitä	235 °C	DMSO-d6, 300 MHz 1,10 (3 H, t, J = 7,7 Hz) 2,48 (2 H, q, J = 7,7 Hz) 2,59 (3 H, s) 5,30 (2 H, s) 6,61 (1 H, s) 6,84 (2 H, d, J = 8,6 Hz) 7,05 (2 H, d, J = 8,6 Hz) 7,48 - 7,69 (4 H, m) 7,94 (2 H, s) 8,66 (2 H, br. s) 8,74 (1 H, s) 10,86 (1 H, s) 13,93 (1 H, br. s)	FAB- 447 [M-H+] (3)
2		262 °C	DMSO-d6, 300 MHz	
3	 Värittömiä kiteitä	245 ~ 246 °C	DMSO-d6, 300 MHz 2,59 (3 H, s) 5,33 (2 H, s) 6,60 (1 H, s) 6,87 - 6,95 (3 H, m) 7,21 - 7,26 (2 H, m) 7,51 - 7,70 (4 H, m) 7,93 (2 H, s) 8,66 (2 H, br. s) 8,75 (1 H, s)	FAB- 418 [M-H]- (83) 367 (100)

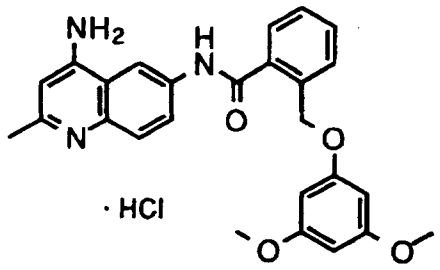
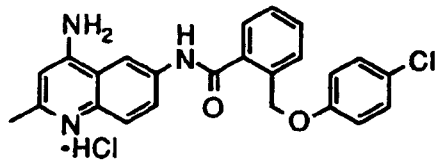
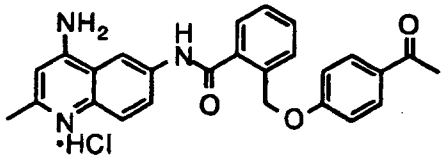
Taulukko 2

Koe nro	Rakennekaava/ominaisuus (liuotin)	sp.	1H NMR (δ) ppm	MS
4	 Värittömiä kiteitä	276 °C	DMSO-d6, 300 MHz 2,59 (3 H, s) 3,65 (3 H, s) 5,27 (2 H, s) 6,60 (1 H, s) 6,77 - 6,89 (4 H, m) 7,48 - 7,68 (4 H, m) 7,88 - 7,96 (2 H, m) 8,70 (2 H, br. s) 8,74 (1 H, s) 10,85 (1 H, s) 13,78 (1 H, s)	FAB- 448 [M-H]-(65) 367 (100)
5		265 °C	DMSO-d6, 300 MHz	
6		270 °C	DMSO-d6, 300 MHz	

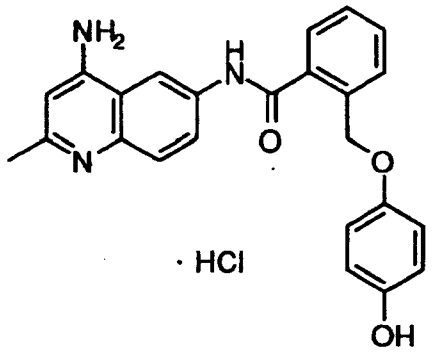
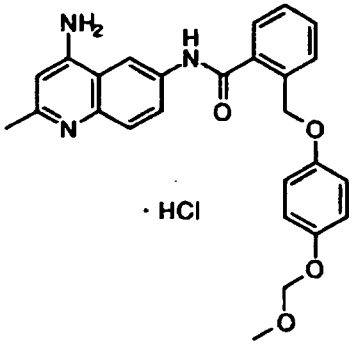
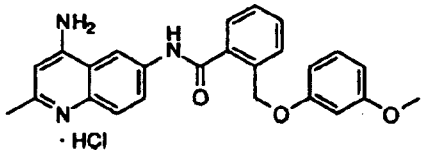
Taulukko 3

Koe nro	Rakennekaava/ominaisuus (liuotin)	sp.	1H NMR (δ) ppm	MS
7		148 °C	DMSO-d6, 300 MHz	
8		196 °C	DMSO-d6, 300 MHz	
9			DMSO-d6, 300 MHz 2,20 (3 H, s) 2,40 (3 H, s) 5,31 (2 H, s) 6,45 (3 H, s) 6,70 - 6,76 (3 H, m) 7,11 (1 H, t, J = 7,2 Hz) 7,47 - 7,57 (4 H, m) 7,62 - 7,64 (2 H, m) 8,39 (1 H, s) 10,51 (1 H, s)	FAB+ 398 [M+H+] (100)

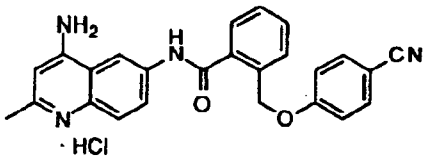
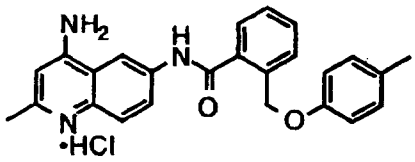
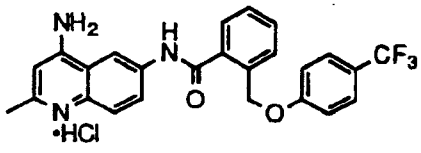
Taulukko 4

Koe nro	Rakennekaava/ominaisuus (liuotin)	sp.	1H NMR (δ) ppm	MS
10	 Värittömiä kiteitä		DMSO-d6, 300 MHz 2,59 (3 H, s) 3,62 (6 H, s) 5,29 (2 H, s) 6,04 - 6,08 (3 H, m) 6,60 (1 H, s) 7,49 - 7,69 (4 H, m) 7,89 - 7,97 (2 H, m) 8,65 (2 H, br. s) 8,76 (1 H, d, J = 1,5 Hz) 10,85 (1 H, s) 13,74 (1 H, br. s)	FAB- 479 [M-H+] (2)
11	 Värittömiä kiteitä	245 °C	DMSO-d6, 300 MHz 2,59 (3 H, s) 5,33 (2 H, s) 6,59 (3 H, s) 6,95 (2 H, d, J = 8,9 Hz) 7,27 (2 H, d, J = 8,9 Hz) 7,49 - 7,70 (4 H, m) 7,85 - 7,95 (2 H, m) 8,67 (2 H, br. s) 8,73 (1 H, s)	FAB- 454 [M-H]- (50) 453 (27) 452 (78) 416 (100)
12	 Vaaleankeltaisia kiteitä	270 °C	DMSO-d6, 300 MHz 2,47 (3 H, s) 2,58 (3 H, s) 5,44 (2 H, s) 6,59 (1 H, s) 7,03 (2 H, d, J = 8,9 Hz) 7,50 - 7,71 (4 H, m) 7,81 - 7,94 (4 H, m) 8,65 (2 H, br. s) 8,72 (1 H, s) 10,88 (1 H, s) 13,66 (1 H, s)	FAB- 460 [M-H]- (18) 459 (100)

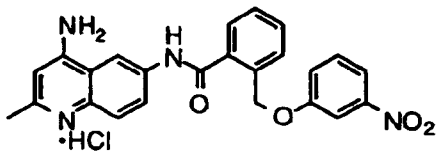
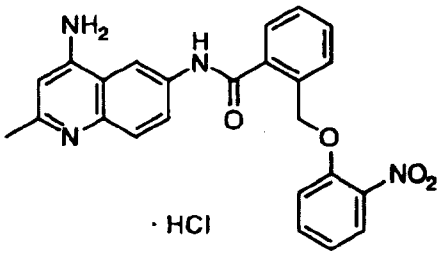
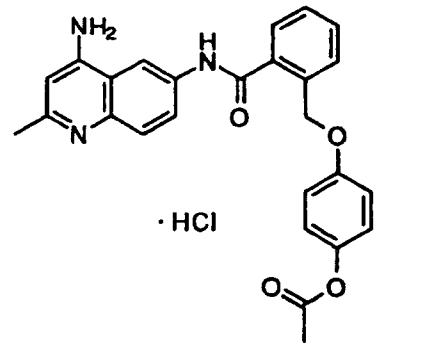
Taulukko 5

Koe nro	Rakennekaava/ominaisuus (liuotin)	sp.	1H NMR (δ) ppm	MS
13	 Värittömiä kiteitä	183,0 ~ 184,0 °C	DMSO-d6, 300 MHz 2,58 (3 H, s) 5,22 (2 H, s) 6,59 (1 H, s) 6,61 (2 H, d, J = 9,6 Hz) 6,76 (2 H, d, J = 9,6 Hz) 7,50 - 7,65 (4 H, m) 7,89 - 7,99 (2 H, m) 8,59 (2 H, br. s) 8,74 (1 H, s) 8,94 (1 H, s) 10,83 (1 H, s) 13,78 (1 H, br. s)	
14	 Värittömiä kiteitä	210,0 ~ 212,0 °C	DMSO-d6, 300 MHz 2,59 (3 H, s) 5,05 (2 H, s) 5,28 (2 H, s) 6,60 (1 H, s) 6,88 (4 H, s) 7,50 - 7,69 (4 H, m) 7,93 (2 H, s) 8,61 (2 H, s) 8,73 (1 H, s) 10,86 (1 H, s) 13,91 (1 H, br. s)	FAB- 479 [M-H+] (3)
15		224 °C	DMSO-d6, 300 MHz	

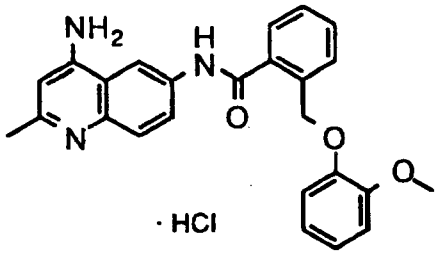
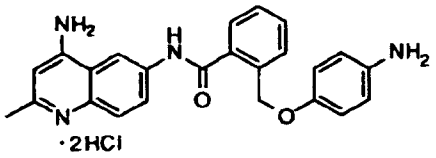
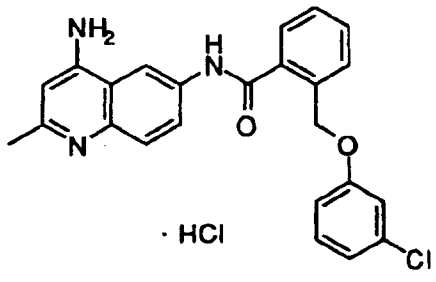
Taulukko 6

Koe nro	Rakennekaava/ominaisuus (liuotin)	sp.	1H NMR (δ) ppm	MS
16		286 °C	DMSO-d6, 300 MHz	
17	 Vaaleankeltaisia kiteitä	255 °C	DMSO-d6, 300 MHz 2,18 (3 H, s) 2,59 (3 H, s) 5,29 (2 H, s) 6,60 (1 H, s) 6,82 (2 H, d, J = 8,4 Hz) 7,02 (2 H, d, J = 8,4 Hz) 7,48 - 7,88 (6 H, m) 8,66 (2 H, br. s) 8,74 (1 H, s) 10,85 (1 H, s) 13,81 (1 H, s)	FAB- 432 [M-H]- (8) 107 (100)
18	 Vaaleankeltaisia kiteitä	220 °C	DMSO-d6, 300 MHz 2,60 (3 H, s) 5,44 (2 H, s) 6,61 (1 H, s) 7,13 (2 H, d, J = 8,7 Hz 7,53 - 7,72 (6 H, m) 7,95 (2 H, s) 8,69 (2 H, br. s) 8,72 (1 H, s)	FAB- 486 [M-H]- (7) 161 (100)

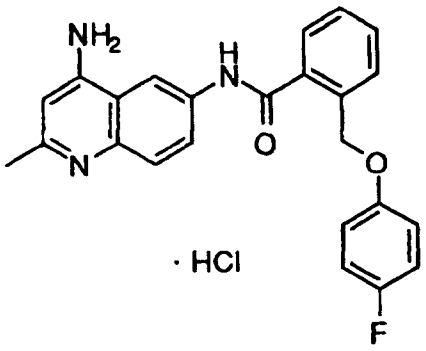
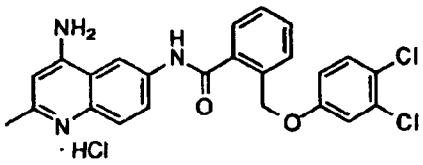
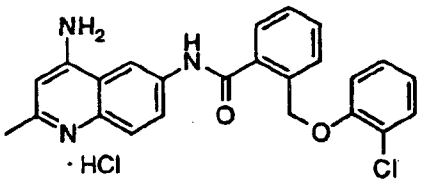
Taulukko 7

Koe nro	Rakennekaava/ominaisuus (liuotin)	sp.	1H NMR (δ) ppm	MS
19	 Vaaleankeltaisia kiteitä	245°°C	DMSO-d6, 300 MHz 2,59 (3 H, s) 5,48 (2 H, s) 6,59 (1 H, s) 7,44 - 7,77 (8 H, m) 7,84 - 7,93 (2 H, m) 8,65 (2 H, br. s) 8,73 (1 H, s)	
20	 Värittömiä kiteitä	200,0 ~ 203,0 °C	DMSO-d6, 300 MHz 2,60 (3 H, s) 5,55 (2 H, s) 6,62 (1 H, s) 7,10 (1 H, t, J = 8,2 Hz) 7,42 (1 H, d, J = 8,2 Hz) 7,55 - 7,86 (6 H, m) 7,95 (2 H, s) 8,73 (2 H, br. s) 8,74 (1 H, s) 10,91 (1 H, s) 13,99 (1 H, br. s)	FAB- 464 [M-H+] (4)
21	 Värittömiä kiteitä	154,0 ~ 155,0 °C	DMSO-d6, 300 MHz 2,21 (3 H, s) 2,59 (3 H, s) 5,33 (2 H, s) 6,60 (1 H, s) 6,93 - 7,00 (4 H, m) 7,50 - 7,70 (4 H, m) 7,90 (1 H, d, J = 9,2 Hz) 7,94 (1 H, d, J = 9,2 Hz) 8,63 (2 H, br. s) 8,74 (1 H, s) 10,87 (1 H, s) 13,85 (1 H, br. s)	FAB- 477 [M-H+] (I)

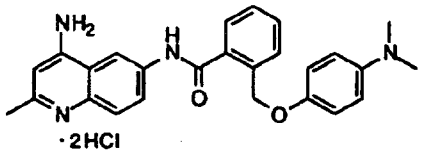
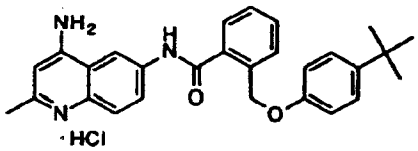
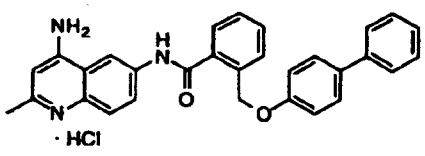
Taulukko 8

Koe nro	Rakennekaava/ominaisuus (liuotin)	sp.	1H NMR (δ) ppm	MS
22	 Värittömiä kiteitä	148,0 ~ 149,0 °C	DMSO-d6, 300 MHz 2,59 (3 H, s) 3,65 (3 H, s) 5,32 (2 H, s) 6,60 (1 H, s) 6,82 - 6,98 (4 H, m) 7,51 - 7,58 (2 H, m) 7,66 - 7,71 (2 H, m) 7,95 (2 H, s) 8,65 (2 H, br. s) 8,75 (1 H, s) 10,87 (1 H, s) 13,80 (1 H, br. s)	FAB+ 449 [M-H+] (4)
23		237 °C	DMSO-d6, 300 MHz	
24	 Värittömiä kiteitä	147,0 ~ 149,0 °C	DMSO-d6, 300 MHz 2,59 (3 H, s) 5,36 (2 H, s) 6,60 (1 H, s) 6,90 - 6,99 (3 H, m) 7,22 - 7,28 (1 H, m) 7,50 - 7,71 (4 H, m) 7,89 - 7,92 (2 H, m) 8,61 (2 H, br. s) 8,73 (1 H, s) 10,86 (1 H, s) 13,85 (1 H, br. s)	FAB- 455 [M-H+] (5)

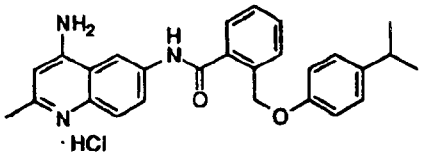
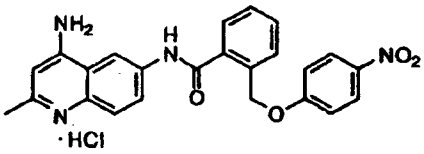
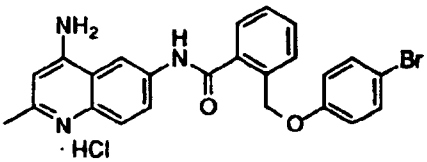
Taulukko 9

Koe nro	Rakennekaava/ominaisuus (liuotin)	sp.	1H NMR (δ) ppm	MS
25	 Värittömiä kiteitä	146,0 ~ 148,0 °C	DMSO-d6, 300 MHz 2,59 (3 H, s) 5,31 (2 H, s) 6,60 (1 H, s) 6,93 - 7,09 (4 H, m) 7,49 - 7,70 (4 H, m) 7,87 - 7,95 (2 H, m) 8,61 (2 H, br. s) 8,73 (1 H, s) 10,85 (1 H, s) 13,80 (1 H, br. s)	FAB- 437 [M-H+] (3)
26		223 °C	DMSO-d6, 300 MHz	
27		165 °C	DMSO-d6, 300 MHz	

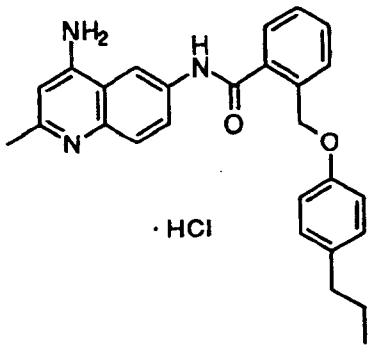
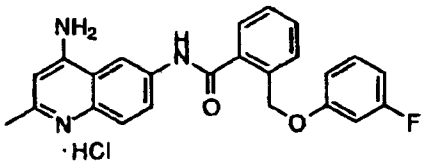
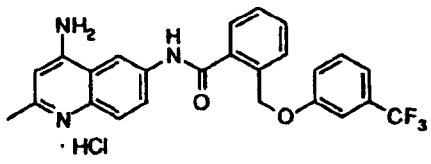
Taulukko 10

Koe nro	Rakennekaava/ominaisuus (liuotin)	sp.	1H NMR (δ) ppm	MS
28	 ·2HCl	233 °C	DMSO-d6, 300 MHz	
29	 ·HCl	268 °C	DMSO-d6, 300 MHz	
30	 ·HCl	268 °C	DMSO-d6, 300 MHz	

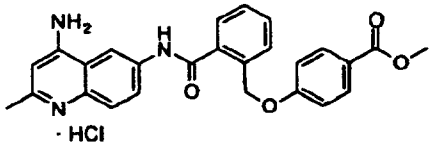
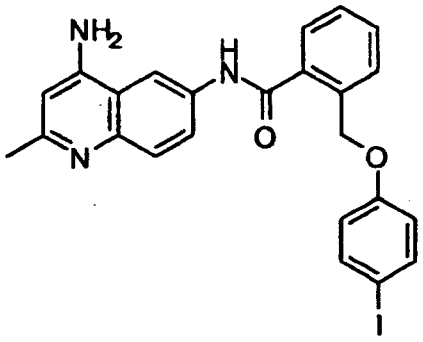
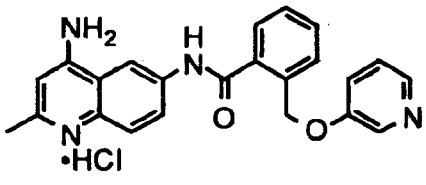
Taulukko 11

Koe nro	Rakennekaava/ominaisuus (liuotin)	sp.	1H NMR (δ) ppm	MS
31		256 °C	DMSO-d6, 300 MHz	
32		238 °C	DMSO-d6, 300 MHz	
33		252 °C	DMSO-d6, 300 MHz	

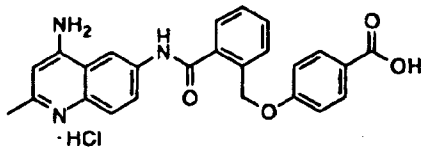
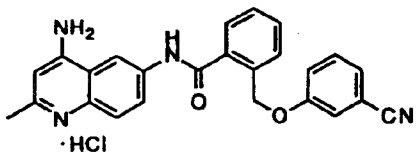
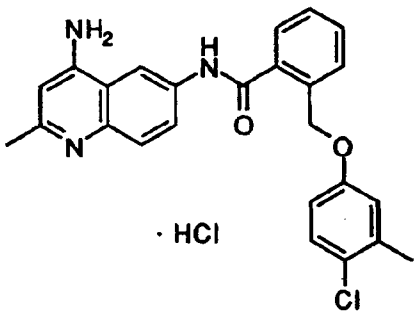
Taulukko 12

Koe nro	Rakennekaava/ominaisuus (liuotin)	sp.	1H NMR (δ) ppm	MS
34	 Värittömiä kiteitä	140,0 ~ 142,0 °C	DMSO-d6, 300 MHz 0,83 (3 H, t, J = 7,4 Hz) 1,48 (2 H, q, J = 7,4 Hz) 2,42 (2 H, t, J = 7,4 Hz) 2,60 (3 H, s) 5,30 (2 H, s) 6,61 (1 H, s) 6,84 (2 H, d, J = 8,5 Hz) 7,02 (2 H, d, J = 8,5 Hz) 7,50 - 7,69 (4 H, m) 7,95 (2 H, s) 8,68 (2 H, br. s) 8,74 (1 H, s) 10,87 (1 H, s) 14,01 (1 H, br. s)	FAB- 461 [M-H+] (6)
35		255 °C	DMSO-d6, 300MHz	
36		253 °C	DMSO-d6, 300MHz	

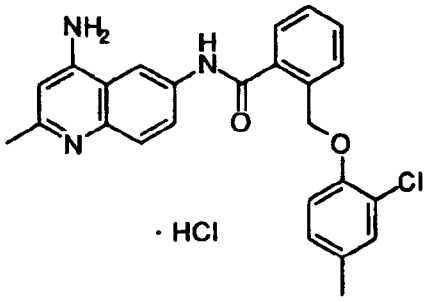
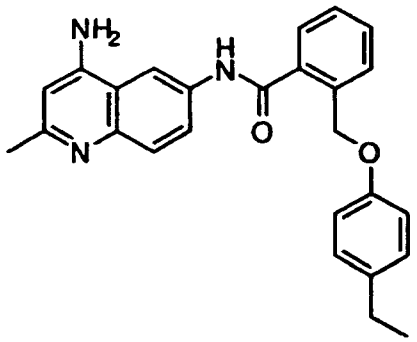
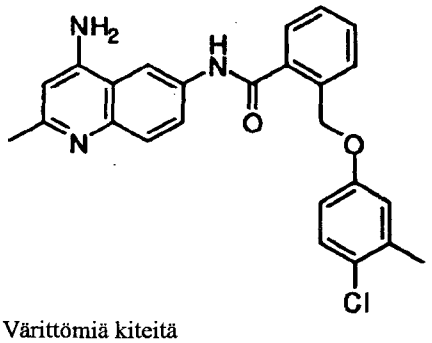
Taulukko 13

Koe nro	Rakennekaava/ominaisuus (liuotin)	sp.	1H NMR (δ) ppm	MS
37		262 °C	DMSO-d6, 300 MHz	
38	 Värittömiä kiteitä	148,0 ~ 150,0 °C	DMSO-d6 2,39 (3 H, s) 5,33 (2 H, s) 6,39 (2 H, br. s) 6,44 (1 H, s) 6,81 (2 H, d, J = 8,8 Hz) 7,49 - 7,67 (8 H, m) 8,36 (1 H, s) 10,49 (1 H, s)	FAB+ 510 [M+H+] (100)
39	 Vaaleankeltaisia kiteitä	207 °C	DMSO-d6, 300 MHz 2,59 (3 H, s) 5,53 (2 H, s) 6,60 (1 H, s) 7,52 - 7,73 (4 H, m) 7,85 - 7,94 (3 H, m) 8,35 (1 H, m) 8,54 (1 H, s) 8,68 (2 H, br. s) 8,72 (1 H, s) 10,91 (1 H, s) 13,94 (1 H, s)	FAB- 419 [M-H]- (6) 367 (100)

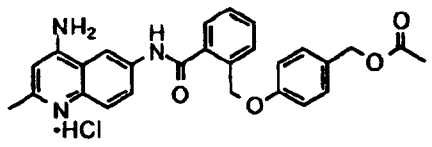
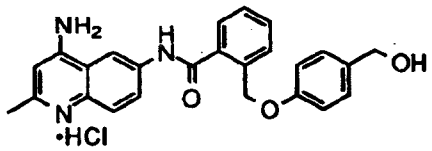
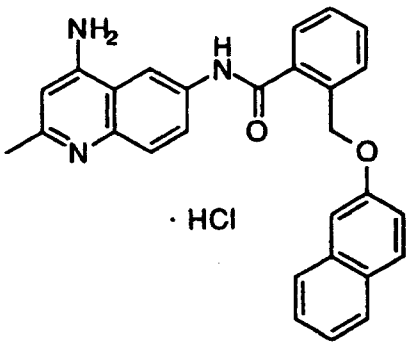
Taulukko 14

Koe nro	Rakennekaava/ominaisuus (liuotin)	sp.	1H NMR (δ) ppm	MS
40		225 °C	DMSO-d6, 300 MHz	
41		195 °C	DMSO-d6, 300 MHz	
42	 Värittömiä kiteitä	150,0 ~ 152,0 °C	DMSO-d6 2,19 (3 H, s) 2,60 (3 H, s) 5,32 (2 H, s) 6,61 (1 H, s) 6,79 (1 H, dd, J = 2,9, 8,7 Hz) 6,92 (1 H, d, J = 2,9 Hz) 7,22 (1 H, d, J = 8,7 Hz) 7,52 - 7,69 (4 H, m) 7,93 (2 H, s) 8,71 (2 H, br. s) 8,74 (1 H, s) 10,90 (1 H, s) 13,91 (1 H, s)	

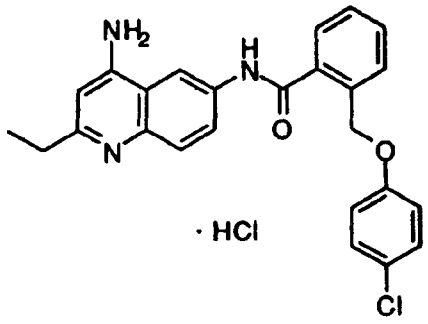
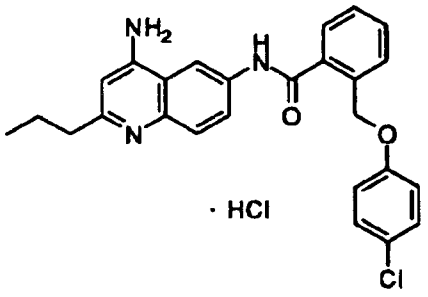
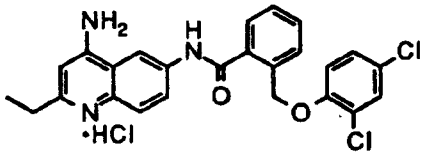
Taulukko 15

Koe nro	Rakennekaava/ominaisuus (liuotin)	sp.	1H NMR (δ) ppm	MS
43	 · HCl Värittömiä kiteitä	159,0 ~ 160,0 °C	DMSO-d6 2,19 (3 H, s) 2,60 (3 H, s) 5,40 (2 H, s) 6,61 (1 H, s) 7,05 (2 H, s) 7,20 (1 H, s) 7,53 - 7,61 (2 H, m) 7,69 - 7,73 (2 H, m) 7,95 (2 H, s) 8,66 (2 H, br. s) 8,75 (1 H, s) 10,89 (1 H, s) 13,98 (1 H, br. s)	
44	 Värittömiä kiteitä	96,0 ~ 98,0 °C	DMSO-d6 1,11 (3 H, t, J = 7,6 Hz) 2,41 (3 H, s) 2,50 (2 H, q, J = 7,6 Hz) 5,30 (2 H, s) 6,45 (1 H, s) 6,56 (2 H, br. s) 6,86 (2 H, d, J = 8,6 Hz) 7,06 (2 H, d, J = 8,6 Hz) 7,48 - 7,55 (2 H, m) 7,62 - 7,67 (4 H, m) 8,41 (1 H, s) 10,5 (1 H, s)	FAB+ 411 [M+H+] (100)
45	 Värittömiä kiteitä		DMSO-d6 2,21 (3 H, S) 2,40 (3 H, s) 5,32 (2 H, s) 6,44 (2 H, br. s) 6,81 (1 H, dd, J = 2,7, 8,6 Hz) 6,95 (1 H, d, J = 2,7 Hz) 7,24 (1 H, D, J = 8,6 Hz) 7,47 - 7,67 (6 H, m) 8,38 (1 H, s) 10,5 (1 H, br. s)	FAB+ 432 [M] (100) 433 [M+1] (41)

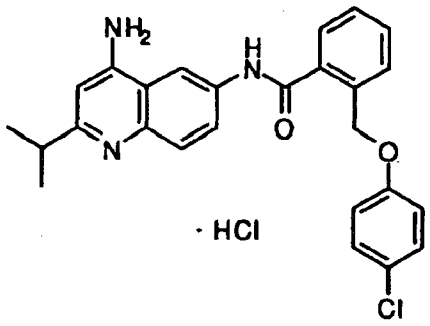
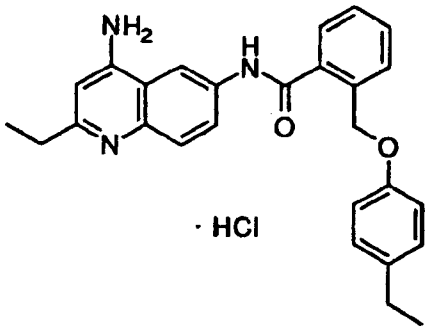
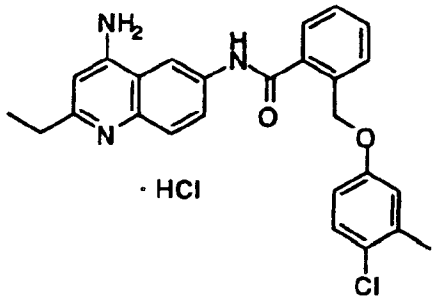
Taulukko 16

Koe nro	Rakennekaava/ominaisuus (liuotin)	sp.	1H NMR (δ) ppm	MS
46	 Vaaleankeltaisia kiteitä	258 °C	DMSO-d6, 300 MHz 2,00 (3 H, s) 2,59 (3 H, s) 4,94 (2 H, s) 5,34 (2 H, s) 6,60 (1 H, s) 6,93 (2 H, d, J = 8,6 Hz) 7,24 (2 H, d, J = 8,6 Hz) 7,49 - 7,90 (2 H, m) 7,85 - 7,96 (2 H, m) 8,63 (2 H, br. s) 8,74 (1 H, s)	FAB- 490 [M-H]- (87) 454 (100)
47	 Vaaleanruskeita kiteitä	273 °C	DMSO-d6, 300 MHz 2,58 (3 H, s) 4,36 (2 H, d, J = 5,2 Hz) 5,02 (1 H, t, J = 5,2 Hz) 5,32 (2 H, s) 6,59 (1 H, s) 6,88 (2 H, d, J = 8,6 Hz) 7,16 (2 H, d, J = 8,6 Hz) 7,49 - 7,70 (4 H, m) 7,85 - 7,98 (4 H, m) 8,67 (2 H, Br. s) 8,75 (1 H, s)	FAB- 412 [M-H]- (100)
48	 Värittömiä kiteitä	154,0 ~ 156,0 °C	DMSO-d6, 300 MHz 2,59 (3 H, s) 5,46 (2 H, s) 6,59 (1 H, s) 7,13 - 7,80 (11 H, m) 7,91 - 7,95 (2 H, m) 8,67 (2 H, br. s) 8,75 (1 H, s) 10,91 (1 H, s) 14,01 (1 H, br. s)	FAB- 469 [M-H+] (2)

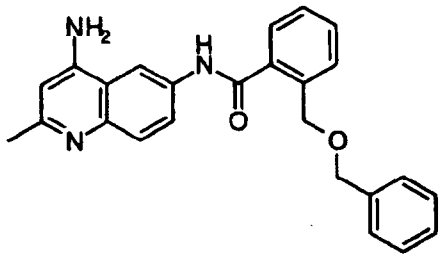
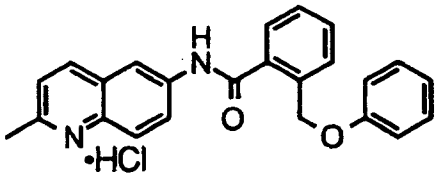
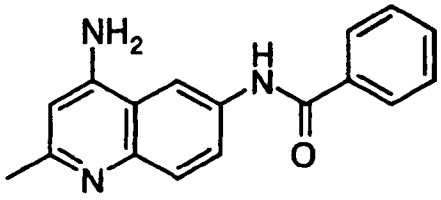
Taulukko 17

Koe nro	Rakennekaava/ominaisuus (liuotin)	sp.	1H NMR (δ) ppm	MS
49	 Värittömiä kiteitä	247,0 ~ 249,0 °C	DMSO-d6 1,32 (3 H, t, J = 7,7 Hz) 2,89 (2 H, q, J = 7,7 Hz) 5,34 (2 H, s) 6,66 (1 H, s) 6,96 (2 H, d, J = 9,2 Hz) 7,26 (2 H, d, J = 8,8 Hz) 7,49 - 7,71 (4 H, m) 7,95 (1 H, d, J = 8,8 Hz) 7,99 (1 H, d, J = 9,2 Hz) 8,72 (2 H, br. s) 8,73 (1 H, s) 10,87 (1 H, s) 13,91 (1 H, s)	FAB- 467 [M-H+] (3)
50	 Värittömiä kiteitä	232,0 ~ 233,0 °C	DMSO-d6 0,96 (3 H, t, J = 7,4 Hz) 1,73 - 1,80 (2 H, m) 2,85 (2 H, t, J = 7,4 Hz) 5,34 (2 H, s) 6,65 (1 H, s) 6,96 (2 H, d, J = 8,8 Hz) 7,26 (2 H, d, J = 8,8 Hz) 7,50 - 7,71 (4 H, m) 7,94 (1 H, d, J = 9,2 Hz) 8,00 (1 H, d, J = 9,2 Hz) 8,73 (2 H, br. s) 8,74 (1 H, s) 10,87 (1 H, s) 13,93 (1 H, s)	FAB- 481 [M-H+] (3)
51	 Vaaleanpunaisia kiteitä	163 °C	DMSO-d6,300 MHz 1,32 (3 H, t, J = 7,5 Hz) 2,88 (2 H, q, J = 7,5 Hz) 5,44 (2 H, s) 6,65 (1 H, s) 7,22 (1 H, d, J = 8,9 Hz) 7,34 (1 H, dd, J = 8,9, 2,5 Hz) 7,51 (1 H, d, J = 2,5 Hz) 7,53 - 7,75 (4 H, m) 7,90 - 7,97 (2 H, m) 8,66 (2 H, br. s) 8,74 (1 H, s) 10,89 (1 H, s) 13,68 (1 H, s)	FAB- 502 (25) 500 (42) 127 (100)

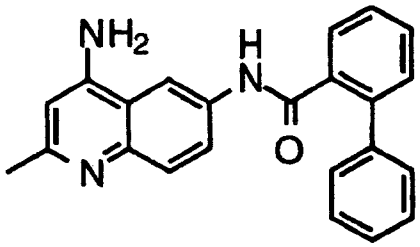
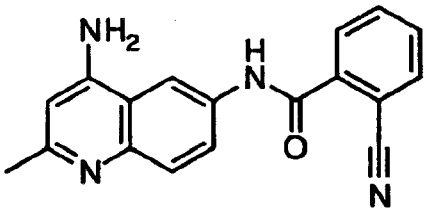
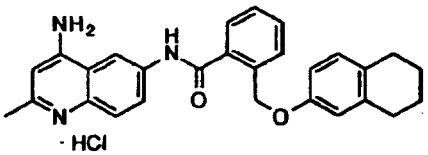
Taulukko 18

Koe nro	Rakennekaava/ominaisuus (liuotin)	sp.	1H NMR (δ) ppm	MS
52	 Värittömiä kiteitä	162,0 ~ 164,0 °C	DMSO-d6 1,35 (6 H, d, J = 6,9 Hz) 3,22 (1 H, o, J = 6,9 Hz) 5,34 (2 H, s) 6,69 (1 H, s) 6,96 (2 H, d, J = 9,0 Hz) 7,26 (2 H, d, J = 9,0 Hz) 7,52 - 7,68 (4 H, m) 7,68 (1 H, d, J = 9,1 Hz) 8,04 (1 H, d, J = 9,1 Hz) 8,73 (1 H, s) 8,73 (2 H, br. s) 10,9 (1 H, s) 13,7 (1 H, br. s)	FAB- 482 [M-H+] (28)
53	 Värittömiä kiteitä	160,0 ~ 161,0 °C	DMSO-d6 1,10 (3 H, t, J = 7,6 Hz) 1,32 (3 H, t, J = 7,6 Hz) 2,48 (2 H, q, J = 7,6 Hz) 2,89 (2 H, q, J = 7,6 Hz) 5,30 (2 H, s) 6,66 (1 H, s) 6,84 (2 H, d, J = 8,6 Hz) 7,05 (2 H, D, J = 8,6 HZ) 7,51 - 7,69 (4 H, m) 7,96 (2 H, s) 8,74 (2 H, br. s) 8,75 (1 H, s) 10,9 (1 H, s) 13,8 (1 H, s)	FAB- 461 [M-H+] (13)
54	 Värittömiä kiteitä (AcOEt-Et2O)	150,0 ~ 152,0 °C	DMSO-d6 1,32 (3 H, t, J = 7,5 Hz) 2,19 (3 H, s) 2,89 (2 H, q, J = 7,5 Hz) 5,32 (2 H, s) 6,66 (1 H, s) 6,79 (1 H, dd, J = 3,0, 8,7 Hz) 6,92 (1 H, d, J = 3,0 Hz) 7,22 (1 H, d, J = 8 .7 Hz) 7,50 - 7,70 (4 H, m) 7,91 - 7,99 (2 H, m) 8,73 (2 H, br. s) 8,74 (1 H, s) 10,86 (1 H, s) 13,85 (1 H, br. s)	FAB- 481 [M-H+] (26)

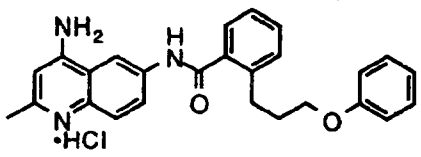
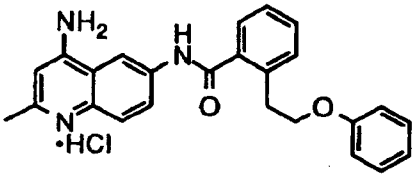
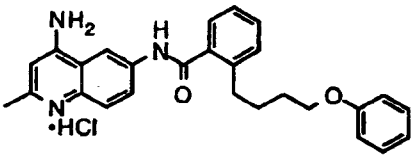
Taulukko 19

Koe nro	Rakennekaava/ominaisuus (liuotin)	sp.	1H NMR (δ) ppm	MS
55		83,0 ~ 84,0 °C	DMSO-d6, 300 MHz 2,41 (3 H, s) 4,53 (2 H, s) 4,78 (2 H, s) 6,46 (1 H, s) 6,49 (2 H, br. s) 7,22 - 7,30 (5 H, m) 7,45 - 7,66 (6 H, m) 8,41 (1 H, s) 10,45 (1 H, s)	398 [M+H+] 100
56			DMSO-d6, 300 MHz 2,91 (3 H, s) 5,33 (2 H, s) 6,87 - 6,92 (3 H, m) 7,18 - 7,23 (2 H, m) 7,52 - 7,68 (4 H, m) 7,87 (1 H, d, J = 8,7 Hz) 8,18 - 8,25 (2 H, m) 8,79 (1 H, s) 8,92 (1 H, d, J = 8,7 Hz) 11,05 (1 H, s)	
57			DMSO-d6, 300 MHz 2,40 (3 H, s) 6,43 (2 H, br. s) 6,45 (1 H, s) 7,53 - 7,75 (5 H, m) 8,00 (1 H, s) 8,03 (1 H, s) 8,38 (1 H, d, J = 2,1 Hz) 10,35 (1 H, s)	FAB+ 278 [M+H+] (100)

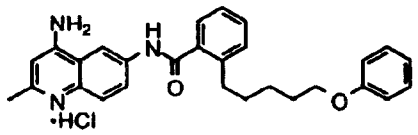
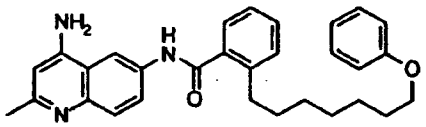
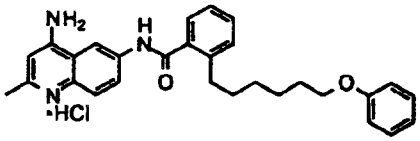
Taulukko 20

Koe nro	Rakennekaava/ominaisuus (liuotin)	sp.	1H NMR (δ) ppm	MS
58			DMSO-d6, 300 MHz 2,37 (3 H, s) 6,36 (2 H, s) 6,42 (1 H, s) 7,29 - 7,61 (11 H, m) 8,25 (1 H, d, J = 2,0 Hz) 10,33 (1 H, s)	FAB+ 354 [M+H]+ (100)
59	 Värittömiä kiteitä		DMSO-d6, 300 MHz 2,44 (3 H, s) 6,49 (1 H, s) 6,68 (2 H, br. s) 7,56 - 8,30 (7 H, m) 10,30 (1 H, s)	FAB+ 303 [M+H+] (9)
60		176 °C		

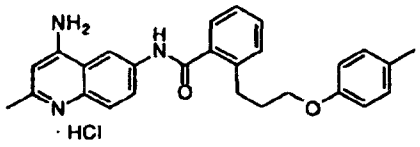
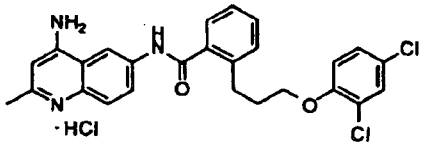
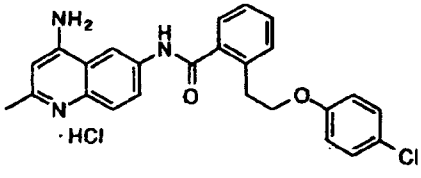
Taulukko 21

Koe nro	Rakennekaava/ominaisuus (liuotin)	sp.	1H NMR (δ) ppm	MS
61	 Värittömiä kiteitä	232 °C		
62	 Keltaisia kiteitä	208 °C		
63	 Vaaleankeltaisia kiteitä	212 °C		

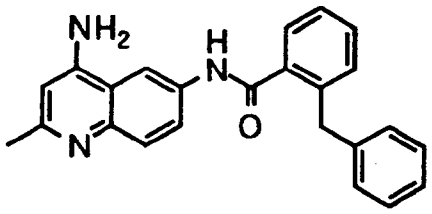
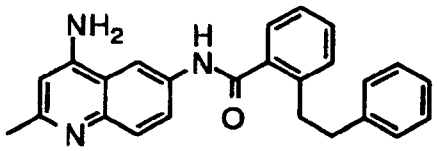
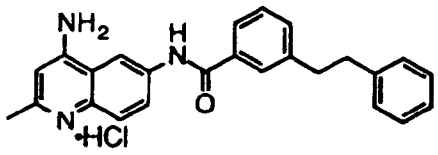
Taulukko 22

Koe nro	Rakennekaava/ominaisuus (liuotin)	sp.	1H NMR (δ) ppm	MS
64	 Vaaleankeltaisia kiteitä	253 °C		
65	 Värittömiä kiteitä	223,0 ~ 225,0 °C	DMSO-d6 1,20 - 1,38 (6 H, m) 1,50 - 1,68 (4 H, m) 2,57 (3 H, s) 2,78 (2 H, t, J = 6,5 Hz) 3,79 (2 H, t, J = 6,5 Hz) 6,59 (1 H, s) 6,81 - 6,91 (3 H, m) 7,22 - 7,51 (6 H, m) 7,88 - 7,94 (2 H, m) 8,69 (2 H, br. s) 8,79 (1 H, s) 10,78 (1 H, s) 13,79 (1 H, br. s)	
66	 Vaaleanruskeita kiteitä	210 °C		

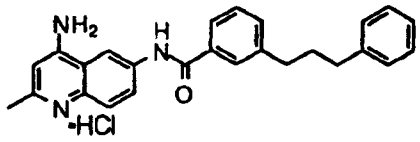
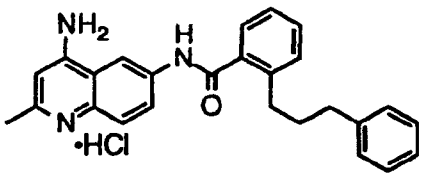
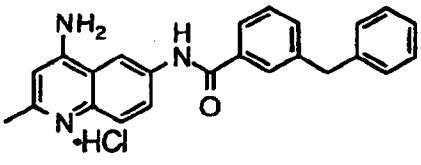
Taulukko 23

Koe nro	Rakennekaava/ominaisuus (liuotin)	sp.	1H NMR (δ) ppm	MS
67			DMSO-d6, 300 MHz 2,02 (2 H, m) 2,17 (3 H, s) 2,61 (3 H, s) 2,94 (3 H, t, J = 8,2 Hz) 3,90 (3 H, t, J = 6,4 Hz) 6,62 (1 H, s) 6,71 (2 H, d, J = 8,6 Hz) 6,97 (2 H, d, J = 8,6 Hz) 7,34 - 7,54 (4 H, m) 7,95 (2 H, s) 8,50 - 8,90 (2 H, brs) 8,78 (1 H, s) 10,80 (1 H, s) 14,02 (1 H, s)	
68			DMSO-d6, 300 MHz 2,07 (2 H, s) 2,61 (3 H, s) 2,97 (2 H, t, J = 8,0 Hz) 4,04 (2 H, t, J = 6,1 Hz) 6,62 (1 H, s) 7,07 (1 H, d, J = 8,9 Hz) 7,25 7,34 - 7,53 (5 H, m) 8,50 - 8,90 (2 H, brs) 8,77 (1 H, s) 10,80 (1 H, s) 14,00 (1 H, s)	
69			DMSO-d6, 300 MHz 2,60 (3 H, s) 3,24 (2 H, t, J = 6,8 Hz) 4,23 (3 H, t, J = 6,8 Hz) 6,62 (1 H, s) 6,90 (2 H, d, J = 8,9 Hz) 7,23 (2 H, d, J = 8,9 Hz) 7,39 - 7,60 (4 H, m) 7,95 (2 H, s) 8,50 - 8,90 (2 H, brs) 8,80 (1 H, s) 10,85 (1 H, s) 13,94 (1 H, s)	

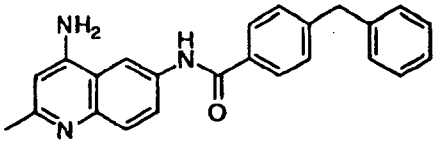
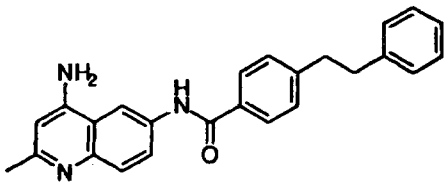
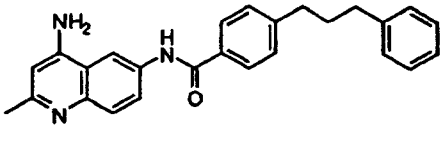
Taulukko 24

Koe nro	Rakennekaava/ominaisuus (liuotin)	sp.	1H NMR (δ) ppm	MS
70			DMSO-d6, 300 MHz 2,38 (3 H, s) 4,18 (2 H, s) 6,41 (2 H, s) 6,45 (1 H, s) 7,14 - 7,63 (11 H, m) 8,42 (1 H, s) 10,44 (1 H, s)	FAB- 366 [M-H]- (100)
71			DMSO-d6, 300 MHz 2,38 (3 H, s) 2,88 - 2,93 (2 H, m) 3,03 - 3,09 (2 H, m) 6,43 (2 H, s) 6,45 (1 H, s) 7,14 - 7,71 (11 H, m) 8,43 (1 H, s) 10,46 (1 H, s)	FAB+ 382 [M+H]+ (100)
72	 Värittömiä kiteitä	>300 °C		

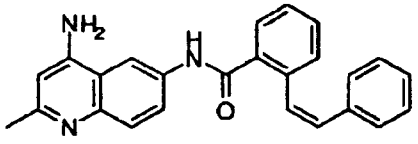
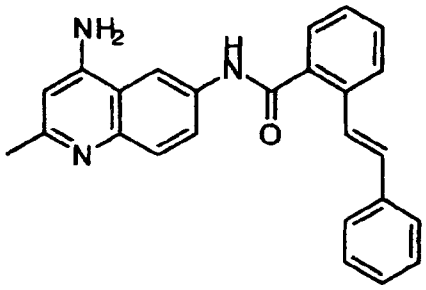
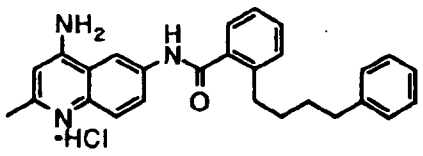
Taulukko 25

Koe nro	Rakennekaava/ominaisuus (liuotin)	sp.	1H NMR (δ) ppm	MS
73	 Värittömiä kiteitä	280,0 ~ 282,0 °C		
74	 Värittömiä kiteitä	252,0 ~ 254,0 °C		
75	 Värittömiä kiteitä	306,0 ~ 308,0 °C		

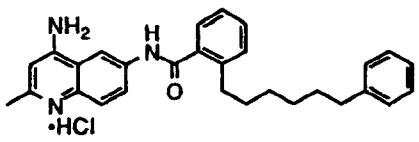
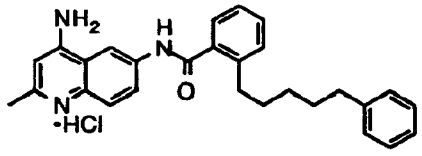
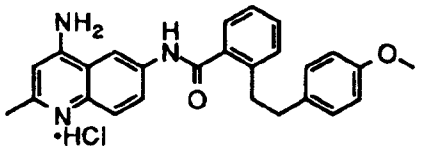
Taulukko 26

Koe nro	Rakennekaava/ominaisuus (liuotin)	sp.	1H NMR (δ) ppm	MS
76		184,0 ~ 185,0 °C	2,40 (3 H, s) 4,04 (2 H, s) 6,44 (1 H, s) 6,46 (2 H, br. s) 7,19 - 7,42 (7 H, m) 7,64 (1 H, d, J = 9,3 Hz) 7,72 (1 H, dd, J = 2,1, 9,0 Hz) 7,94 (2 H, d, J = 7,8 Hz) 8,36 (1 H, d, J = 2,1 Hz) 10,27 (1 H, s)	FAB+ 368 [M+H+]
77		183,0 ~ 184,0 °C	DMSO-d6, 300 MHz 2,40 (3 H, s) 2,92 - 3,01 (4 H, m) 6,43 (2 H, br. s) 6,44 (1 H, s) 7,16 - 7,38 (7 H, m) 7,65 (1 H, d, J = 8,9 Hz) 7,73 (1 H, dd, J = 2,1, 8,9 Hz) 7,94 (2 H, d, J = 8,1 Hz) 8,37 (1 H, d, J = 2,1 Hz) 10,28 (1 H, s)	FAB+ 382 [M+H+] (100)
78		161,0 ~ 162,0 °C	DMSO-d6, 300 MHz 1,89 - 1,96 (2 H, m) 2,40 (3 H, s) 2,63 (2 H, t, J = 8,0 Hz) 2,70 (2 H, t, J = 8,0 Hz) 6,43 (2 H, br. s) 6,44 (1 H, s) 7,16 - 7,40 (7 H, m) 7,65 (1 H, d, J = 8,8 Hz) 7,73 (1 H, dd, J = 2,4, 8,8 Hz) 7,95 (2 H, d, J = 8,4 Hz) 8,37 (1 H, d, J = 2,1 Hz) 10,28 (1 H, s)	FAB+ 396 [M+H+] (100)

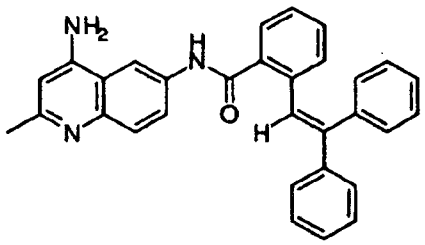
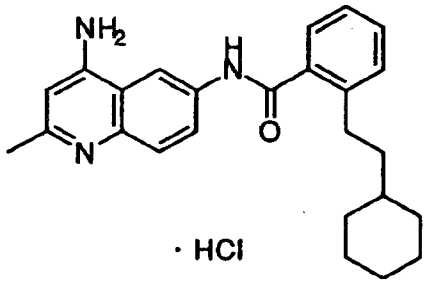
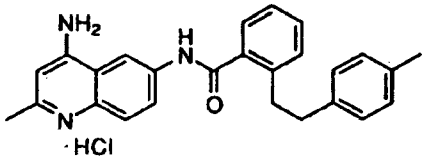
Taulukko 27

Koe nro	Rakennekaava/ominaisuus (liuotin)	sp.	1H NMR (δ) ppm	MS
79		109,0 ~ 110,0 °C	DMSO-d6, 300 MHz 2,40 (3 H, s) 6,43 (2 H, br. s) 6,45 (1 H, s) 6,66 (1 H, d, J = 12,3 Hz) 6,91 (1 H, d, J = 12,3 Hz) 7,15 - 7,21 (6 H, m) 7,32 (1 H, t, J = 7,2 Hz) 7,40 (1 H, t, J = 7,2 Hz) 7,62 - 7,65 (3 H, m) 8,42 (1 H, s) 10,44 (1 H, s)	FAB+ 380 [M+H+] (100)
80		124,0 ~ 125,0 °C	DMSO-d6, 300 MHz 2,40 (3 H, s) 6,45 (2 H, s) 7,26 - 7,66 (12 H, m) 7,94 (1 H, d, J = 7,9 Hz) 8,48 (1 H, s) 10,54 (1 H, s)	FAB+ 380 [M+H+] (100)
81	 Värittömiä kiteitä	233 °C		

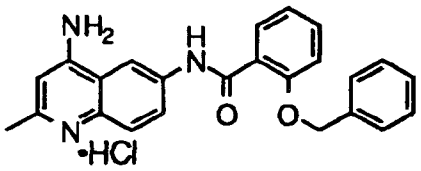
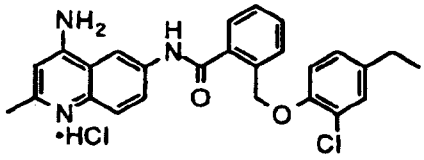
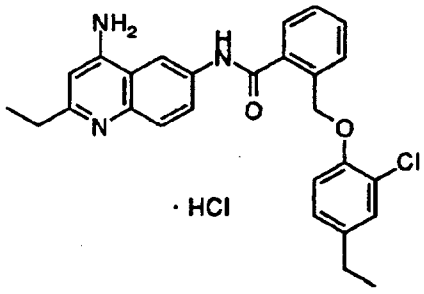
Taulukko 28

Koe nro	Rakennekaava/ominaisuus (liuotin)	sp.	1H NMR (δ) ppm	MS
82	 Värittömiä kiteitä	213 °C		
83			DMSO-d6, 300 MHz 1,30 - 1,62 (6 H, m) 2,48 (2 H, t, J = 7,8 Hz) 2,60 (3 H, s) 2,77 (2 H, t, J = 7,8 Hz) 6,61 (1 H, s) 7,05 - 7,51 (9 H, m) 7,92 (2 H, s) 8,65 (2 H, br. s) 8,77 (1 H, s) 10,77 (1 H, s)	FAB- 459 [M-H]- (5) 149 (100)
84	 Vaaleankeltaisia kiteitä	285 °C		

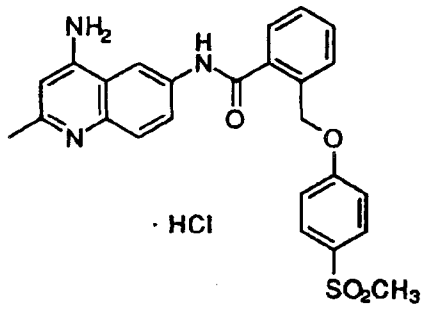
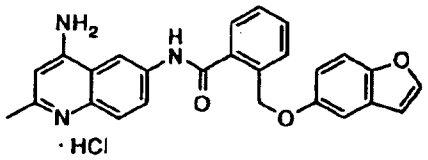
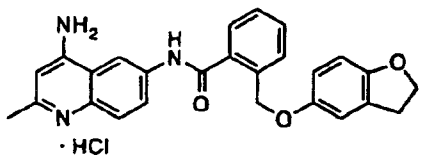
Taulukko 29

Koe nro	Rakennekaava/ominaisuus (liuotin)	sp.	1H NMR (δ) ppm	MS
85			DMSO-d6, 300 MHz 2,41 (3 H, s) 6,45 (2 H, s) 6,73 (2 H, br. s) 6,85 (1 H, d, J = 7,8 Hz) 7,13 - 7,36 (13 H, m) 7,58 - 7,72 (3 H, m) 8,51 (1 H, s) 10,55 (1 H, s)	FAB+ 456 [M+H+] (100)
86	 Värittömiä kiteitä	270,0 ~ 273,0 °C	DMSO-d6 0,81 - 0,85 (2 H, m) 1,10 - 1.18 (5 H, m) 1,43 - 1,68 (6 H, m) 2,60 (3 H, s) 2,79 (2 H, t, J = 7,7 Hz) 6,62 (1 H, s) 7,31 - 7,50 (4 H, m) 7,95 (2 H, s) 8,60 (2 H, br. s) 8,77 (1 H, s) 10,77 (1 H, s) 13,96 (1 H, br. s)	FAB- 423 [M-H+] (13)
87		> 300 °C	DMSO-d6, 300 MHz	

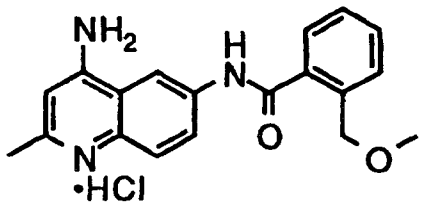
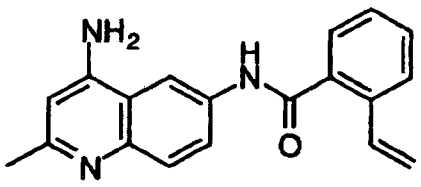
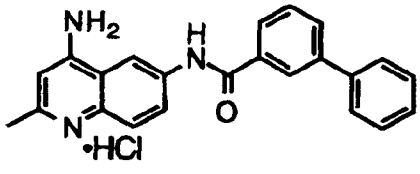
Taulukko 30

Koe nro	Rakennekaava/ominaisuus (liuotin)	sp.	1H NMR (δ) ppm	MS
88	 Värittömiä kiteitä	240 °C		
89	 Vaaleanruskeita kiteitä	245,9 °C	DMSO-d6, 300 MHz 1,10 (3 H, t, J = 7,6 Hz) 2,50 (2 H, q, J = 7,6 Hz) 2,60 (3 H, s) 5,41 (2 H, s) 6,62 (1 H, s) 7,08 (2 H, s) 7,22 (1 H, s) 7,50 - 7,74 (4 H, m) 7,94 - 8,02 (2 H, m) 8,68 (2 H, br. s) 8,76 (1 H, s)	FAB- 481 [M-H]- (3) 480 (4) 155 (100)
90	 Värittömiä kiteitä (AcOEt-Et2O)	137,0 ~ 138,0 °C	DMSO-d6 1,10 (3 H, t, J = 7,6 Hz) 1,30 (3 H, t, J = 7,6 Hz) 2,49 (2 H, q, J = 7,6 Hz) 2,84 (2 H, q, J = 7,6 Hz) 5,40 (2 H, s) 6,62 (1 H, s) 7,08 (2 H, s) 7,22 (2 H, s) 7,53 - 7,62 (2 H, m) 7,69 - 7,72 (2 H, m) 7,91 (2 H, s) 8,18 (2 H, br. s) 8,68 (1 H, s) 10,82 (1 H, s)	

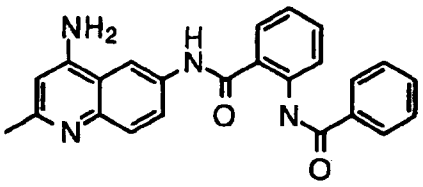
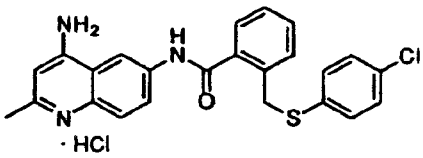
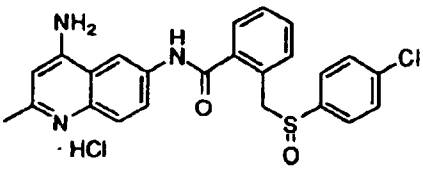
Taulukko 31

Koe nro	Rakennekaava/ominaisuus (liuotin)	sp.	1H NMR (δ) ppm	MS
91	 Värittömiä kiteitä	185,0 ~ 186,0 °C	DMSO-d6 2,59 (3 H, s) 3,11 (3 H, s) 5,45 (2 H, s) 6,60 (1 H, s) 7,16 (2 H, d, J = 8,9 Hz) 7,55 - 7,72 (4 H, m) 7,78 (2 H, d, J = 8,9 Hz) 7,88 (2 H, d, J = 9,0 Hz) 7,93 (2 H, d, J = 9,0 Hz) 8,70 (2 H, br. s) 8,72 (1 H, s) 10,89 (1 H, s) 13,77 (1 H, br. s)	
92		269 °C	DMSO-d6, 300 MHz	
93		233 °C	DMSO-d6, 300 MHz	

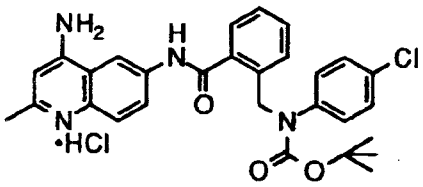
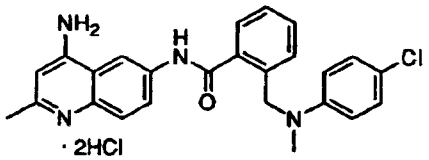
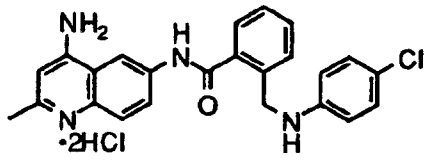
Taulukko 32

Koe nro	Rakennekaava/ominaisuus (liuotin)	sp.	1H NMR (δ) ppm	MS
94	 Vaaleanpunaisia kiteitä	244 °C		
95			DMSO-d6, 300 MHz 2,40 (3 H, s) 5,35 (1 H, d, J = 11,6 Hz) 5,87 (1 H, d, J = 17,8 Hz) 6,41 (2 H, br. s) 6,45 (1 H, s) 7,04 (1 H, dd, J = 11,6, 17,8 Hz) 7,42 - 7,78 (6 H, m) 8,42 (1 H, s) 10,46 (1 H, s)	FAB+ 304 [M+H+] (100)
96	 Värittömiä kiteitä	325,0 ~ 330,0 °C		

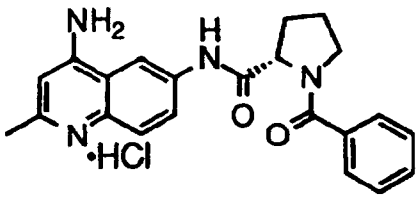
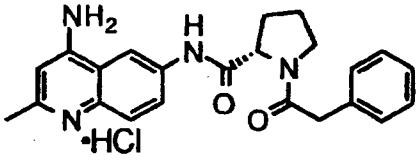
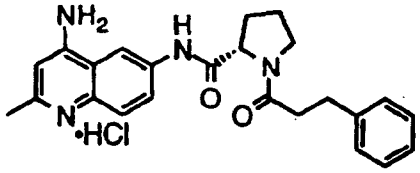
Taulukko 33

Koe nro	Rakennekaava/ominaisuus (liuotin)	sp.	1H NMR (δ) ppm	MS
97			DMSO-d6, 300 MHz 2,55 (3 H, s) 5,51 (2 H, s) 6,92 (1 H, s) 7,11 - 7,15 (1 H, m) 7,31 - 7,36 (2 H, m) 7,51 - 7,71 (1 H, m) 7,88 - 7,90 (2 H, m) 8,18 (1 H, d, J = 7,2 Hz) 8,63 (1 H, d, J = 7,5 Hz) 10,64 (1 H, s) 12,05 (1 H, s)	FAB+ 397 [M+H]+ (42) 174 (100)
98		216 °C		
99		221 °C		

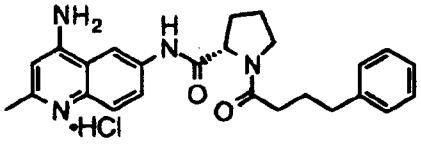
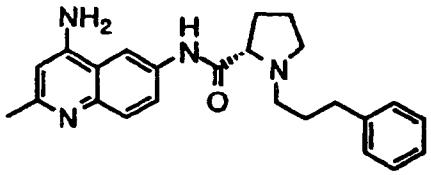
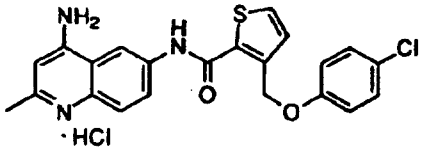
Taulukko 34

Koe nro	Rakennekaava/ominaisuus (liuotin)	sp.	1H NMR (δ) ppm	MS
100	 Vaaleankeltaisia kiteitä	208 °C		
101		214 °C		
102	 Vaaleankeltaisia kiteitä	274 °C		

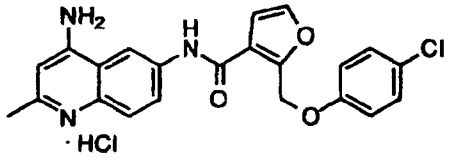
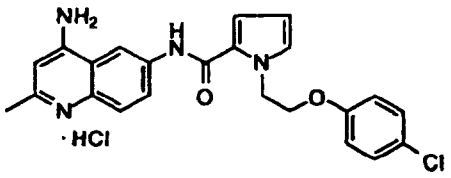
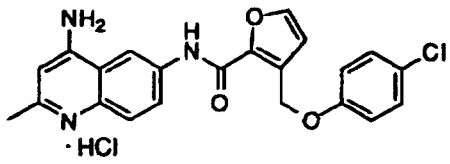
Taulukko 35

Koe nro	Rakennekaava/ominaisuus (liuotin)	sp.	1H NMR (δ) ppm	MS
103			DMSO-d6, 300 MHz 1,83 - 2,08 (3 H, m) 2,30 - 2,42 (1 H, m) 2,57 (3 H, s) 3,50 - 3,75 (2 H, m) 4,68 (1 H, m) 6,57 (1 H, s) 7,47 - 7,58 (5 H, m) 7,84 - 7,93 (2 H, m) 8,64 (2 H, br. s) 8,68 (1 H, s) 10,60 (1 H, s) 13,59 (1 H, s)	
104			DMSO-d6, 300 MHz 1,83 - 2,29 (4 H, m) 3,57 - 3,79 (2 H, m) 3,72 (2 H, s) 4,55 (1 H, m) 6,57 (1 H, s) 7,22 - 7,38 (5 H, m) 7,88 - 7,93 (2 H, m) 8,62 (1 H, s) 8,66 (1 H, br. s) 10,57 (1 H, s) 13,88 (1 H, s)	FAB- 423 [M-H]- (6) 127 (100)
105			DMSO-d6, 300 MHz 1,80 - 2,39 (4 H, m) 2,58 (3 H, s) 2,79 - 2,85 (2 H, m) 3,48 - 3,60 (2 H, m) 4,52 - 4,54 (1 H, m) 6,58 (1 H, s) 7,11 - 7,30 (5 H, m) 7,89 (2 H, s) 8,64 (3 H, br. s) 10,52 (1 H, s) 13,79 (1 H, s)	FAB- 437 [M-H]- (13) 127 (100)

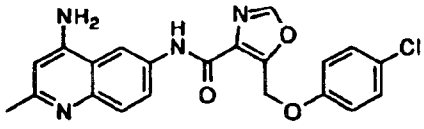
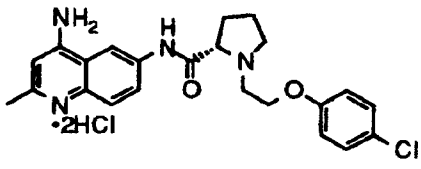
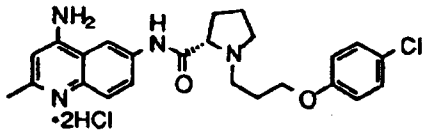
Taulukko 36

Koe nro	Rakennekaava/ominaisuus (liuotin)	sp.	1H NMR (δ) ppm	MS
106			DMSO-d6, 300 MHz 1,75 - 2,03 (6 H, m) 2,33 (2 H, t, J = 6,9 Hz) 2,51 - 2,63 (5 H, m) 3,49 (2 H, m) 4,51 - 4,54 (1 H, m) 6,57 (1 H, s) 7,09 - 7,31 (5 H, m) 7,89 (1 H, s) 8,61 (1 H, s) 8,64 (2 H, br. s)	FAB- 451 [M-H]- (19) 127 (100)
107	 Amorfista		CDCl3, 300 MHz 1,72 - 2,07 (4 H, m) 2,18 - 2,49 (2 H, m) 2,56 - 2,82 (3 H, m) 2,60 (3 H, s) 3,20 - 3,24 (1 H, m) 3,32 (1 H, m) 4,86 (2 H, br. s) 6,49 (1 H, s) 7,16 - 7,29 (5 H, m) 7,32 (1 H, dd, J = 8,9, 2,3 Hz) 7,94 (1 H, d J = 8,9 Hz) 8,55 (1 H, d J = 2,3 Hz) 9,70 (1 H, s)	FAB+ 389 [M+H]+ (100)
108		219 °C	DMSO-d6, 300 MHz	

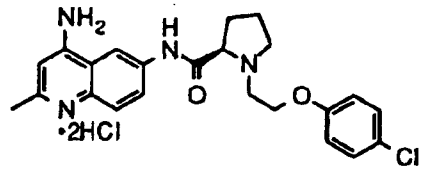
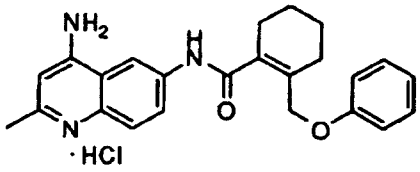
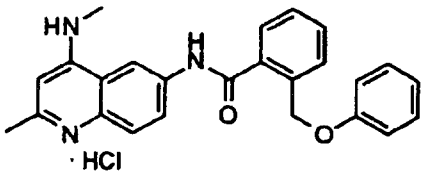
Taulukko 37

Koe nro	Rakennekaava/ominaisuus (liuotin)	sp.	1H NMR (δ) ppm	MS
109			DMSO-d6, 300 MHz 2,60 (3 H, s) 5,46 (2 H, s) 6,61 (1 H, s) 7,07 (2 H, dd, J = 7,2, 2,4 Hz) 7,35 (2 H, dd, J = 7,2, 2,4 Hz) 7,40 (1 H, d, J = 2,4 Hz) 7,87 (1 H, d, J = 2,4 Hz) 8,60 – 8,80 (2 H, br. s) 8,71 (1 H, s) 10,57 (1 H, s) 14,04 (1 H, s)	
110			DMSO-d6, 300 MHz 2,60 (3 H, s) 4,28 (2 H, t:tä muistuttava) 4,75 (2 H, t:tä muistuttava) 6,17 (1 H, m) 6,62 (1 H, s) 6,92 (2 H, d, J = 9,0 Hz) 7,18 – 7,30 (4 H, m) 7,98 (1 H, d, J = 9,1 Hz) 8,05 (1 H, d, J = 9,1 Hz) 8,40 – 8,90 (2 H, br. s) 8,64 (1 H, s) 10,32 (1 H, s) 14,18 (1 H, s)	
111			DMSO-d6, 300 MHz 2,61 (3 H, s) 5,42 (2 H, s) 6,65 (1 H, s) 6,83 (1 H, d, J = 1,7 Hz) 7,04 (2 H, d, J = 8,9 Hz) 7,35 (2 H, d, J = 8,9 Hz) 7,99 (1 H, d, J = 1,7 Hz) 8,50 - 9,00 (2 H, br. s) 8,73 (1 H, s) 10,73 (1 H, s) 14,4 (1 H, s)	

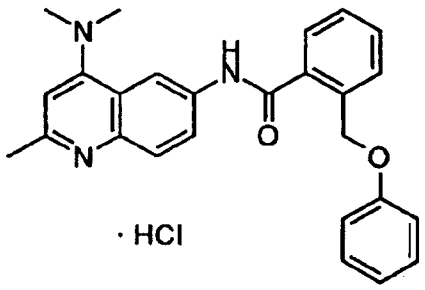
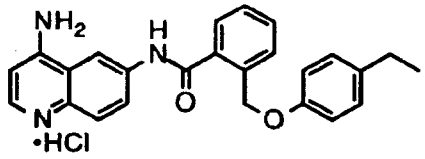
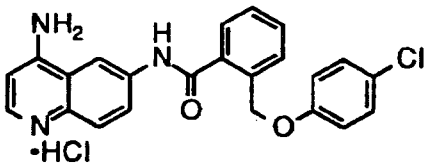
Taulukko 38

Koe nro	Rakennekaava/ominaisuus (liuotin)	sp.	1H NMR (δ) ppm	MS
112			DMSO-d6, 300 MHz 2,40 (3 H, s) 5,57 (2 H, s) 6,44 (1 H, s) 6,48 (2 H, s) 7,12 (2 H, d, J = 7,2 Hz) 7,37 (2 H, d, J = 7,2 Hz) 7,65 (1 H, d, J = 8,8 Hz) 7,85 (1 H, d, J = 8,8 Hz) 8,39 (1 H, s) 8,69 (1 H, s) 10,30 (1 H, s)	
113	 Vaaleanruskeita kiteitä	216 °C		
114	 Vaaleankeltaisia kiteitä	211 °C		

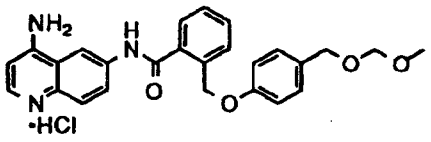
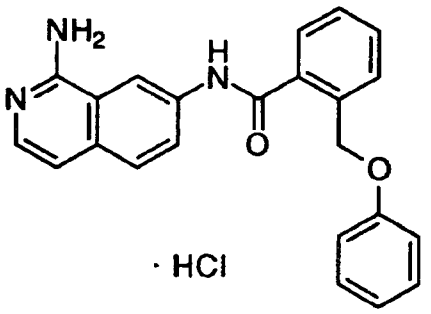
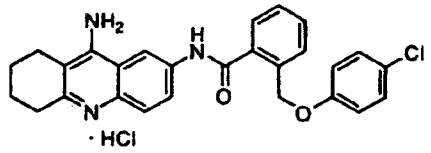
Taulukko 39

Koe nro	Rakennekaava/ominaisuus (liuotin)	sp.	1H NMR (δ) ppm	MS
115	 Vaaleanruskeita kiteitä	253 °C		
116			DMSO-d6, 300 MHz 1,67 (4 H, brs) 2,22 (2 H, brs) 2,37 (2 H, brs) 2,58 (1 H, s) 4,61 (2 H, s) 6,59 (1 H, s) 6,88 - 6,92 (3 H, m) 7,21 - 7,28 (2 H, m) 7,88 (2 H, s) 8,62 (2 H, brs) 8,68 (1 H, s) 10,45 (1 H, s) 13,85 (1 H, s)	
117		284 °C	DMSO-d6, 300 MHz	

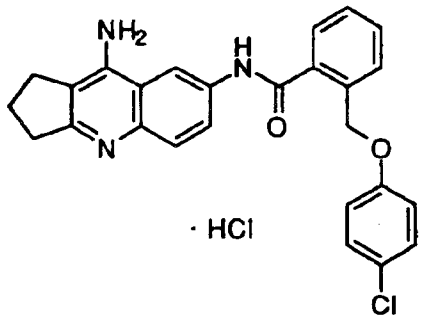
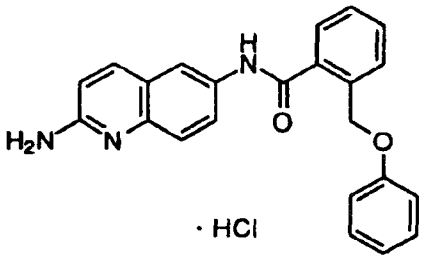
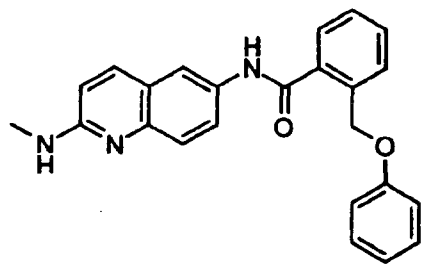
Taulukko 40

Koe nro	Rakennekaava/ominaisuus (liuotin)	sp.	1H NMR (δ) ppm	MS
118	 · HCl Värittömiä kiteitä (AcOEt-Et2O)		CD3OD, 300 MHz 2,67 (3 H, s) 3,39 (6 H, s) 5,32 (2 H, s) 6,79 (1 H, s) 6,84 - 6,90 (3 H, m) 7,13 - 7,19 (2 H, m) 7,48 - 7,67 (4 H, m) 7,75 (1 H, d, J = 9,0 Hz) 7,91 (1 H, dd, J = 2,0, 9,0 Hz) 8,95 (1 H, s)	FAB- 447 [M-H+] (28)
119	 •HCl Vaaleanharmaita kiteitä	219 °C	DMSO-d6, 300 MHz 1,09 (3 H, t, J = 7,5 Hz) 2,47 (2 H, q, J = 7,5 Hz) 5,30 (2 H, s) 6,78 (1 H, d, J = 6,9 Hz) 6,84 (2 H, d, J = 8,7 Hz) 7,03 (2 H, d, J = 8,7 Hz) 7,51 - 7,69 (4 H, m) 7,90 - 7,99 (2 H, m) 8,36 (1 H, br. t) 8,79 (1 H, s) 8,90 (2 H, br. s) 10,89 (1 H, s) 13,89 (1 H, s)	
120	 •HCl Vaaleanharmaita kiteitä	231 °C	DMSO-d6, 300 MHz 5,34 (2 H, s) 6,79 (1 H, d, J = 6,8 Hz) 6,96 (2 H, d, J = 6,9 Hz) 7,26 (2 H, d, J = 6,9 Hz) 7,50 - 7,71 (4 H, m) 7,93 - 8,00 (2 H, m) 8,35 (1 H, d, J = 6,8 Hz) 8,78 (1 H, s) 8,88 (2 H, br. s) 10,90 (1 H, s) 14,03 (1 H, s)	

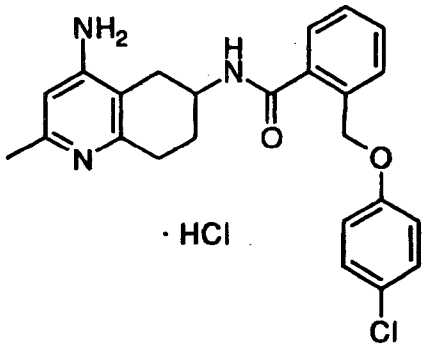
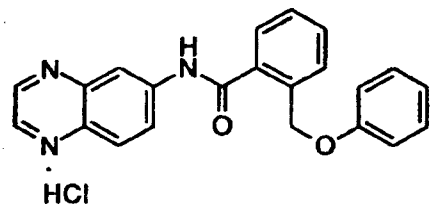
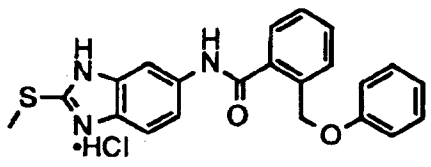
Taulukko 41

Koe nro	Rakennekaava/ominaisuus (liuotin)	sp.	1H NMR (δ) ppm	MS
121	 Vaaleankeltaisia kiteitä	276 °C	DMSO-d6, 300 MHz 2,60 (3 H, s) 3,26 (3 H, s) 4,39 (2 H, s) 6,57 (2 H, s) 5,34 (2 H, s) 6,61 (1 H, s) 6,92 (2 H, d, J = 8,5 Hz) 7,20 (2 H, d, J = 8,5 Hz) 7,47 - 7,70 (4 H, m) 7,95 (2 H, s) 8,61 (2 H, br. s) 8,75 (1 H, s)	FAB- 492 [M-H]- (100)
122	 Värittömiä kiteitä	116,0 ~ 117,0 °C	DMSO-d6 5,34 (2 H, s) 6,90 - 6,95 (3 H, m) 7,19 - 7,26 (3 H, m) 7,52 - 7,71 (5 H, m) 7,93 - 7,97 (2 H, m) 8,94 (1 H, s) 9,05 (1 H, br. s) 11,0 (1 H, s) 13,4 (1 H, br. s)	FAB- 405 [M-H+] (6)
123		283 °C	DMSO-d6, 300 MHz	

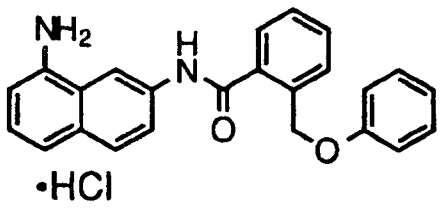
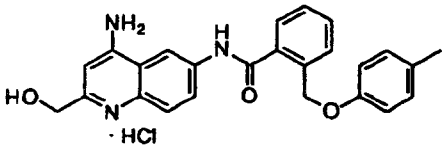
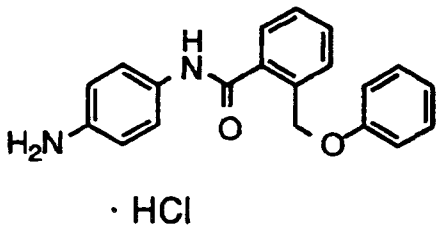
Taulukko 42

Koe nro	Rakennekaava/ominaisuus (liuotin)	sp.	1H NMR (δ) ppm	MS
124	 · HCl Värittömiä kiteitä	164,0 ~ 165,0 °C	DMSO-d6 2,21 (2 H, t, J = 7,3 Hz) 2,89 (2 H, t, J = 7,3 Hz) 3,18 (2 H, t, J = 7,3 Hz) 5,35 (2 H, s) 6,97 (2 H, d, J = 9,0 Hz) 7,27 (2 H, d, J = 9,0 Hz) 7,50 - 7,71 (4 H, m) 7,86 - 7,89 (2 H, m) 8,45 (2 H, br. s) 8,76 (1 H, s) 10,83 (1 H, s) 14,24 (1 H, br. s)	FAB- 479 [M-H+] (3)
125	 · HCl Värittömiä kiteitä	190,0 ~ 191,0 °C	DMSO-d6 5,31 (2 H, s) 6,87 - 6,93 (3 H, m) 7,09 (1 H, d, J = 9,2 Hz) 7,20 - 7,25 (2 H, m) 7,48 - 7,64 (4 H, m) 7,69 (1 H, d, J = 9,2 Hz) 7,94 (1 H, d, J = 9,2 Hz) 8,38 (1 H, d, J = 9,2 Hz) 8,41 (1 H, s) 10,78 (1 H, s) 14,11 (1 H, br. s)	
126	 Värittömiä kiteitä	172,0 ~ 173,0 °C	DMSO-d6, 300 MHz 2,88 (3 H, d, J = 4,8 Hz) 5,31 (2 H, s) 6,73 (1 H, d, J = 8,8 Hz) 6,88 - 6,96 (4 H, m) 7,21 - 7,27 (2 H, m) 7,46 - 7,56 (3 H, m) 7,62 - 7,68 (3 H, m) 7,78 (3 H, d, J = 8,8 Hz) 8,11 (1 H, d, J = 2,2 Hz) 10,42 (1 H, s)	FAB+ 384 [M+H+] (100)

Taulukko 43

Koe nro	Rakennekaava/ominaisuus (liuotin)	sp.	1H NMR (δ) ppm	MS
127	 Värittömiä kiteitä (AcOEt-Et2O)	153,0 ~ 155,0 °C	DMSO-d6, 300 MHz 1,68 – 2,09 (2 H, m) 2,39 (3 H, s) 2,31 – 2,56 (2 H, m) 2,73 – 2,98 (3 H, m) 4,21 – 4,34 (1 H, m) 5,25 (2 H, dd, J = 8,9 Hz, J = 12,5 Hz) 6,50 (1 H, s) 6,99 (2 H, d, J = 8,9 Hz) 7,33 (2 H, d, J = 8,9 Hz) 7,42 – 7,57 (4 H, m) 7,90 – 8,14 (2 H, m) 8,60 (1 H, d, J = 7,6 Hz) 13,10 (1 H, s)	FAB- 457 [M-H+] (58)
128			DMSO-d6, 300 MHz 5,34 (2 H, s) 6,85 – 6,94 (3 H, m) 7,18 – 7,25 (2 H, m) 7,50 – 7,61 (4 H, m) 8,06 (1 H, d, J = 8,7 Hz) 8,11 8,63 (1 H, J =1,8 Hz) 8,84 (1 H, d, J = 1,8 Hz) 8,91 (1 H, d, J = 1,8 Hz) 10,97 (1 H, s)	
129	 Värittömiä kiteitä	191 °C		

Taulukko 44

Koe nro	Rakennekaava/ominaisuus (liuotin)	sp.	1H NMR (δ) ppm	MS
130	 •HCl Värittömiä kiteitä	237 °C		
131	 · HCl	201 °C		
132	 · HCl Värittömiä kiteitä	241 °C		

Seuraavaksi selitetään esillä olevan keksinnön mukaisen yhdisteen analgeettisen vaikutuksen määrittämiseen soveltuvaa menetelmää.

In vitro -olosuhteissa tehtävää arviointia varten suoritettiin selektiivisyyden määrittämiseksi ORL-1-reseptoriin sitoutumista koskeva määritys ja μ-reseptoriin sitoutumista koskeva määritys. Määritys in vivo -olosuhteissa suoritettiin käyttäen tutkimusmenetelmänä analgeettisen vaikutuksen havaitsemiseksi pitkään tunnettua kuumalevytestiä ja hännän liikautustestiä, ja kosketusaistimuksen stimulointitesti tehtiin käyttäen allodynian määrittämiseen soveltuvaa allodyniamallia.

Kokeellinen esimerkki [1]: ORL-1-reseptoriin sitoutumista koskeva määritys

Solumembraanisuspensio, joka oli saatu humaani-ORL-1:tä ilmentävistä soluista, säädettiin Tris-puskurilla [50 mM Tris, 2 mM EDTA, 0,1 mM (p-amidinofenyyli)-metaanisulfonyylifluoridihydrokloridi (p-APMSF), 2 mg/ml BSA] siten, että membraaniproteiinin määräksi tuli noin 25 μg/ml (2,5 μg/kuoppa). Tämä yhdistettiin [^{3}H]-nosiseptiiniin (tämä oli laimennettu Tris-puskurilla 0,5 nM lopulliseen konsentraatioon) ja tutkittavaan yhdisteeseen (tämä oli laimennettu Tris-puskurilla 10 nM - 10 μM lopulliseen konsentraatioon) ja seosta inkuboitiin huoneen lämpötilassa 60 min. Membraani otettiin talteen G/F-B-suodattimelle (Packard, Unifilter 96 GF/B) solujen talteenottolaitetta käyttäen ja reaktio pysäytettiin. Suodatin pestiin ensin 3 kertaa, minkä jälkeen sitä kuivattiin 42 °C:ssa 1 h. Lisättiin tuikenestettä (Packard, microscint-20) ja määritettiin radioaktiivisuus (Packard, Top count A9912V).

Epäspesifinen sitoutuminen oli 1 μM nosiseptiinin läsnäollessa esiintyvä sitoutuminen, ja spesifiseksi sitoutumiseksi otettiin kokonaissitoutumisen ja epäspesifisen sitoutumisen välinen erotus. IC_{50} laskettiin spesifisen sitoutumisen inhiboitumisesta kullakin yhdisteen konsentraatiolla ja tutkittavan yhdisteen Ki-arvo laskettiin tämän arvon ja [^{3}H]-nosiseptiinin Kd-arvon perusteella.

Kokeellinen esimerkki [2] μ-reseptoriin sitoutumista koskeva määritys

Rotan isoaivojen membraanistandardinäyte (lopullinen konsentraatio 0,755 mg · proteiinia/ml), [^{3}H]-DAMGO (Try-D-Ala-Gly-NMe-Phe-Gly-oli) [tämä oli laimennettu Tris-puskurilla (50 mM Tris-HCl, 0,1 mM p-APMSF, 2 mg/ml BSA (pH = 7,4)) 1 nM lopulliseen konsentraatioon] ja tutkittava yhdiste (tämä oli laimennettu Tris-puskuriin 10 nM - 10 μM lopulliseen konsentraatioon) yhdistettiin keskenään, ja seosta inkuboitiin huoneen lämpötilassa 90 min. Membraani otettiin talteen G/F-B-suodattimelle (tämä oli sama kuin edellä) käyttäen solujen talteenottolaitetta ja

reaktio pysäytettiin. Suodatin pestiin ensin 3 kertaa, minkä jälkeen sitä kuivattiin 42 °C:ssa 1 h. Lisättiin tuikenestettä (tämä oli sama kuin edellä) ja määritettiin radioaktiivisuus (menetellen samoin kuin edellä).

Epäspesifinen sitoutuminen oli 10 µM naloksonin läsnäollessa esiintyvä sitoutuminen ja spesifiseksi sitoutumiseksi otettiin kokonaissitoutumisen ja epäspesifisen sitoutumisen erotus. IC_{50} laskettiin spesifisen sitoutumisen inhibitiosta kullakin yhdisteen konsentraatiolla ja tutkittavan yhdisteen Ki-arvo laskettiin tämän arvon ja [^{3}H]-DAMGO:n Kd-arvon perusteella.

Kokeellinen esimerkki [3] Kuumalevytesti

Hiiriä (CRJ, ICR, 4 viikon ikäisiä, koiraspuolisia) asetettiin kuumalle levylle (lämpötila 55,5 ± 0,5 °C) ja rekisteröitiin aika, johon mennessä hiiret hyppäsivät ylös ja yrittivät päästä pakoon. Hiiret ryhmiteltiin ajan ja ruumiinpainon mukaisesti siten, että ryhmiin saatiin yhtä suuri määrä jäseniä. Tutkittava yhdiste suspendoitiin 0,5-prosenttiseen metyyliselluloosa(MC)liuokseen ja sitä annettiin oraalisesti hiirille. 60 minuutin kuluttua hiiret asetettiin uudelleen kuumalle levylle ja rekisteröitiin aika, johon mennessä ne nuolivat takaraajaansa tai hyppäsivät ylös ja yrittivät päästä pakoon. Merkitsevä eroavuus ryhmästä, jolle oli annettu liuotinta, analysoitiin ANOVA:lla, minkä jälkeen käytettiin Dunnett'in kaksipuolista testiä.

Kokeellinen esimerkki [4] Hännän liikautustesti

Rottia (CRJ, SD, 7 tai 8 viikon ikäisiä, koiraspuolisia) säteilytettiin lämpösäteellä hännän tyven kohdalta alapuolelta ja määritettiin aika, johon mennessä rotat liikauttivat häntäänsä ja juoksivat pois, käyttäen analgeettisen vaikutuksen havaitsemiseen tarkoitettua hännän liikautuksen määrityslaitetta (laitteen valmistaja Ugo Basile). Ennen kuin tutkittava yhdiste annettiin, määritys toistettiin kolme kertaa ja rotat ryhmiteltiin ajan ja ruumiinpainon mukaisesti siten, että kuhunkin ryhmään saatiin yhtä suuri määrä jäseniä. Tutkittava yhdiste suspendoitiin 0,5-prosenttiseen MC-liuokseen ja niitä annettiin suun kautta rotille. Sama määritys toistettiin 30, 60, 90, 120 ja 180 minuuttia antamisesta. Merkitsevä eroavuus ryhmästä, jolle oli annettu liuotinta, analysoitiin ANOVA:lla, minkä jälkeen käytettiin Dunnett'in kaksipuolista testiä.

Kokeellinen esimerkki [5] Allodyniakoe

Hiirille (CRJ, ICR, 4 viikon ikäisiä, koiraspuolisia) annettiin intratekaalisesti nosiseptiinia (50 pg/5 µl) eläimiä nukuttamatta. 20 minuuttia antamisen jälkeen ja 5 mi-

nuutin välein hiiriä pyyhkäistiin kyljen alueelta häntään harjalla ja tarkasteltiin hiirten reaktiota. Määrityksessä noudatettiin arvosteluperusteita, jotka olivat 0; ei mitään muutosta, 1; juoksu pakoon tai parkaisu kosketusstimulaation tapahtuessa, ja 2; äänekäs parkaisu tai nopea juoksu pois kosketusstimulaation tapahtuessa. Tutkittava yhdiste suspendoitiin 0,5-prosenttiseen MC-liuoksiin ja sitä annettiin oraalisesti 60 minuuttia ennen nosiseptiinin antamista. Merkitsevä eroavuus kunkin annosteluryhmän arviointipisteiden välillä 20 minuutin kohdalla nosiseptiinin antamisesta siitä ryhmästä, jolle annettiin liuotinta, analysoitiin Mann-Whitnyn U-testillä. Kokeellisten esimerkkien [1] - [5] tulokset esitetään taulukoissa 45 - 47.

Taulukko 45

Esimerkin nro	Sitoutuminen ORL-1:een		Sitoutuminen μ:hyn		Allodynia P.T.A. (mg/kg)	Kuumalevy P.T.A. (mg/kg)
	IC_{50} (μM)	Ki (μM)	IC_{50} (μM)	Ki (μM)		
1	0,12	0,007	1,52	0,570	0,3	1
2	0,07	0,004	1,33	0,497	0,3	1
3	1,47	0,079	1,11	0,417	3	30
4	0,23	0,013	1,26	0,453	<1	<3
5	0,52	0,028	1,34	0,505	3	
7	0,06	0,003	0,96	0,346	0,3	3
8	0,94	0,050	0,49	0,183	3	
9	0,32	0,016	2,03	0,764	1	<3
10	1,02	0,053	0,86	0,324	3	
11	0,06	0,003	1,12	0,424	0,3	3
12	0,16	0,008	0,67	0,254	0,3	3
16	0,11	0,006	0,69	0,259	0,1	3
17	0,13	0,007	1,02	0,385	0,3	1

P.T.A.: pienin tehokas annos

Taulukko 46

Esimerkin nro	Sitoutuminen ORL-1:een		Sitoutuminen μ:hyn		Allodynia P.T.A. (mg/kg)	Kuumalevy P.T.A. (mg/kg)
	IC_{50} (μM)	Ki (μM)	IC_{50} (μM)	Ki (μM)		
18	0,09	0,004	1,04	0,393	0,3	
19	0,16	0,009	1,03	0,388	0,1	3
25	0,15	0,008	1,18	0,464	0,3<	
26	0,08	0,004	1,22	0,479	0,3	1
27	0,29	0,015	1,06	0,414	0,3	
29	0,16	0,009	1,05	0,414	0,3<	3
32	0,09	0,005	0,58	0,227	0,3<	-
33	0,09	0,005	1,44	0,565	0,3	
34	0,14	0,008	2,37	0,888	0,3	3
38	0,09	0,005	2,67	1,021	0,3<	
42	0,08	0,004	1,99	0,745	0,3	1
43	0,11	0,005	2,10	0,785	0,3	1
49	0,04	0,002	1,26	0,464	0,3	1

PTA: pienin tehokas annos

Taulukko 47

Esimerkin nro	Sitoutuminen ORL-1:een		Sitoutuminen μ:hyn		Allodynia P.T.A. (mg/kg)	Kuumalevy P.T.A. (mg/kg)
	IC_{50} (μM)	Ki (μM)	IC_{50} (μM)	Ki (μM)		
51	0,17	0,008	1,40	0,525		
61	1,22	0,063	5,35	2,012	3	
62	2,36	0,125	2,00	0,783	3<	
63	1,03	0,054	1,42	0,545	3<	
64	1,39	0,073	3,61	1,382	3<	
65	1,16	0,064			3<	
66	2,00	0,108			3<	
73	1,77	0,089			30	
84	2,52	0,129	1,11	0,419	<3	10<
89	0,13	0,006	1,46	0,548	0,3	1
90	0,11	0,005	1,18	0,442	-	3
93	0,12	0,007			0,3<	-

P.T.A: pienin tehokas annos

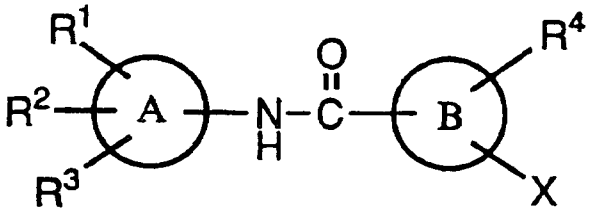
Keksinnön vaikutukset

Kuten edellä olevien tutkimustulosten perusteella on ilmeistä, esiintyy esillä olevan keksinnön mukaisella yhdisteellä voimakasta analgeettistä vaikutusta, mikä johtuu nosiseptiinin kohdistuvasta antagonistisesta vaikutuksesta, ja osalla tästä esiintyy valikoivaa vaikutusta ORL-1-reseptoreilla verrattuna opioidireseptoreihin (μ-, κ- ja δ-reseptorit), μ-reseptori mukaan luettuna.

Tästä syystä tämän keksinnön mukainen yhdiste voi muodostaa farmaseuttisen aineen, joka on tehokas kipua, erityisesti voimakasta kipua, kuten leikkauksen jälkeistä kipua ja muuta tätä vastaavaa kipua vastaan tai sellaista kipua vastaan, jonka aiheuttaa aistinhermon epänormaali tila, kuten hyperalgesia, allodynia ja jokin muu näitä vastaava epänormaali tila. Lisäksi koska esillä olevalla yhdisteellä esiintyy valikoivaa vaikutusta ORL-1-reseptoria kohtaan, se voi olla turvallinen farmaseuttinen aine, jolla ei esiinny huomattavia sivuvaikutuksia. Tämä patenttihakemus perustuu hakemukseen nro 100029/1998, joka on jätetty Japanissa, ja jonka sisältöön tässä viitataan.

Patenttivaatimukset

1. Nosiseptiiniantagonisti, joka sisältää vaikuttavana ainesosana amidijohdannaista, jolla on kaava [1]



[1]

jossa

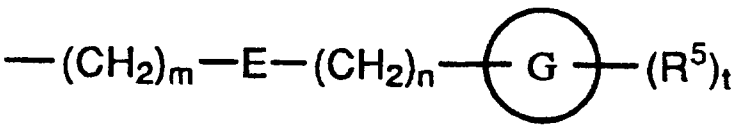
R^1 ja R^2 ovat samanlaiset tai toisistaan poikkeavat ja kumpikin on vetyatomi, mahdollisesti hydroksilla substituoitu alempialkyyli, amino, alempialkyyliamino tai di(alempi)alkyyliamino;

R^3 ja R^4 ovat samanlaiset tai toisistaan poikkeavat ja kumpikin on vetyatomi, halogeeniatomi tai alempialkyyli;

rengas A on aryyli tai heterosyklinen ryhmä;

rengas B on fenyyli, tienyyli, furyyli, pyrrolyyli, pyrrolidinyyli, oksatsolyyli tai sykloheksenyyli; ja

X on vetyatomi, halogeeniatomi, mahdollisesti alempialkoksilla substituoitu alempialkyyli, alempialkenyyli, amino, syano tai ryhmä, jolla on kaava



jossa E on yksinkertainen sidos, karbonyyli, sulfinyyli, -O-, -S-, -NHCO-, $-CH=CR^6-$, jossa R^6 on vetyatomi tai aryyli tai $-NR^7-$, jossa R^7 on vetyatomi, alempialkyyli tai alempialkoksikarbonyyli;

rengas G on aryyli, heterosyklinen ryhmä, sykloalkyyli tai kondensoitu aryyli;

R^5 on halogeeniatomi, hydroksi, alempialkyyli, joka on mahdollisesti substituoitu millä tahansa halogeeniatomin, hydroksin, alempialkanoyylioksin ja mahdollisesti

alempialkoksilla substituoidun alempialkoksin joukosta, alempialkoksilla mahdollisesti substituoitu alempialkoksi, amino, alempialkyyliamino, di(alempi)alkyyliamino, nitro, syano, alempialkanoyyli, alempialkanoyylioksi, karboksi, alempialkoksikarbonyyli, alempialkyylisulfonyyli tai fenyyli;

t on 0 tai alueelta 1 - 5 oleva kokonaisluku, joka esittää renkaan G sisältämien substituenttien lukumäärää, jossa silloin kun t on alueelta 2 - 5 oleva kokonaisluku, voivat kukin R^5 olla samanlaisia tai toisistaan poikkeavia;

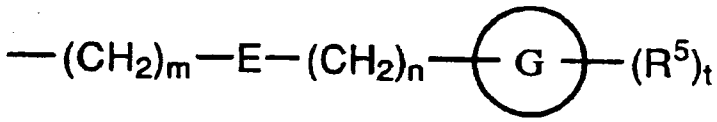
m on 0 tai alueelta 1 - 8 oleva kokonaisluku; ja

n on 0 tai alueelta 1 - 4 oleva kokonaisluku,

tai tämän farmaseuttisesti hyväksyttävää suolaa.

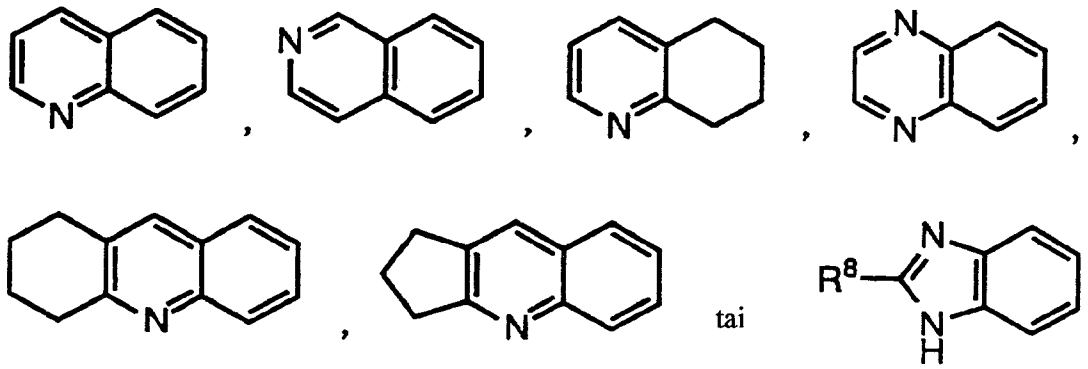
2. Nosiseptiiniantagonisti, joka sisältää vaikuttavana ainesosana patenttivaatimuksen 1 mukaista amidijohdannaista, **tunnettu** siitä, että rengas A on kinolyyli, tai tämän farmaseuttisesti hyväksyttävää suolaa.

3. Nosiseptiiniantagonisti, joka sisältää vaikuttavana ainesosana patenttivaatimuksen 1 mukaista amidijohdannaista, **tunnettu** siitä, että rengas B on fenyyli ja X on ryhmä, jolla on kaava



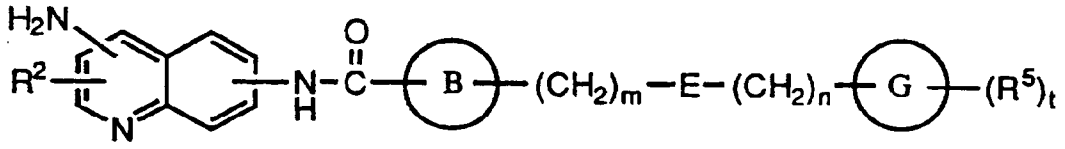
jossa E, rengas G, R^5, t, m ja n ovat patenttivaatimuksessa 1 esitetyn määritelmän mukaiset, tai tämän farmaseuttisesti hyväksyttävää suolaa.

4. Nosiseptiiniantagonisti, joka sisältää vaikuttavana ainesosana patenttivaatimuksen 3 mukaista amidijohdannaista, **tunnettu** siitä, että rengas A on



jossa R^8 on alempialkyylitio, tai tämän farmaseuttisesti hyväksyttävää suolaa.

5. Amidijohdannainen, jolla on kaava [1']

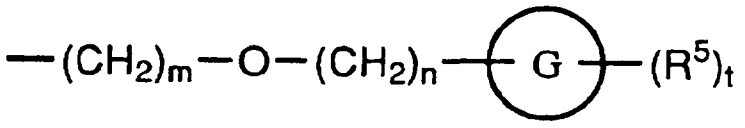


[1']

jossa R^2, rengas B, E, rengas G, R^5, t, m ja n ovat patenttivaatimuksessa 1 esitetyn määritelmän mukaiset, tai tämän farmaseuttisesti hyväksyttävä suola.

6. Patenttivaatimuksen 5 mukainen amidijohdannainen, **tunnettu** siitä, että rengas B on fenyyli ja R^2 on alempialkyyli, tai tämän farmaseuttisesti hyväksyttävä suola.

7. Patenttivaatimuksen 6 mukainen amidijohdannainen, **tunnettu** siitä, että kinoliinirunko on substituoitu 4-asemasta aminolla, R^2 on kinoliinirungon 2-asemassa substituenttina oleva metyyli, E on -O- ja fenyylistä muodostuva rengas B on substituoitu 2-asemasta substituentilla, jolla on kaava



jossa rengas G, R^5, t, m ja n ovat patenttivaatimuksessa 1 esitetyn kuvauksen mukaiset, tai tämän farmaseuttisesti hyväksyttävä suola.

8. Patenttivaatimuksen 7 mukainen amidijohdannainen tai tämän farmaseuttisesti hyväksyttävä suola, **tunnettu** siitä, että se on valittu ryhmästä, joka koostuu

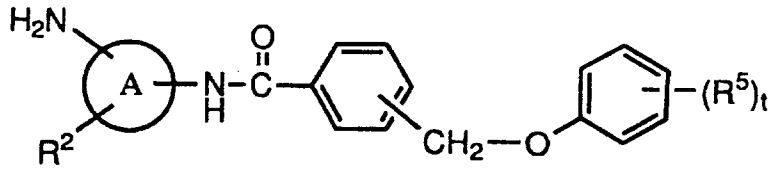
N-(4-amino-2-metyyli-6-kinolyyli)-2-[(4-etyylifenoksi)metyyli]bentsamidihydrokloridista,
N-(4-amino-2-metyyli-6-kinolyyli)-2-[(2,4-dikloorifenoksi)metyyli]bentsamidihydrokloridista,
N-(4-amino-2-metyyli-6-kinolyyli)-2-(fenoksimetyyli)bentsamidihydrokloridista,
N-(4-amino-2-metyyli-6-kinolyyli)-2-[(4-metoksifenoksi)metyyli]bentsamidihydrokloridista,
N-(4-amino-2-metyyli-6-kinolyyli)-2-[(3,5-dimetyylifenoksi)metyyli]bentsamidi-

hydrokloridista,
N-(4-amino-2-metyyli-6-kinolyyli)-2-[(3,4-dimetoksifenoksi)metyyli]bentsamidihydrokloridista,
N-(4-amino-2-metyyli-6-kinolyyli)-2-[(4-nitrofenoksi)metyyli]bentsamidista,
N-(4-amino-2-metyyli-6-kinolyyli)-2-[(2,3-dimetoksifenoksi)metyyli]bentsamidihydrokloridista,
N-(4-amino-2-metyyli-6-kinolyyli)-2-[(3-metyylifenoksi)metyyli]bentsamidista,
N-(4-amino-2-metyyli-6-kinolyyli)-2-[(3,5-dimetoksifenoksi)metyyli]bentsamidihydrokloridista,
N-(4-amino-2-metyyli-6-kinolyyli)-2-[(4-kloorifenoksi)metyyli]bentsamidihydrokloridista,
N-(4-amino-2-metyyli-6-kinolyyli)-2-[(4-asetyylifenoksi)metyyli]bentsamidihydrokloridista,
N-(4-amino-2-metyyli-6-kinolyyli)-2-[(4-hydroksifenoksi)metyyli]bentsamidihydrokloridista,
N-(4-amino-2-metyyli-6-kinolyyli)-2-[(4-metoksimetoksifenoksi)metyyli]bentsamidihydrokloridista,
N-(4-amino-2-metyyli-6-kinolyyli)-2-[(3-metoksifenoksi)metyyli]bentsamidihydrokloridista,
N-(4-amino-2-metyyli-6-kinolyyli)-2-[(4-syanofenoksi)metyyli]bentsamidihydrokloridista,
N-(4-amino-2-metyyli-6-kinolyyli)-2-[(4-metyylifenoksi)metyyli]bentsamidihydrokloridista,
N-(4-amino-2-metyyli-6-kinolyyli)-2-[(4-trifluorimetyylifenoksi)metyyli]bentsamidihydrokloridista,
N-(4-amino-2-metyyli-6-kinolyyli)-2-[(3-nitrofenoksi)metyyli]bentsamidihydrokloridista,
N-(4-amino-2-metyyli-6-kinolyyli)-2-[(2-nitrofenoksi)metyyli]bentsamidihydrokloridista,
N-(4-amino-2-metyyli-6-kinolyyli)-2-[(4-asetoksifenoksi)metyyli]bentsamidihydrokloridista,
N-(4-amino-2-metyyli-6-kinolyyli)-2-[(2-metoksifenoksi)metyyli]bentsamidihydrokloridista,
N-(4-amino-2-metyyli-6-kinolyyli)-2-[(4-aminofenoksi)metyyli]bentsamididihydrokloridista,
N-(4-amino-2-metyyli-6-kinolyyli)-2-[(3-kloorifenoksi)metyyli]bentsamidihydrokloridista,
N-(4-amino-2-metyyli-6-kinolyyli)-2-[(4-fluorifenoksi)metyyli]bentsamidihydro-

kloridista,
N-(4-amino-2-metyyli-6-kinolyyli)-2-[(3,4-dikloorifenoksi)metyyli]bentsamidihydrokloridista,
N-(4-amino-2-metyyli-6-kinolyyli)-2-[(2-kloorifenoksi)metyyli]bentsamidihydrokloridista,
N-(4-amino-2-metyyli-6-kinolyyli)-2-[(4-dimetyyliaminofenoksi)metyyli]bentsamididihydrokloridista,
N-(4-amino-2-metyyli-6-kinolyyli)-2-[(4-tert-butyylifenoksi)metyyli]bentsamidihydrokloridista,
N-(4-amino-2-metyyli-6-kinolyyli)-2-(4-bifenylyylioksimetyyli)bentsamidihydrokloridista,
N-(4-amino-2-metyyli-6-kinolyyli)-2-[(4-isopropyylifenoksi)metyyli]bentsamidihydrokloridista,
N-(4-amino-2-metyyli-6-kinolyyli)-2-[(4-nitrofenoksi)metyyli]bentsamidihydrokloridista,
N-(4-amino-2-metyyli-6-kinolyyli)-2-[(4-bromifenoksi)metyyli]bentsamidihydrokloridista,
N-(4-amino-2-metyyli-6-kinolyyli)-2-[(4-propyylifenoksi)metyyli]bentsamidihydrokloridista,
N-(4-amino-2-metyyli-6-kinolyyli)-2-[(3-fluorifenoksi)metyyli]bentsamidihydrokloridista,
N-(4-amino-2-metyyli-6-kinolyyli)-2-[(3-trifluorimetyylifenoksi)metyyli]bentsamidihydrokloridista,
metyyli-4-[2-{N-(4-amino-2-metyyli-6-kinolyyli)karbamoyyli}bentsyylioksi]bentsoaattihydrokloridista,
N-(4-amino-2-metyyli-6-kinolyyli)-2-[(4-jodifenoksi)metyyli]bentsamidista,
N-(4-amino-2-metyyli-6-kinolyyli)-2-(3-pyridyylioksimetyyli)bentsamidihydrokloridista,
4-[2-{(4-amino-2-metyyli-6-kinolyyli)karbamoyyli}bentsyylioksi]bentsoaattihydrokloridista,
N-(4-amino-2-metyyli-6-kinolyyli)-2-[(3-syanofenoksi)metyyli]bentsamidihydrokloridista,
N-(4-amino-2-metyyli-6-kinolyyli)-2-[(4-mesyylifenoksi)metyyli]bentsamidihydrokloridista,
N-(4-amino-2-metyyli-6-kinolyyli)-2-[(2-kloori-4-etyylifenoksi)metyyli]bentsamidihydrokloridista,
N-(4-amino-2-metyyli-6-kinolyyli)-2-[(4-kloori-3-metyylifenoksi)metyyli]bentsamidihydrokloridista,

N-(4-amino-2-metyyli-6-kinolyyli)-2-[(2-kloori-4-metyylifenoksi)metyyli]bentsamidihydrokloridista,
N-(4-amino-2-metyyli-6-kinolyyli)-2-[(4-etyylifenoksi)metyyli]bentsamidista,
N-(4-amino-2-metyyli-6-kinolyyli)-2-[(4-kloori-3-metyylifenoksi)metyyli]bentsamidista,
4-[2-{(4-amino-2-metyyli-6-kinolyyli)karbamoyyli}bentsyylioksi]bentsyyliasetaattihydrokloridista,
N-(4-amino-2-metyyli-6-kinolyyli)-2-[(4-hydroksimetyylifenoksi)metyyli]bentsamidihydrokloridista ja
N-(4-amino-2-metyyli-6-kinolyyli)-2-[(4-etyylifenoksi)metyyli]bentsamidihydrokloridimonohydraatista.

9. Amidijohdannainen, jolla on kaava [1"]



[1"]

jossa rengas A, R^2, R^5 ja t ovat patenttivaatimuksessa 1 esitetyn määritelmän mukaiset, tai tämän farmaseuttisesti hyväksyttävä suola.

10. Farmaseuttinen koostumus, joka käsittää minkä tahansa patenttivaatimuksista 5 - 9 mukaista amidijohdannaista tai tämän farmaseuttisesti hyväksyttävää suolaa ja farmaseuttisesti hyväksyttävää kantaja-ainetta.

11. Nosiseptiiniantagonisti, joka sisältää vaikuttavana ainesosana minkä tahansa patenttivaatimuksista 5 - 9 mukaista amidijohdannaista tai tämän farmaseuttisesti hyväksyttävää suolaa.

12. Kipulääke, joka sisältää vaikuttavana ainesosana minkä tahansa patenttivaatimuksista 5 - 9 mukaista amidijohdannaista tai tämän farmaseuttisesti hyväksyttävää suolaa.

13. Menetelmä nosiseptiiniin kohdistuvan antagonistisen vaikutuksen ilmentämiseksi, joka menetelmä käsittää sen, että annetaan minkä tahansa patenttivaatimuksista 1 - 9 mukaista amidijohdannaista tai tämän farmaseuttisesti hyväksyttävää suolaa.

14. Menetelmä kivun hoitamiseksi, joka menetelmä käsittää sen, että annetaan minkä tahansa patenttivaatimuksista 1 - 9 mukaista amidijohdannaista tai tämän farmaseuttisesti hyväksyttävää suolaa.

15. Minkä tahansa patenttivaatimuksista 1 - 9 mukaisen amidijohdannaisen tai tämän farmaseuttisesti hyväksyttävän suolan käyttö nosiseptiiniantagonistin valmistamiseen.

16. Minkä tahansa patenttivaatimuksista 1 – 9 mukaisen amidijohdannaisen tai tämän farmaseuttisesti hyväksyttävän suolan käyttö kipulääkkeen valmistamiseen.

17. Farmaseuttinen koostumus nosiseptiinin suhteen antagonistisen vaikutuksen tuottamiseksi, joka koostumus käsittää minkä tahansa patenttivaatimuksista 1 - 9 mukaista amidijohdannaista tai tämän farmaseuttisesti hyväksyttävää suolaa ja farmaseuttisesti hyväksyttävää kantaja-ainetta.

18. Kaupallinen pakkaus, joka käsittää patenttivaatimuksen 17 mukaista farmaseuttista koostumusta ja tähän liittyvän kirjallisen materiaalin, ja kirjallisessa materiaalissa mainitaan, että farmaseuttista koostumusta voidaan tai voitaisiin käyttää tuottamaan nosiseptiinin suhteen antagonistinen vaikutus.

19. Kivun lievittämiskäyttöön tarkoitettu farmaseuttinen koostumus, joka käsittää minkä tahansa patenttivaatimuksista 1 - 9 mukaista amidijohdannaista tai tämän farmaseuttisesti hyväksyttävää suolaa ja farmaseuttisesti hyväksyttävää kantaja-ainetta.

20. Kaupallinen pakkaus, joka käsittää patenttivaatimuksen 19 mukaista farmaseuttista koostumusta ja tähän liittyvän kirjallisen materiaalin, ja kirjallisessa materiaalissa mainitaan, että farmaseuttista koostumusta voidaan tai voitaisiin käyttää kivun lievittämiseen.