

(19)



SUOMI - FINLAND

(FI)

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

(10) **FI 923645 A7**

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

(21) Patentihakemus - Patentansökan - Patent application **923645**

(51) Kansainvälinen patenttiluokitus - Internationell patentklassifikation -
International patent classification
**C07C233/23
C07C233/17
C07C235/14
C07C235/40
C07C255/19
C07C271/24
C07C311/07
C07C327/32
C07D213/81
C07D295/185**

(22) Tekemispäivä - Ingivningsdag - Filing date **14.02.1991**

(23) Saapumispäivä - Ankomstdag - Reception date **14.08.1992**

(41) Tullut julkiseksi - Blivit offentlig - Available to the public **14.08.1992**

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

(86) Kansainvälinen hakemus - **14.02.1991 PCT/EP1991/000290**
Internationell ansökan - International
application

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

16.02.1990 DE 4004841

(71) Hakija - Sökande - Applicant

1 • Roche Diagnostics GmbH, Sandhofer Strasse 116, 68298 Mannheim, SAKSA, (DE)

(72) Keksijä - Uppfinnare - Inventor

1 • Michel, Helmut, Germany, SAKSA, (DE)

2 • Bartsch, Wolfgang, BRD, SAKSA, (DE)

(74) Asiamies - Ombud - Agent

Berggren Oy Ab, Antinkatu 3 C, 00100 Helsinki

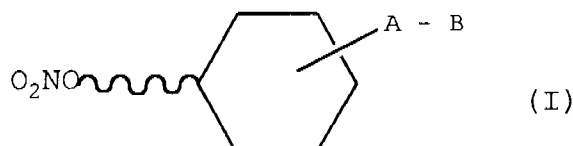
(54) Keksinnön nimitys - Uppfinningens benämning - Title of the invention

Typpihappoestereitä sykloheksanolijohdannaisista

Salpetersyrastrar från cyklohexanolderivater

Menetelmä, jolla saadaan typpihappestereitä sykloheksanolijohdannaisista

5 Esillä oleva keksintö koskee menetelmää uusien, kaavan I



10 mukaisista sykloheksanolijohdannaisista saatavien typpihappestereiden valmistamiseksi, jossa kaavassa I

A tarkoittaa valenssiviiva tai C_1-C_6 -alkyleeniketjua ja

B ryhmää $-NR^1-CO-Z$, $-NR^1-SO_2-Z$ tai $-CO-NR^2-Z$, jolloin

R^1 tarkoittaa vetyä tai C_1-C_6 -alkyyli ryhmää,

15 R^2 tarkoittaa vetyä, hydroksi-, hydroksi- C_1-C_6 -alkyyli-, C_2-C_6 -alkenyyl- tai C_2-C_6 -alkinyyliryhmää ja

20 Z tarkoittaa vetyä, C_1-C_6 -alkyyli-, C_2-C_6 -alkenyyl- tai C_2-C_6 -alkinyyliryhmää, jotka voivat olla substituoituja yksi- tai monikertaisesti hydroksi-, C_1-C_6 -alkyylikarbonyylioksi-, C_1-C_6 -alkoksi-, halogeeni-, syaani-,
25 karboksi-, C_1-C_6 -alkoksikarbonyyli-, $-CO-NR^3R^4$, merkapt-, C_1-C_6 -alkyyli merkapt- tai C_1-C_6 -alkyylikarbonyli merkaptoryhmällä, tai Z edustaa C_3-C_6 -sykloalkyyli ryhmää tai pyridiini-, N-oksipyridiini- tai pyrrolidinonirengasta, tai Z muodostaa yhdessä R^2 :n ja typpiatomin kanssa, johon Z ja R^2 ovat sidotut, heterosyklisen renkaan, joka voi lisäksi sisältää happiatomin, ja

30 R^3 ja R^4 voivat olla samanlaiset tai erilaiset ja voivat kulloinkin toisistaan riippumatta olla vety tai C_1-C_6 -alkyyli ryhmä,

ja menetelmää näiden yhdisteiden optisesti aktiivisten muotojen ja fysiologisesti siedettävien suolojen sekä lääkeaineiden valmistamiseksi.

Varhaisemmista eurooppalaisista patenttihakemuksista EP-A-0 367 019 ja EP-A-0 366 004 tunnetaan vastaavia nitroksitoiminnan omaavia yhdisteitä. EP-A-0 367 019 kuvaa mm. nitroksisykloheksyyliamiinin, jossa on päätyasemassa oleva aminoryhmä. Julkaisussa EP-A-0 366 004 on osoitettu nitroksiyhdisteitä, joissa nitroksiryhmä on sidottu ryhmällä -A-B pyrrolidiini- tai piperidiinirenkaaseen. Julkaisussa EP-A-0 359 335 kuvataan edelleen lääkkeitä, jotka sisältävät tehoaineena nitraattiesteri johdannaisia sydän- ja verenkierroelinsairauksien hoitoon. Siinä osoitetaan esimerkiksi 35-40 sykloheksanolidinitraattia, jotka on substituoitu sykloheksaanirenkaan 2-, 3- ja 4-asemaan, esim. sykloheksanolinitraatti, jonka 2-asemassa on hydroksiryhmä.

Keksinnön mukaiset yleisen kaavan I yhdisteet omaavat arvokkaita farmakologisia ominaisuuksia. Ne saavat aikaan pienenemisen sydämen hapentarpeeseen, veren virtauksen suurenemisen ja verenpaineen alenemisen. Yllättäen havaittiin, että vaaditut yhdisteet omaavat erittäin pitkäkehoisen nitraattimaisen vaikutuksen. Siksi ne sopivat profylaksiaan ja/tai sydän- ja verenkierrosairauksien, kuten esim. angina pectoriksen hoitoon.

Ryhmä A-B voi olla sidottu sykloheksyyliarenkaan 2-, 3 tai 4-asemaan, jolloin erityisen edullisia ovat 3- ja 4-asema. Ryhmä A-B voi olla nitroksiryhmän suhteen cis- tai trans-asemassa, jolloin transasema on ensisijainen.

Aiemmin mainittujen ryhmien "alkyyli-", "alkenylyli-" tai "alkinylyli"-osat, kuten esim. alkyyli-, alkoksi- tai alkyylikarboxyyliryhmät voivat kaikissa tapauksissa olla suoraa tai haaroittuneita ja sisältää 1-6 tai 2-6 hiiliatomia, parhaiten 1-4 tai 2-4 hiiliatomia. Suoraketjuisia alkyyliosia ovat esimerkiksi metyyli-, etyyli-, n-propyyli-, n-butylyli- tai n-pentyyliradikaalit. Haaroittunut-

ketjuisia alkyyliosia ovat esimerkiksi ryhmät $-\text{CH}(\text{CH}_3)-$, $-\text{C}(\text{CH}_3)_2-$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)-\text{CH}_2-$, $-\text{C}(\text{CH}_3)-\text{CH}_2-$, tai $-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{CH}_3)-\text{CH}_2-$. "Alkenyyli"-osat ovat ennen kaikkea suoraketjuisia radikaaleja, kuten esim. vinyyli-, 1-propenyli- tai 2-propenyyliryhmiä. "Alkinyyli"-osat ovat suoraketjuisia tai haaroittuneita, esimerkiksi propargyyli- tai 2-metyyli-3-butynyyliryhmiä.

Kaavassa I voi A merkitä valenssiviivaa tai suoraketjuista tai haaroittunutta C_1 - C_6 -alkyleeniryhmää, jolloin ensisijaisia ovat metyleeni-, etyleeni-, metyyli- ja dimetyylimetyleeniryhmät.

R^1 voi tarkoittaa C_1 - C_6 -alkyyliryhmää, esimerkiksi metyyli-, etyyli-, n-propyyli- ja isopropyyliryhmää.

R^2 voi merkitä vetyä tai hydroksiryhmää. Jos R^2 tarkoittaa suoraketjuista tai haaroittunutta 1-6 hiiliatomista alkyyli- tai hydroksialkyyliryhmää, niin kyseeseen tulee metyyli-, etyyli-, n-propyyli-, isopropyli-, n-butyli-, isobutyli-, n-pentyli-, isopentyli-, n-heksyyli- ja isohexyyli-ryhmä. R^2 voi merkitä myös suoraketjuista tai haaroittunutta C_2 - C_6 -alkenyli- tai alkinyyliryhmää. Ensisijaisia ovat vinyyli-, allyyli-, 2-metyyliallyyli- ja 2-metyyli-3-butynyyliryhmä. Siinä tapauksessa, että R^2 muodostaa yhdessä Z:n kanssa renkaan, joka voi mahdollisesti olla happiatomin katkaisema, tulee kyseeseen morfoliini-rengas.

Z voi merkitä vetyä, suoraketjuista tai haaroittunutta C_1 - C_6 -alkyyliryhmää tai suoraketjuista tai haaroittunutta C_2 - C_6 -alkenyli- tai alkinyyliryhmää. Nämä ryhmät voivat olla yksin-, kaksin- tai kolminkertaisesti substituoituja, jolloin substituentit voivat olla samoja tai erilaisia. Alkyli-, alkenyyli- tai alkinyyliryhmät, jotka on substituoitu parhaiten yksin- tai kaksinkertaisesti, ovat erityi-

sesti tällaisia ryhmiä, joissa on jopa 5 hiiliatomia, kuten esim. metyyli-, etyyli-, n-propyyli-, i-propyyli-, 2-metyyli-2-propyyli-, t-butyli-, vinyyli-, propargyyli- tai 2-metyyli-3-butyyliryhmät. Z:n määrittämisessä mainitut näiden ryhmien substituentit voivat olla missä tahansa halutussa C-atomissa. Ensisijaisia Z:n radikaaleja ovat

-CH₂-, -CH(CH₃)-, -C(CH₃)₂-, -CH₂-CH₂-, -CH(CH₃)-CH₂-, -C(-CH₃)₂-CH₂-, -CH₂-CH₂-CH₂-, -CH₂-CH(CH₃)-CH₂- ja -CH=C-H-. Näiden radikaalien substituentteiksi tulevat ky-

seeseen erityisesti seuraavat: Halogeeniatomi, kuten esim. kloori- tai bromiatomi, karboksi-, R³R⁴N-CO-, C₁-C₆-alkoksi-, kuten metoksi- tai etoksi-; C₁-C₆-alkyylikarbonyylioksi-, kuten metyylikarbonyylioksi-; hydroksi-; syano- tai C₁-C₆-alkyylikarbonyylimerkaptoryhmä, jolloin R³ ja R⁴

voivat olla samoja tai erilaisia ja kuvata vetyatomia tai C₁-C₆-alkyyli-ryhmää. Ensisijaiset kaksi substituenttia sisältävät radikaalit ovat C₁-C₆-alkyyli-ryhmiä, erityisesti -C(CH₃)(CH₂-)(CH₂-)-radikaaleja, jolloin substituentteina tulevat kyseeseen parhaiten hydroksi- tai alkyylikarbonyylioksi-ryhmät. Esimerkinomaisesti mainittakoon ryhmät -C(CH₃)(CH₂OH)₂ ja -C(CH₃)(CH₂-O-CO-CH₃)₂.

Z on parhaiten metyyli-, etyyli-, n-propyyli-, isopropyyli-, n-butyli-, tert.butyli-, vinyyli-, allyyli-, 2-metyyliallyyli-, hydroksimetyyli-, asetoksimetyyli-, metoksimetyyli-, etoksimetyyli-, isopropoksimetyyli-, bromimetyyli, kloorimetyyli- tai syaanimetyyliryhmä, sekä 1-(hydroksi)etyyli-, 1-(asetoksi)etyyli-, 1-(metoksi)etyyli-, 1-(etoksi)etyyli-, 1-(isopropoksi)etyyli-, merkaptometyyli-, metyyli-merkaptometyyli-, asetyyli-merkaptometyyli-, 1-merkaptometyyli-, 1-(metyyli-merkaptometyyli)-, 1-(asetyyli-merkaptometyyli)-, 2-merkaptometyyli-, 2-(metyyli-merkaptometyyli)-, 2-(asetyyli-merkaptometyyli)-, 1-etoksi-karbonyyli-2-merkaptometyyli-, 1-etoksi-karbonyyli-3-merkaptopropyyli-, 1-etoksi-karbonyyli-3-metyyli-merkaptopropyyli-, 1-etoksi-karbonyyli-3-asetyyli-merkaptopropyyli-ryhmä,

sekä 2-(hydroksi)etyyli-, 3-(hydroksi)propyyli- tai 1,1-dimetyyli-2-hydroksietyyli-ryhmä.

Edelleen tulevat Z:n suhteen kyseeseen hydroksikarbonyyli-metyyli-, 1-(hydroksikarbonyyli)etyyli-, 2-(hydroksikarbonyyli)etyyli-, 3-(hydroksikarbonyyli)propyyli-, 2-(hydroksikarbonyyli)propyyli-, 2-(hydroksikarbonyyli)vinyyli-, metoksikarbonyylimetyylietoksikarbonyylimetyyli-, 1-(metoksikarbonyyli)etyyli-, 1-(etoksikarbonyyli)etyyli-, 2-(metoksikarbonyyli)etyyli-, 2-(etoksikarbonyyli)etyyli-, 3-(metoksikarbonyyli)propyyli-, 3-(etoksikarbonyyli)propyyli-, 2-(metoksikarbonyyli)propyyli-, 2-(etoksikarbonyyli)propyyli-, 2-(metoksikarbonyyli)vinyyli-, 2-(etoksikarbonyyli)vinyyli-, aminokarbonyylimetyyli-, 1-(aminokarbonyyli)etyyli-, 2-(aminokarbonyyli)etyyli-, 2-(aminokarbonyyli)propyyli-, 3-(aminokarbonyyli)propyyli-, 2-(aminokarbonyyli)vinyyli-, metyyliaminokarbonyylimetyyli-, 1-(metyyliaminokarbonyyli)etyyli-, 2-(metyyliaminokarbonyyli)etyyli-, 2-(metyyliaminokarbonyyli)propyyli-, 3-(metyyliaminokarbonyyli)propyyli-, 2-(metyyliaminokarbonyyli)vinyyli-, dimetyyliaminokarbonyylimetyyli-, 1-(dimetyyliaminokarbonyyli)etyyli-, 2-(dimetyyliaminokarbonyyli)etyyli-, 2-(dimetyyliaminokarbonyyli)propyyli-, 3-(dimetyyliaminokarbonyyli)propyyli- ja 2-(dimetyyliaminokarbonyyli)vinyyli-ryhmät.

Siinä tapauksessa, että Z kuvaa merkpto-, C₁-C₆-alkyyli-merkpto- tai C₁-C₆-alkyylikarbonyylimerkptosubstituoitua C₁-C₆-alkyyli- tai C₁-C₆-alkenyyliryhmää, voivat ne lisäksi olla substituoituja amino-, C₁-C₃-alkyyliamino- tai C₁-C₃-alkyylikarbonyliaminoryhmällä. Tässä mielessä ovat ensisijaisia 1-amino-2-merkptoetyyli-, 1-amino-2-metyyli-merkptoetyyli-, 1-amino-2-asetyylimerkptoetyyli-, 1-metyyliamino-2-merkptoetyyli-, 1-metyyliamino-2-metyylimerkptoetyyli-, 1-metyyliamino-2-asetyylimerkptoetyyli-, 1-asetyyliamino-2-merkptoetyyli-, 1-asetyyliaminometyyli-merkptoetyyli-, 1-asetyyliamino-2-asetyylimerkptoetyyli-

li-, 1-amino-2-merkaptopropyyli-, 2-amino-3-merkaptopropyyli-, 1-amino-3-metyylimerkaptopropyyli-, 1-amino-3-asetyylimerkaptopropyyli-, 1-metyyliamino-3-merkaptopropyyli-, 1-metyyliamino-3-metyylimerkaptopropyyli-,
 5 1-metyyliamino-3-asetyylimerkaptopropyyli-, 1-asetyyliamino-3-merkaptopropyyli-, 1-asetyyliamino-3-metyylimerkaptopropyyli- ja 1-asetyyliamino-3-merkaptopropyyli-ryhmät.

Siinä tapauksessa, että Z kuvaa C₃-C₆-sykloalkyyli-
 10 radikaalia, käsitetään sillä syklopropyyli-, syklobutyyli-, syklopentyyli- tai sykloheksyyli-
 radikaalia.

Jos Z merkitsee pyridyyli-
 15 radikaalia tai sen N-oksidia, voi liitoskohta olla 2-, 3- tai 4-asemassa.

Kaavassa I tulevat ensisijaisesti kyseeseen A:n ja B:n seuraavat merkitykset:

- A tarkoittaa valenssiviivaa tai C₁-C₃-alkenyyliryhmää, erityisesti -CH₂-ryhmää.
- B tarkoittaa ryhmiä -NR¹-CO-Z, -NR¹-SO₂-Z tai -CO-NR²-Z, jolloin
- R¹ kuvaa vetyatomia tai C₁-C₃-alkyyli-
 20 ryhmää, erityisesti metyyli- tai etyyli-
 ryhmää, ja
- R² kuvaa vetyatomia, hydroksi-, hydroksi-C₁-C₃-alkyyli-
 25 tai C₁-C₃-alkyyli-
 ryhmää, erityisesti metyyli- tai etyyli-
 ryhmää, tai R² ja Z muodostavat yhdessä morfoliini-
 ryhmän. R³ ja R⁴ kuvaavat toisistaan riippumatta vety-
 atomia tai C₁-C₃-alkyyli-
 30 ryhmää, erityisesti metyyli-
 ryhmää,
- Z on vetyatomi, C₁-C₆-alkyyli-
 ryhmä, kuten esim. metyyli-,
 etyyli-, tert. butyyli- tai n-pentyyli-
 35 ryhmä; C₂-C₆-alkenyyliryhmä, kuten esim. vinyyliryhmä; tai C₂-C₆-alkinyyliryhmä, kuten esim. -C(CH₃)₂-C=CH, jolloin alkyyli- ja alkenyyli-
 ryhmät voivat olla kerran substituoitu-
 ja halogeeniatomilla, kuten kloori- tai bromiatomilla;
 karboksi-, karboksiamido-, C₁-C₃-alkoksi-, C₁-C₃-al-

kyylikarbonyylioksi-, hydroksi- tai syaaniryhmä; kuten
 esim. ryhmät $-\text{CH}_2\text{Cl}$, $-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{-Br}$, $-\text{CH}_2\text{-COOH}$,
 $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{-COOH}$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{COOH}$, $-\text{CH}=\text{CH}\text{-COOH}$, $-\text{CH}_2\text{-CONH}_2$,
 $-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{-CONH}_2$, $-\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-CONH}_2$, $-\text{CH}=\text{CH}\text{-CONH}_2$,
 5 $-\text{CH}_2\text{-CO-N}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-CON}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{CH}_2\text{-OCH}_3$,
 $-\text{CH}_2\text{-O-COCH}_3$, $-\text{CH}(\text{CH}_2)\text{-O-COCH}_3$, $-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{-CH}_2\text{-O-COCH}_3$,
 CH_2OH , $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$, $-\text{CHOH-CH}_3$,
 $-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{-CH}_2\text{OH}$, $-\text{CH}_2\text{-CH}(\text{CH}_3)\text{-CH}_2\text{OH}$, tai alkyyli- ja
 alkenyyli-ryhmät voivat olla kaksi kertaa substituoituja
 10 hydroksi- tai $\text{C}_1\text{-C}_3$ -alkyylikarbonyyliryhmillä, kuten
 esim. $-\text{C}(\text{CH}_3)(\text{CH}_2\text{OH})_2$ tai $-\text{CH}(\text{CH}_3)(\text{CH}_2\text{-O-COCH}_3)_2$. Z
 tarkoittaa edelleen 3- tai 4-pyridyyliryhmää tai
 N-oksi- pyridyyliryhmää tai pyrrolidiinirengasta. Siinä
 tapauksessa, että B tarkoittaa $-\text{NR}^2\text{-CO-Z-ryhmää}$, on Z
 15 parhaiten $\text{C}_1\text{-C}_3$ -alkoksiryhmä, kuten esim. etoksiryhmä.

Edelleen tulevat kyseeseen kaavan I sellaiset sykloheksa-
 nolinitraatit, joissa

A merkitsee valenssiviivaa tai $\text{C}_1\text{-C}_6$ -alkyleeniketjua ja
 20 B ryhmiä $-\text{NR}^1\text{-CO-Z}$ tai $-\text{CO-NR}^2\text{-Z}$, jolloin R^1 kuvaa vetyä
 tai $\text{C}_1\text{-C}_6$ -alkyyli-ryhmää, R^2 vetyä, hydroksi-, $\text{C}_1\text{-C}_6$ -al-
 kyyli-, $\text{C}_2\text{-C}_6$ -alkenyyli- tai $\text{C}_2\text{-C}_6$ -alkinyyliryhmää ja
 Z vetyä, $\text{C}_1\text{-C}_6$ -alkyyli- tai $\text{C}_2\text{-C}_6$ -alkenyyli-ryhmää, jotka
 25 voivat olla yksin- tai moninkertaisesti substituoituja
 hydroksi-, $\text{C}_1\text{-C}_6$ -alkyylikarbonyylioksi-, $\text{C}_1\text{-C}_6$ -alkok-
 si-, halogeeni-, syaani-, karboksi-, $\text{C}_1\text{-C}_6$ -alkoksikar-
 bonyyli- tai $-\text{CO-NR}^3\text{R}^4\text{-ryhmällä}$, tai Z kuvaa $\text{C}_3\text{-C}_6$ -
 sykloalkyyli-ryhmää tai pyridiini-, N-oksi- pyridiini- tai
 pyrrolidiinirengasta, tai Z muodostaa yhdessä $\text{R}^2\text{:n}$
 30 kanssa heterosyklisen renkaan, joka voi lisäksi sisäl-
 tää happiatomin, ja siinä tapauksessa, että B kuvaa
 ryhmää $-\text{NR}^1\text{-CO-Z}$, voi Z merkitä myös $\text{C}_1\text{-C}_6$ -alkoksiryh-
 mää,

R^3 ja R^4 voivat olla samat tai erilaiset ja kulloinkin toisistaan riippumattomasti olla vetyatomi tai C_1 - C_6 -alkyyli-ryhmä,

5 sekä niiden optisesti aktiiviset muodot ja fysiologisesti siedettävät suolat.

Tällöin ovat ensisijaisia seuraavat merkitykset:

A merkitsee valenssiviivaa tai C_1 - C_6 -alkyleeniryhmää,

10 R^1 merkitsee vetyatomia tai metyyli- tai etyyli-ryhmää,

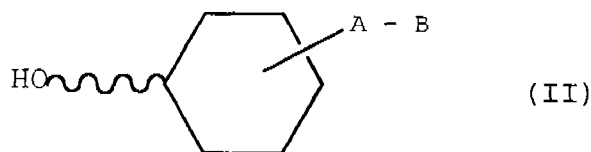
R^2 merkitsee vetyatomia tai hydroksi- tai C_1 - C_6 -alkyyli-ryhmää,

R^3 ja R^4 ovat samanlaiset tai erilaiset ja merkitsevät vetyatomia tai C_1 - C_6 -alkyyli-ryhmää, tai R^3 ja R^4 tai Z ja R^2 muodostavat yhdessä typpi-atomin kanssa, johon ne ovat sidotut, pyrrolidiini-, piperidiini-, morfoliini-, tiomorfoliini- tai piperatsiinirenkaan, sekä sen N-aryloituja johdannaisia,

Z merkitsee vetyatomia, C_1 - C_6 -alkyyli- tai C_2 - C_6 -alkenyyliryhmää, jotka voivat olla substituoituja hydroksi-, karboksi-, halogeeni-, syano- tai $-CO-NR^3R^4$ -ryhmällä, tai Z on pyrrolidiini-2-oni- tai pyridinyyliryhmä.

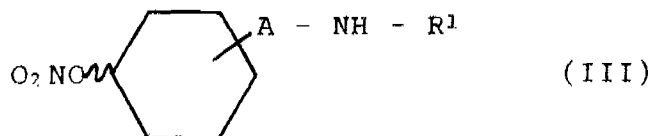
Keksinnön mukaiset yleisen kaavan I yhdisteet voidaan valmistaa siinänsä tunnetulla tavalla siten, että

1) yleisen kaavan II yhdiste

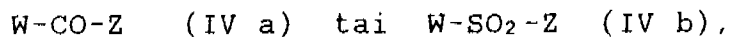


jossa A ja B omaavat aiemmin annetut merkitykset, alistetaan nitraattiesterin muodostumisreaktioon,

2) tai yleisen kaavan III yhdiste

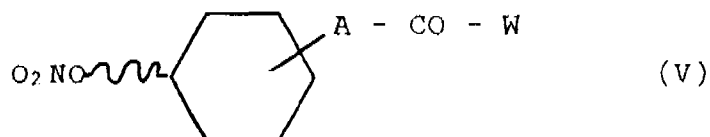


muutetaan yleisen kaavan IV yhdisteellä,



jolloin R^1 ja Z omaavat aiemmin annetut merkitykset ja W kuvaa reaktiokykyistä ryhmää, tai

3) yleisen kaavan V yhdiste



muutetaan yleisen kaavan VI yhdisteellä

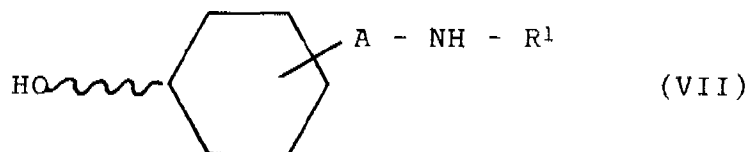


jolloin R^2 , W ja Z omaavat annetut merkitykset,

ja samassa yhteydessä täten valmistetut kaavan I yhdisteet muutetaan myöhemmin toisiksi kaavan I yhdisteiksi.

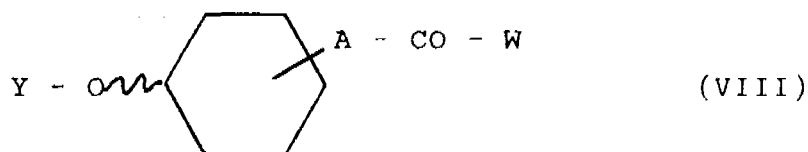
Muutamit yleisen kaavan II yhdisteet ovat uusia. Ne voidaan valmistaa, kun tunnetulla tavalla

1) yleisen kaavan VII yhdiste



missä R^1 ja A omaavat aiemmin annetut merkitykset, muutetaan yleisen kaavan IV yhdisteellä, tai

2) yleisen kaavan VIII yhdiste



missä A ja W omaavat annetut merkitykset ja Y kuvaa suojaryhmää, muutetaan yleisen kaavan VI ryhmällä ja suojaryhmä samalla pilkotaan.

- 10 Nitraattiesterin muodostamisreaktio kaavan I yhdisteen valmistamiseksi voidaan suorittaa siten, että yleisen kaavan II yhdistettä muutetaan typpihappoesteriä muodostavalla reagenssillä, kuten savuavalla typpihapolla, savuavan typpihapon ja asetaalianhydridin seoksella, savuavan typpihapon ja väkevän rikkihapon tai dityppipentoksidin seoksella
- 15 alhaisessa lämpötilassa inertin liuottimen läsnäollessa tai ilman sitä.

- 20 Reaktiolämpötilat ovat välillä huoneenlämpötila ja -60°C , parhaiten välillä -30°C ja 0°C . Reaktioon osallistuvien aineiden moolisuhde on välillä 1 ja 10.

Reaktiokykyisenä ryhmänä W tulevat kyseeseen halogenidit, kute kloori ja bromi, alkyylikarboksylaattit tai hydroksyy-liryhmät. Vastaavat aktivoituneet karbonihapot IV ja V ovat siksi estereiden, laktoonien, karbonihappohalogenidien tai -anhydridien muodossa. Karbonihappojen aktivointi voi tapahtua myös aktivoivilla reagensseilla, kuten N,N-karbonidi-imidatsolilla, N,N-disykloheksyylikarbonidi-imidillä tai kloorimuurahaishappoesterillä. Reaktioon osallistuvien moolisuhde voidaan valita väliltä 1 ja 100.

Suojaryhmänä Y tulevat kyseeseen tavalliset hydroksisuoja-ryhmät, esimerkiksi asetyyli-ryhmä.

Yleisen kaavan VII yhdisteitä, joissa A merkitsee valenssi-viivaa, R^1 vetyä tai asetyyliä, kuvataan julkaisussa Ber.

72,995, (1939). Samanlaisia yhdisteitä voidaan valmistaa samanlaisella tavalla. Jos A kaavassa VII tarkoittaa valenssiviivaa ja R1 tarkoittaa klooriasetyyli- tai kloori-propionyyli-ryhmää, niin on nämä yhdisteet kuvattu sivutuotteina julkaisussa EP-A-367,019. Muita kaavan VII yhdisteitä voidaan valmistaa samalla tavalla.

Yleisen kaavan VIII yhdisteitä, joissa A tarkoittaa valenssiviivaa, Y asetyyli-ryhmää ja W hydroksyyli-ryhmää, voidaan valmistaa julkaisussa J. Chem. Soc. 1950, 1379 kuvatulla tavalla. Muita kaavan VIII yhdisteitä voidaan valmistaa vastaavalla tavalla.

Yhdisteet III ja V ovat tunnettuja julkaisusta EP-A-192,829, ja ne kuvataan siinä kaavojen XI ja IX sivutuotteiksi.

Kaavan I yhdisteiden myöhempi muuttaminen kaavan I muiksi yhdisteiksi voi tapahtua esimerkiksi siten, että karboksyyli-ryhmä muutetaan alkoholeilla vastaavaksi esterijohdannaisiksi tai muuttamalla amineilla vastaaviksi amideiksi.

Käytettävät karbonihapot voidaan tarpeen vaatiessa sinänsä tunnetulla tavalla muuttaa ensin aktivoituiksi karbonihappojohdannaisiksi, kuten anhydrideiksi tai halogenideiksi.

Jos Z merkitsee alkoksikarbonyylioksi-ryhmällä substituoitua radikaalia, niin voidaan tällaiset yhdisteet muuttaa näiden estereiden hydrolyysillä vastaaviksi hydroksisubstituoituiksi johdannaisiksi. Jos Z merkitsee N-oksi-pyridiinirengasta, niin valmistetaan se parhaiten vastaavasta kaavan I pyridiinijohdannaisesta siten, että se jälkikäteen hapetetaan happiryhmiä siirtävillä reagensseillä, kuten esim. vetyperoksidilla.

Keksinnön mukaiset yleisen kaavan I yhdisteet ovat sykloheksaanijohdannaisia, joiden substituentit -ONO₂ ja A-B voivat olla paikoissa 1,2- 1,3 tai 1,4. Konfiguraatio voi kulloinkin olla cis tai trans. 1,2- ja 1,3 paikkojen ta-

pauksissa omaavat keksinnön mukaiset yhdisteet kaksi asymmetristä hiiliatomia. Sen vuoksi ovat keksinnön kohteina kaikki rasemaatit, diastereomeeriseokset ja optisesti aktiiviset keksinnön mukaiset yleisen kaavan I yhdisteet.

5

Kaavan I farmakologisesti siedettävien suolojen valmistus tapahtuu alkali- tai maa-alkalihydroksideilla tai karbonaateilla, tai orgaanisilla emäksillä, kuten esim. trietyyliaminilla muuttamalla.

10

Yleisen kaavan I aineita ja niiden suoloja voidaan annostella juoksevassa tai kiinteässä muodossa suoliston sisäisesti tai suoliston ulkopuolisesti. Injektioväliaineena käytetään ensisijaisesti vettä, joka sisältää injektioliuoksille tavanomaisia lisäaineita, kuten stabilointiaineita, liukenemisen välittäjää tai puskuria. Tällaisia lisäaineita ovat esim. tartraatti- tai sitraattipuskuri, etanoli, kompleksinmuodostaja (kuten etyleenidiamiinitetraetikkahappo tai sen myrkyttömät suolat); suurimolekyyllisiä polymeerejä (kuten juoksevaa polyetyleenioksidia) käytetään viskoosi-

15

20

suuden säätöön. Kiinteitä kantoaineita ovat esim. tärkkelys, laktoosi, manniitti, metyyliiselluloosa, talkki, hyvin dispergoidut piihapot, suurimolekyylliset rasvahapot (kuten steariinihappo), gelatiini, Agar-Agar, kalsiumfosfaatti, magnesiumstearaatti, eläin- ja kasvirasvat ja kiinteät suurimolekyylliset polymeerit (kuten esim. polyetyleeniglykolit). Suun kautta annosteluun tarkoitettut valmisteet voivat haluttaessa sisältää maku- ja makeutusaineita.

25

30

35

40

45

50

55

60

65

70

75

80

85

90

95

100

Lääkeaineita sisältäviä kaavan I yhdisteitä annetaan parhaiten kerran päivässä suun kautta. Lääkkeet voivat sisältää keksinnön mukaisia yhdisteitä määränä 1-50 mg, parhaiten 5-50 mg käyttömuotoa kohti.

Jäljempänä esitettyjen esimerkkien ohella tulevat myös esimerkinomaisesti kyseeseen seuraavat esillä olevan keksinnön yhdisteet:

1. N-metyyli-N-(trans-4-nitrosyκλοheksyyli)meripihkahappo-
monoamidi
2. N-metyyli-N-(trans-4-nitroksisyκλοheksyyli)meripihka-
happodiamidi
- 5 3. N-metyyli-N-(trans-4-nitroksisyκλοheksyyli)N',N'-dime-
tyylimeripihkahappodiamidi
4. Cis-N-formyyli-3- nitroksisyκλοheksyyliamini
5. N-(cis-3-nitroksisyκλοheksyyli)meripihkahappomonoamidi
6. N-(cis-3-nitroksisyκλοheksyyli)meripihkahappodiamidi
- 10 7. N-(cis-3-nitroksisyκλοheksyyli)N',N'-dimetyylimeripih-
kahappodiamidi
8. trans-N-formyyli-2-nitroksisyκλοheksyyliamini
9. trans-N-asetyyli-2- nitroksisyκλοheksyyliamini
10. N-(trans-2-nitroksisyκλοheksyyli)meripihkahappomonoami-
di
- 15 11. N-(trans-2-nitroksisyκλοheksyyli)meripihkahappodiamidi
12. N-(trans-2-nitroksisyκλοheksyyli)-N',N'-dimetyylimeri-
pihkahappodiamidi
13. 2-syaani-2-metyyli-N-(trans-4-nitroksisyκλοheksyyli)-
propionihappoamidi
- 20 14. cis-N-formyyli-4-nitroksisyκλοheksyyliamini
15. trans-4-nitroksisyκλοheksaanikarbonihappo-N-(tetratso-
li-5-yyli)amidi
16. 2-metyylimerkapto-N-(trans-4-nitroksisyκλοheksyyli)-
etikkahappoamidi
- 25 17. 2-amino-3-metyylimerkapto-N-(trans-4-nitroksisyκλοhek-
syyli)propionihappoamidi
18. 2-metyyliamino-3-metyylimerkapto-N-(trans-4-nitroksi-
syκλοheksyyli)propionihappoamidi
- 30 19. 2-metyyliamino-3-asetyylimerkapto-N-(trans-4-nitroksi-
heksyyli)propionihappoamidi
20. 2-asetyyliamino-3-merkaptto-N-(trans-4-nitroksisyκλοhek-
syyli)propionihappoamidi
- 35 21. 2-asetyyliamino-3-asetyylimerkapto-N-/trans-4-nitroksi-
syκλοheksyyli)propionihappoamidi
22. 2-amino-3-merkaptto-3-metyyli-(N-trans-4-nitroksisyκλο-
heksyyli)voihappoamidi

23. 2-amino-4-metyylimerkaptto-N-(trans-4-nitroksisyykli)voihappoamidi
24. 2-asetyyliamino-4-metyylimerkaptto-N-(trans-4-nitroksisyykli)voihappoamidi
25. trans-4-nitroksisyykloheksaanikarbonihappo-N-[2-(3-merkaptto)propionihappoetyyliesteri]amidi
26. trans-4-nitroksisyykloheksaanikarbonihappo-N-(2-(3-asetyylimerkaptto)propionihappoetyyliesteri)amidi
27. trans-4-nitroksisyykloheksaanikarbonihappo-N-[2-(4-metyylimerkaptto)voihappoetyyliesteri]amidi
28. trans-4-nitroksisyykloheksaanikarbonihappo-N-(2-merkapttoetyyli)amidi
29. 2-merkaptto-N-(trans-4-nitroksisyykli)etikkahappoamidi

Esimerkki 1

trans-N-asetyyli-4-nitroksisyykliamiini

28,3 ml (0,3 moolia) etikkahappoanhydridiä sekoitetaan 375 ml:aan asetonitriiliä, jäähdytetään jäähäuteessa 0-5°C :een ja siihen tiputetaan 12,6 ml (0,3 moolia) 100%:sta typpihappoa. 30 minuutin kuluttua lisätään sekoituksen ja jäähdytyksen alaisena 0-5°C:ssa 15,7 g (0,1 moolia) kiinteää trans-N-asetyyli-4-hydroksisyykliamiinia. Reaktioseosta sekoitetaan vielä 3 tuntia 0-5°C:ssa ja annetaan sen sitten valua hitaasti 500 ml:ssa jäävettä olevaan natriumvetykarbonaatin 150 g:n (1,8 moolin) liuokseen. Etyyliasetaatilla uuttamisen, orgaanisen jakeen natriumsulfatilla kuivaamisen ja tyhjiötislauksen jälkeen jää jäljelle 17,8 g raakatuotetta. Etyyliasetaatista uudelleekiteyttämisen jälkeen saadaan 10,3 g otsikon yhdistettä, jonka sulamispiste on 146-148°C, mikä on noin 50% teoreettisesta.

Samalla tavalla saadaan:

- 1/1: trans-N-n-heksanoyyli-4-syykliamiini
trans-N-n-heksanoyyli-4-hydroksisyykliamiini

nista. Sulamispiste: 100-101°C (eetteri), saanto: 58%

1/2: trans-4-nitroksisyykloheksaanikarbonihappoamidi
5 trans-4-hydroksisyykloheksaanikarbonihappoamidista.
Sulamispiste: 160-159°C (etyyliasetatti), saanto: 62%

1/3: trans-4-nitroksisyykloheksaanikarbonihappodimetyyli-
10 liamidi
trans-4-hydroksisyykloheksaanikarbonihappodimetyyli-
liamidista. Sulamispiste: 108-110°C (etyyliasetatti), saanto 40%

1/4: trans-4-nitroksisyykloheksaanikarbonihappomorfolidi
15 trans-4-hydroksisyykloheksaanikarbonihappomorfolidi-
dista. Sulamispiste: 89-90°C (eetteri), saanto 40%

1/5: cis-N-asetyyli-4-hydroksisyykloheksyyliamini
20 cis-N-asetyyli-4-hydroksisyykloheksyyliaminista.
Sulamispiste: 107-109°C (eetteri), saanto 45%

1/6: 2-kloori-N-(trans-4-nitroksisyykloheksyyli)etikka-
happoamidi
25 2-kloori-N-(trans-4-hydroksisyykloheksyyli)etikka-
happoamidista. Sulamispiste: 102-104°C (eetteri),
saanto 34%

1/7: 2-bromi-2-metyyli-N-(trans-4-nitroksisyykloheksyyli)-
30 propionihappoamidi
2-bromi-2-metyyli-N-(trans-4-hydroksisyykloheksyyli)-
propioniinihappoamidista. Sulamispiste 92-94°C
(eetteri/isoheksaani), saanto 60%

1/8: N-(trans-4-nitroksisyykloheksyyli)akryylihappoamidi
35 N-(trans-4-hydroksisyykloheksyyli)akryylihappoami-
dista. Sulamispiste: 160-162°C (etyyliasetatti),

saanto 63%

1/9 2-syaani-N-(trans-4-nitroksisyykloheksyyli)etikka-
happoamidi

5 2-syaani-N-(trans-4-hydroksisyykloheksyyli)etikka-
happoamidista. Sulamispiste: 149-150°C (eetteri),
saanto 53% teoreettisesta.

Esimerkki 2

10 trans-N-asetyyli-4-nitroksisyykloheksyyliamini

Liuosta, jossa on 2,3 g (0,015 moolia) trans-4-nitroksisyyk-
loheksyyliaminia 25 ml:ssa etyyliasetaattia, muutetaan 10
ml:lla (0,13 moolia) etikkahappoanhydridiä ja sekoitetaan
yön yli huoneen lämpötilassa. Se jäädytetään 5°C:seen,
15 lisätään 100 ml etanolia ja yön yli huoneenlämmössä seiso-
misen jälkeen tislataan tyhjiössä. Eetterillä puhdistuksen
jälkeen imetään kiteet pois. Jäljelle jää 1,5 g otsikon
yhdistettä, jonka sp. on 146-148°C ja saanto teoreettisesta
on 50%.

20

Samalla tavoin saadaan:

2/1: trans-N-asetyyli-4-nitroksisyykloheksyylimetyyliamini

25

trans-4-nitroksisyykloheksyylimetyyliaminista. Su-
lamispiste: 91-93°C (eetteri), saanto: 30%

2/2: cis-N-asetyyli-3-nitroksisyykloheksyyliamini
cis-3-nitroksisyykloheksyyliaminista. Sulamispiste:
112-113°C (eetteri), saanto: 41%

30

2/3: trans-N-metyyli-N-asetyyli-4-nitroksisyykloheksyy-
liamini
trans-N-metyyli-4-nitroksisyykloheksyyliaminista.
Sulamispiste: 37-39°C (eetteri/isoheksaani), saan-
to: 77% teoreettisesta.

35

2/4: trans-N-etyyli-N-asetyyli-4-nitroksisyyloheksyyliamini

trans-N-etyyli-4-nitroksisyyloheksyyliaminista.

Sulamispiste: 68-69°C (eetteri), saanto 35% teoreettisesta.

5

Esimerkki 3

trans-N-formyyli-4-nitroksisyyloheksyyliamini

Seosta, jossa on 6,8 ml (0,072 moolia) etikkahappoanhydridiä ja 2,8 ml (0,072 moolia) muurahaishappoa kuumennetaan 2 tuntia 60°C:ssa ja muutetaan sitten jäähdityksen alaisena 5°C:ssa 1.9 g:lla (0,012 moolia) trans-4-nitroksisyyloheksyyliaminia. Seosta sekoitetaan yön yli huoneenlämpötilassa, sitä laimennetaan samassa yhteydessä 100 ml:lla etyyliasetaatia ja siihen lisätään 100 ml vettä. Kyllästetyllä natriumvetykarbonaattiliuoksella neutraloinnin jälkeen kuivataan orgaaninen jae natriumsulfaatilla ja tislataan tyhjiössä. Eetterillä huuhtelun jälkeen imetään kiteet pois. Saadaan 1,5 g otsikon yhdistettä, jonka sul. piste on 148-150°C, saanto teoreettisesta 66%.

10

15

20

Samalla tavalla saadaan:

3/1: trans-N-formyyli-4-nitroksisyyloheksyyliamini
trans-4-nitroksisyyloheksyyli-metyyliaminista. Sulamispiste: öljy, saanto 70%.

3/2: trans-N-metyyli-N-formyyli-4-nitroksisyyloheksyyliamini
trans-N-metyyli-4-nitroksisyyloheksyyliaminista. Sulamispiste: 52-54°C (eetteri/isoheksaani), saanto 60% teoreettisesta.

Esimerkki 4

N-(trans-4-nitroksisyyloheksyyli)meripihkahappo-monoamidi
Liuokseen, jossa on 25 ml:ssa asetonitriiliä 4,8 g (0,03 moolia) trans-4-nitroksisyyloheksyyliaminia, lisätään

35

10°C:ssa 3 g (0,03 moolia) meripihkahappoanhydridiä ja sitä sekoitetaan huoneenlämmössä 48 h. Poisimemisen jälkeen jäljelle jää 3,6 g otsikon yhdistettä, sulamispiste 136-138°C, saanto teoreettisesta 46%.

5

Samalla tavoin saadaan:

4/1: N-(trans-4-nitroksisykloheksyyli)maleiinihappo-
monoamidi

10

trans-4-nitroksisykloheksyyliaminista ja maleiinihappoanhydridistä. Sulamispiste 178-179°C (asetonitriili), saanto 47%.

4/2: N-(trans-4-nitroksisykloheksyyli)meripihkahappo-
monoamidi

15

trans-4-nitroksisykloheksyyliaminista ja meripihkahappoanhydridistä. Sulamispiste: 79-81°C (eetteri), saanto 80%.

20

Esimerkki 5

N-(trans-4-nitroksisykloheksyyli)meripihkahappodiamidi
Suspensio, jossa on 3,9 g (0,015 moolia) N-(trans-4-nitroksisykloheksyyli)meripihkahappo-monoamidia (esimerkki 4) 100 ml:ssa absoluuttista metyleenikloridia, muutetaan jäähdytyksen alaisena 5-10°C:ssa 3,1 g:lla (0,015 moolia) fosforipentakloridia. Se tyhjötislataan 2 tunnin huoneenlämmössä sekoittamisen jälkeen, pestään absoluuttisella eetterillä ja imetään pois. Happokloridiin lisätään heti 50 ml 10%:sta ammoniakkia ja seosta sekoitetaan yön yli huoneenlämmössä. Poisimemisen jälkeen jää jäljelle 1,2 g otsikon yhdistettä, jonka sulamispiste on 167-169°C ja saanto teoreettisesta on 30%.

Samalla tavoin saadaan:

5/1: N-(trans-4-nitroksisykloheksyyli)maleiinihappodia-

midi

N-(trans-4-nitroksisyykloheksyyli)maleiinihappo-
monoamidista, (esimerkki 4/1) ja ammoniakista. Sulamis-
piste: 151-152°C (ettyliasettaatti), saanto 31%.

5

5/2: N-(trans-4-nitroksisyykloheksyyli)N'N'-dimetyyli-
meripihkahappo-happoamidi

N-(trans-4-nitroksisyykloheksyyli)meripihkahappo-
monoamidista (esimerkki 4) ja dimetyyliaminista.

10

Sulamis-
piste: 120-122°C (eetteri), saanto: 42%.

5/3: N-(trans-4-nitroksisyykloheksyyli)meripihka-
happodiamidi

N-(trans-4-nitroksisyykloheksyyli)meripihka-
happo-monoamidista ja ammoniakista. Sulamis-
piste: 156-157°C (ettyliasettaatti), saanto: 63%.

15

5/4: N-(trans-4-nitroksisyykloheksyyli)N',N'-
dimetyyli-meripihkahappodiamidi

N-(trans-4-nitroksisyykloheksyyli)meripihka-
happo-monoamidista ja dimetyyliaminista. Sulamis-
piste: 70-71°C (eetteri), saanto: 40%.

20

Esimerkki 6

trans-N-propionyyli-4-nitroksisyykloheksyyliamini

Liuokseen, jossa on 3,2 g (0,02 moolia) trans-N-nitroksi-
syykloheksyyliaminia 80 ml:ssa absoluuttista metyleeniklori-
dia, tiputetaan 5-10°C:ssa 20 ml:ssa absoluuttista mety-
leenikloridia oleva 3 ml (0,02 moolia) propionyylikloridi.
Sekoitetaan yön yli huoneenlämmössä, ravistetaan 3 kertaa
25 ml:lla vettä, kuivataan orgaaninen jae natriumsulfaatil-
la ja tyhjötislataan. Jäännös pestään eetterillä ja imetään
pois. Jäljelle jää 2,8 otsikon yhdistettä, sulamis-
piste 138-140°C, saanto teoreettisesta 65%.

Samalla tavoin saadaan:

6/1: 2-metoksi-N-(trans-4-nitroksisyykloheksyyli)etikka-
happoamidi

trans-4-nitroksisyykloheksyyliaminista ja metok-
sietikkahappokloridista. Sulamispiste: 98-99°C
(eetteri), saanto: 40%.

6/2: 2-asetoksi-N-(trans-4-nitroksisyykloheksyyli)etik-
kahappoamidi

trans-4-nitroksisyykloheksyyliaminista ja asetoksi-
etikkahappokloridista. Sulamispiste: 98-99°C (eet-
teri), saanto 90%.

6/3: 2-asetoksi-N-(trans-4-nitroksisyykloheksyyli)pro-
pionihappoamidi

trans-4-nitroksisyykloheksyyliaminista ja 2-asetok-
si-propionihappokloridista. Sulamispiste: 104-
105°C (etyyliasetatti/eetteri), saanto: 80%.

6/4: 3-asetoksi-N-(trans-4-nitroksisyykloheksyyli)-2,2-
dimetyyli-propionihappoamidi

trans-4-nitroksisyykloheksyyliaminista ja 3-asetok-
si-2,2-dimetyyli-propionihappokloridista, Sulamis-
piste: öljy, saanto: 80%.

6/5: N-(trans-4-nitroksisyykloheksyyli)nikotiinihappo-
amidi

trans-N-nitroksisyykloheksyyliaminista ja nikotii-
nihappoatsidista. Sulamispiste: 171-173°C, etyy-
liasetatti), saanto: 46%.

6/6: N-(trans-4-nitroksisyykloheksyyli)isonikotiinihap-
poamidi

trans-4-nitroksisyykloheksyyliaminista ja isoniko-
tiihappoatsidista. Sulamispiste: 170-172°C (2-pro-
panoli), saanto 40%.

6/7: 2-asetoksi-N-(trans-4-nitroksisyykloheksyyli)metyy-

li)etikkahappoamidi

trans-4-nitroksisyykloheksyyli-metyyliaminista ja
asetoksi-etikkahappokloridista. Sulamispiste: 65-
66°C (eetteri), saanto: 60%.

5

6/8: N-trans-4-nitroksisyykloheksyyli-2,2-dimetyyli-propionihappoamidi

trans-4-nitroksisyykloheksyyliaminista ja 2,2-dimetyyli-propionihappokloridista. Sulamispiste: 148-151°C, (eetteri), saanto: 25%.

10

6/9: N-trans-4-nitroksisyykloheksyyli-metaanisulfonihappoamidi

trans-4-nitroksisyykloheksyyliaminista ja metaanisulfonihappokloridista. Sulamispiste: 154-155°C (eetteri), saanto: 84%.

15

6/10: 2,2-bis-(asetoksimetyyli)-N-trans-4-nitroksisyykloheksyyli-propionihappoamidi

trans-4-nitroksisyykloheksyyliaminista ja 2,2-bis-(asetoksi)propionihappokloridista. Sulamispiste: 95-97°C (etyyliasetatti), saanto 40% teoreettisesta.

20

6/11: N-etoksikarbonyyli-trans-4-nitroksisyykloheksyyliamini

trans-4-nitroksisyykloheksyyliaminista ja kloorimuurahaishappo-etyyliesteristä. Sulamispiste: 93-94°C (eetteri/isoheksaani), saanto: 56%.

25

6/12: 2-asetyylimerkaptto-N-(trans-4-nitroksisyykloheksyyli)etikkahappoamidi

trans-4-nitroksisyykloheksyyliaminista ja 2-asetyylimerkaptto-etikkahappokloridista. Sulamispiste: 127-129°C (eetteri), saanto: 67%.

35

Esimerkki 7

trans-4-nitroksisyykloheksyylikarbonihappo-N-(2-metyyli-3-
butiini-2-yyli)amidi

- 5 6,2 g (0,075 moolia) 2-metyyli-3-butiini-2-yyliaminia liuo-
tetaan 100 ml:aan absoluuttista etyyliasetaattia ja siihen
tiputetaan jäähdytyksen alaisena 5-10°C:ssa 5,2 g (0,025
moolia) 25 ml:ssa absoluuttista etyyliasetaattia olevaa
10 trans-4-nitroksisyykloheksyyli-karbonihappokloridia. 3 tun-
nin huoneenlämmössä sekoittamisen jälkeen ravistetaan 100
ml:lla vettä, etyyliasetaattijae kuivataan natriumsulfaa-
tilla ja tyhjötislataan pois. Jäännös pestään eetterillä ja
imetään pois. Jäljelle jää 2,6 g otsikon yhdistettä, jonka
sulamispiste on 138-139°C, saanto teoreettisesta 40%.

- 15 Samalla tavoin saadaan:

7/1: trans-4-nitroksisyykloheksaanikarbonihappo-N-(2-
hydroksietyyli)amidi
trans-4-nitroksisyykloheksaani-karbonihappoklori-
20 dista ja 2-hydroksietyyliaminista. Sulamispiste:
132-133°C (eetteri), saanto: 25%.

7/2: trans-4-nitroksisyykloheksaanikarbonihappo-N-(3-
hydroksi-propyyli)amidi
25 trans-4-nitroksisyykloheksaani-karbonihappoklori-
dista ja 3-hydroksipropyyliaminista. Sulamispiste:
78-79°C (eetteri), saanto: 45%.

7/3: trans-4-nitroksisyykloheksaanikarbonihappo-N-(N,N-
30 dimetyyli-asetamido)amidi
trans-4-nitroksisyykloheksaani-karbonihappoklori-
dista ja aminoetikkahappo-N,N-dimetyyliamidista.
Sulamispiste: 142-144°C (etanoli), saanto: 20%.

35 7/4: trans-4-nitroksisyykloheksaanikarbonihappo-N(2,2-
dimetyyliasetamido)amidi
trans-4-nitroksisyykloheksaani-karbonihappoklori-

dista ja 2-amino-2-metyyli-propionihappoamidista. Sulamispiste: 180-181°C (vesi), saanto: 53%.

5 7/5: trans-4-nitroksisykloheksaanikarbonihappo-N-(metyyli)hydroksyyliamidi
trans-4-nitroksisykloheksaani-karbonihappokloridista ja N-metyyli-hydroksyyliaminista. Sulamispiste: 125-126°C (eetteri), saanto: 53%.

10 7/6: trans-4-nitroksisykloheksaanikarbonihappo-N-2-(2-metyyli-3-etyyli)amidi
trans-4-nitroksisykloheksaani-karbonihappokloridista ja 2-amino-2-metyylipropanolista. Sulamispiste: 150-151°C (eetteri), saanto 65% teoreettisesta.

15 7/7: trans-4-nitroksisykloheksaanikarbonihappo-N-bis-(2-hydroksietyyli)amidi
trans-4-nitroksisykloheksaani-karbonihappokloridista ja bis-(2-hydroksietyyli)aminista. Sulamispiste: 78-79°C (etyyliasetatti/eetteri), saanto 80% teoreettisesta.

Esimerkki 8

25 trans-4-nitroksisykloheksaanikarbonihappo-N-(etikkahappo)amidi

1,1 g (0,015 moolia) aminoetikkahappoa liuotetaan 25 ml:aan vettä ja siihen lisätään 0,6 g (0,015 moolia) natriumhydroksidia. Noin 5°C:een jäädytyksen jälkeen siihen tiputetaan 10 ml:aan dioksaania liuotettu 3,1 g (0,015 moolia)

30 trans-4-nitroksisykloheksaani-karbonihappokloridin liuos ja samanaikaisella 2 N natronlipeän (n.7,5 ml) lisäyksellä pidetään pH arvossa noin 12. Sekoitetaan huoneenlämmössä noin 2 h, säädetään reaktioseoksen pH-arvoksi 1 ja uutetaan etyyliasetaatilla. Orgaaninen jae kuivataan natriumsulfaatilla ja tyhjötislataan. Eetterillä pesun ja poisimemisen jälkeen jää jäljelle 1,4 g otsikon yhdistettä, jonka sula-

mispiste on 143-144°C, saanto teoreettisesta 38%.

Samalla tavoin saadaan:

5 8/1: trans-4-nitroksisyykloheksaanikarbonihappo-N-(2-propionihappo)amidi
trans-4-nitroksisyykloheksaani-karbonihappokloridista ja 2-amino-propionihaposta. Sulamispiste: 113-114°C (eetteri), saanto 25%.

10

8/2: trans-4-nitroksisyykloheksaanikarbonihappo-N-(asetamido)amidi
trans-4-nitroksisyykloheksaani-karbonihappokloridista ja aminoetikkahappoamidista. Sulamispiste: 170°C (etyyliasetatti), saanto: 35%.

15

Esimerkki 9

2-hydroksi-N-(trans-4-nitroksisyykloheksyyli)etikkahappoamidi.

20

6,1 g (0,023 moolia) 2-asetoksi-N-(trans-4-nitroksisyykloheksyyli)etikkahappoamidia (esimerkki 6/2) liuotetaan 100 ml:aan noin 5 N metanolista ammoniakkaa ja sekoitetaan yön yli huoneenlämmössä. Tyhjiötislauksen jälkeen se liuotetaan etyyliasetattiin ja ravistellaan veden kanssa. Etikkaesteriä kuivataan natriumsulfaattilla ja tyhjiötislataan. Jäännös huuhdellaan eetterillä ja imetään pois. Jäljelle jää 1,8 g otsikon yhdistettä, jonka sulamispiste on 81-83°C, saanto 36% teoreettisesta.

25

Samalla tavoin saadaan:

9/1: 2-hydroksi-N-(trans-4-nitroksisyykloheksyyli)propionihappoamidi
2-asetoksi-N-(trans-4-nitroksisyykloheksyyli)propionihappoamidista (esim. 6/3). Sulamispiste: 117-118°C (eetteri), saanto 23%.

35

9/2: 2-hydroksi-N-(trans-4-nitroksisyykloheksyyli)-2,2-dimetyyli-propionihappoamidi
 2-asetoksi-N-(trans-4-nitroksisyykloheksyyli)-2,2-dimetyyli-propionihappoamidista (esim. 6/4). Sulamispiste: 100-101°C (eetteri), saanto 28%.

9/3: 2-hydroksi-N-(trans-4-nitroksisyykloheksyyli-metyyli)etikkahappoamidi
 2-asetoksi-N-(trans-4-nitroksisyykloheksyyli-metyyli)etikkahaposta (esim. 6/7). Sulamispiste 111-112°C (eetteri) saanto: 74%.

9/4: 2,2-bis-(hydroksimetyyli)-N-trans-4-nitroksisyykloheksyyli-propionihappoamidi
 2,2-bis-(asetoksimetyyli)-N-trans-4-nitroksisyykloheksyyli-propionihaposta. Sulamispiste: 110-112°C (etyyliasetatti), saanto teoreettisesta 20%.

Esimerkki 10

4-hydroksi-N-(trans-4-nitroksisyykloheksyyli)voihappoamidi
 4,8 g (0,03 moolia) trans-4-nitroksisyykloheksyyliaminia sekoitetaan 5,7 ml:aan 4-butyrolaktonia ja hämmennetään 3 vuorokautta huoneenlämmössä. Laktoniylimäärän poistamiseksi suodatetaan pihapon läpi etyyliasetaatilla. Puhtaan jakeen keräyksen jälkeen se tyhjötislataan, pestään eetterillä ja imetään pois. Jäljelle jää 2,1 otsikon yhdistettä, jonka sulamispiste on 58-60°C, saanto teoreettisesta 28%.

Esimerkki 11

N-(trans-4-nitroksisyykloheksyyli)-(S)-pyroglutamiinihappoamidi

2,1 g (0,016 moolia) (S)-pyroglutamiinihappo(2-pyrrolidinoni-5-karbonihappoa) liuotetaan 50 ml:aan absoluuttista tetrahydrofuraania ja 2,5 ml:aan (0,018 moolia) trietyyliaminia. Jäähdytyksen alaisena tiputetaan joukkoon noin 5°C:ssa 2 ml (0,016 moolia) pivaloyylikloridia 10 ml:ssa absoluuttista tetrahydrofuraania. 15 minuutin sekoituksen 5°C:ssa

jälkeen tiputetaan joukkoon luos, jossa on 3,9 g trans-4-nitroksisyskloheksyyliaminia 40 ml:ssa absoluuttista tetrahydrofuraania ja 2,8 ml (0,02 moolia) trietyyliaminia. Sit-
 5 ten sekoitetaan 2 vuorokautta huoneenlämmössä, imetään pois ja poistetaan liuotinaine tyhjiössä. Jäännös liuotetaan etyyliasetaattiin ja sitä ravistellaan natriunvetykarbonaa-
 tin kanssa. Tyhjiötislauksen, eetterillä pesun ja poisime-
 misen jälkeen jää jäljelle 1,5 g otsikon yhdistettä, jonka
 sulamispiste on 166°C ja saanto teoreettisesta 35%.

10

Esimerkki 12

N-(trans-4-nitroksisyskloheksyyli)nikotiinihappoamidi-N-ok-
 sidi

15

1,5 g (0,005 moolia) N-(trans-4-nitroksisyskloheksyyli)niko-
 tiinihappoamidia (esim. 6/5) liuotetaan 4 ml:aan etikkahap-
 poa, lisätään 4 ml 30%:sta vetyperoksidia ja sekoitetaan 2
 vuorokautta 40°C:ssa. Väkevöinnin ja etyyliasetaatilla pe-
 sun jälkeen imetään kiteet pois. Jäljelle jää 0,9 otsikon
 yhdistettä, jonka sulamispiste on 170-171°C, ja saanto teo-
 20 reettisesta 53%.

Samalla tavoin saadaan:

12/1: N-(trans-4-nitroksisyskloheksyyli)isonikotiinihap-
 poamidi-N-oksidi

N-(trans-4-nitroksisyskloheksyyli)isonikotiinihap-
 poamidi-N-oksidista (esim. 6/6). Sulamispiste:
 180°C (etyyliasetaatti), saanto 82%.

Esimerkki 13

trans-4-hydroksisyskloheksaanimetyyliamini (VII)

a) cis-trans-4-hydroksisyskloheksaanikarbonihappo

184 g (1,07 moolia) cis-trans-4-hydroksisyskloheksaani-kar-
 bonihappoetyyliesteriä (kirj.: JACS 70, (1948) 1898) kuu-
 mennetaan palautustislauksella 3 h yhdessä 1,8 l veden

kanssa, jossa on 119,8 g (2,14 moolia) kaliumhydroksidia. Väkevällä suolahapolla hapottamisen ja metyleenikloridilla uuttamisen jälkeen saadaan 146 g happoa, jonka sulamispiste on 11-115 °C ja saanto on 94% teoreettisesta.

5

b) trans-4-0-asetyyylisykloheksaanikarbonihappo

10

15

145 g (1,01 moolia) cis-trans-4-hydroksisykloheksaanikarbonihappoa suspendoidaan 1 litraan etikkahappoa, siihen tiputetaan 123,5 g (1,21 moolia) asetyylikloridia ja kuumennetaan sitten 5 h palautustislauksella. Etikkahapon poistislauksen jälkeen lisätään noin 200 ml vettä ja tislataan kuivaksi. Jäännös imeytetään di-isopropyylieetteriin ja imetään kiteytymisen jälkeen pois. Jäljelle jää 112 g raakatuotetta. Uudelleenkiteytyksen jälkeen 740 ml:ssa vettä saadaan 84 g, 44% teoreettisesta saannosta, puhdasta trans-yhdistettä, jonka sulamispiste on 140-151°C.

20

c) trans-4-0-asetyyylisykloheksaani-karbonihappometyyliasteri

25

30

84 g (0,45 moolia) trans-4-0-asetyyylisykloheksaanikarbonihappoa liuotetaan 1 litraan metanolia, siihen lisätään 8,6 g (0,045 moolia) p-tolueenisulfonihappoa ja kuumennetaan palautustislauksella noin 20 h. Metanolin poistislauksen jälkeen jäännös liuotetaan veteen ja neutraloidaan natriumvetykarbonaatilla. Vesiliuos kyllästetään keittosuolalla ja sitä uutetaan useita kertoja etyyliasetaatilla. Etyyliasetaatiiuute kuivataan natriumsulfaattilla, suodatetaan ja tislataan. Jäljelle jää värittömänä öljynä 72,7 g esteriä, mikä on 80% teoreettisesta saannosta.

d) trans-4-hydroksisykloheksaani-karbonihappoamidi

35

36 g (0,18 moolia) trans-4-0-asetyyylisykloheksaani-karbonihappometyyliasteriä kuumennetaan yhdessä 500 ml metanolia ja 500 ml nestemäistä ammoniakkia kanssa 24 h

100°C:ssa 2 l ravistusautoklaavissa. Ammoniakin poishöyrystyksen ja metanolin poistislauksen jälkeen pestään jäännös eetterillä ja imetään pois. Jää 21,6 g amidia, jonka sulamispiste on 208-210°C, ja saanto on 83% teoreettisesta.

5

e) trans-4-hydroksisykloheksyyli-metyyliamini

10 Litiumalumiinihydridin 11,4 g:n (0,3 moolin) suspensioon 500 ml:ssa vedetöntä tetrafydrofuraania lisätään kiinteänä 21,6 g (0,15 moolia) trans-4-hydroksisykloheksaani-karbonihappoamidia ja kuumennetaan palautustislauksella 24 h. 45 ml:lla kyllästettyä keittosuolaliuosta hajoittamisen jälkeen tuote imetään pois ja suodate tislataan. Jäännös pestään eetterillä ja kiteet imetään pois. Jäljelle jää 11 g aminia, mikä on 57% teoreettisesta saannosta, jonka sulamispiste on 137-139°C.

15

Esimerkki 14

20

Farmakologiset tutkimukset

Esillä olevien tutkimusten tarkoituksena oli löytää nitraatteja, joiden vaikutus kestää pidempään ja jotka sallivat odottaa terapeuttisena etuna, että terapeuttiseen käyttöön riittää yksikertainen annostelu päivässä. Siihen katsomatta, että yksikertainen päivittäinen annostelu usean kerran asemesta merkitsee potilaiden suhteen parannusta, voidaan tällä tavalla myös vaikuttaa aineen farmakokineettiseen vaikutusprofiiliin, so. voidaan lähteä siitä, että maksimi- ja minimivaikutuksen välinen ero on ainetason pienemmän pitoisuuden aleneman vuoksi selvästi edullisempi.

25

30

35

b) Menetelmä

Denitrauksen osoittamiseksi, mikä esittää kaikkien nitraattien toimintaperiaatetta, arvioitiin denitrausnopeus suhteessa tunnetun ISDN-metaboliitin IS-5MN suhteen. Tällöin rottia tapettiin narkoosilla ja maksa reperfundoitettiin vas-

taavalla väkevöidyllä ekvimolaarisella (5×10^{-5}) IS-5-MN- ja vastaavilla koestettavien aineiden liuoksilla kulloinkin 4 min ja määritettiin perfusaatissa vapautunut NO_2 -määrä.

Vertaitavien edellytysten saamiseksi annettiin perfuusio

- 5 IS-5-MN:llä (standardiaine) tarkistuksen vuoksi kolme kertaa siten, kuin se olisi tuntematon aine (tällä tavoin voidaan koeolosuhteissa muuttunut maksan suorituskyky tunnistaa ja huomioida vastaavasti). V_{rel} -arvot (suhteellinen denitrointinopeus), taulukon kolmas palsta, ilmoittaa, kuinka
- 10 korkea denitrointinopeus on suhteessa IS-5-MN:iin. Korkeat arvot merkitsevät nopeaa denitrointia, alhaisemmat arvot hidasta denitrointia.

c) Tulokset

- 15 Denitrointinopeuden suhteen perfundoiduilla rotanmaksoilla ovat tutkittavat yhdisteet parempia isosorbit-5-mononitraatin (IS-5-MN) suhteen, jonka $V_{rel}=0,95$, so. niillä saadaan pienempiä denitrausnopeusarvoja kuin IS-5-MN:lla.

- 20 Taulukko:

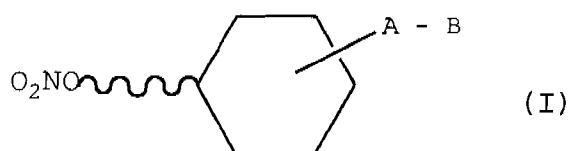
Esim. no	V_{rel}
1	0,45
5/3	0,49
7/7	0,49
10	0,28
12/1	0,36

25
30

35

Patenttivaatimukset

1. Menetelmä terapeuttisesti käyttökelpoisten sykloheksa-
nolinitraattien valmistamiseksi, joilla on kaava I



jossa

A merkitsee valenssiviivaa tai C₁-C₆ alkyleeniketjua ja

B ryhmää -NR¹-CO-Z, NR¹-SO₂-Z tai -CO-NR²-Z, jolloin

R¹ tarkoittaa vetyä tai C₁-C₆-alkyyli-ryhmää,

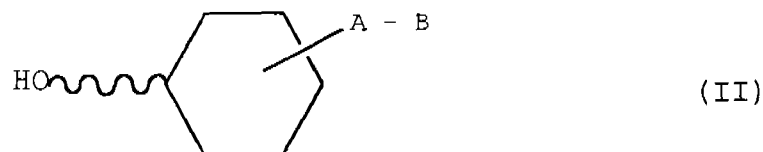
R² tarkoittaa vetyä, hydroksi-, hydroksi-C₁-C₆-alkyyli-,
C₁-C₆-alkyyli-, C₂-C₆-alkenyyl- tai C₂-C₆-alkinyyli-
ryhmää ja

Z tarkoittaa vetyä, C₁-C₆-alkyyli-, C₂-C₆-alkenyyl- tai
C₂-C₆-alkinyyli-ryhmää, jotka voivat olla yksin- tai
moninkertaisesti substituoituja hydroksi-, C₁-C₆-al-
kyylikarbonyylioksi-, C₁-C₆-alkoksi-, halogeeni-, sya-
no-, karboksi-, C₁-C₆-alkoksikarbonyyli-, -CO-NR³R⁴,
merkapt-, C₁-C₆-alkyyli-merkapt-, tai C₁-C₆-alkyyli-
karbonyyli-merkaptoryhmillä, tai Z kuvaa C₃-C₆-sykloal-
kyyli-ryhmää tai pyridiini-, N-oksipyridiini- tai pyr-
rolidinonirengasta, tai Z yhdessä R²:n ja typpi-atomin
kanssa, johon ne on sidottu, muodostaa heterosyklisen
renkaan, joka voi lisäksi sisältää happiatomin, ja
siinä tapauksessa, että B on -NR¹-CO-Z-ryhmä, voi Z
merkitä myös C₁-C₆-alkoksiryhmää, ja

R³ ja R⁴ voivat olla samoja tai erilaisia ja olla kulloin-
kin toisistaan riippumattomasti vety tai C₁-C₆-alkyy-
li-ryhmä,

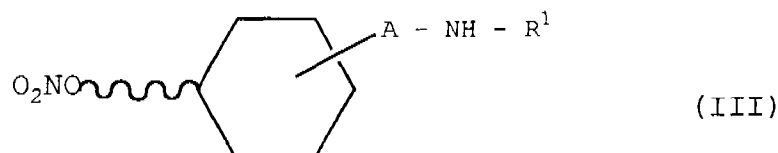
sekä niiden optisesti aktiivisten muotojen ja fysiologi-
sesti siedettävien suolojen valmistamiseksi, **tunnettu** sii-
tä, että

1) yleisen kaavan II yhdiste



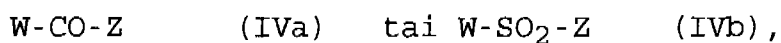
5 jossa A ja B omaavat aiemmin annetut merkitykset, aliste-
taan nitraattiesterin muodostamisreaktioon,

2) tai yleisen kaavan (III) yhdiste



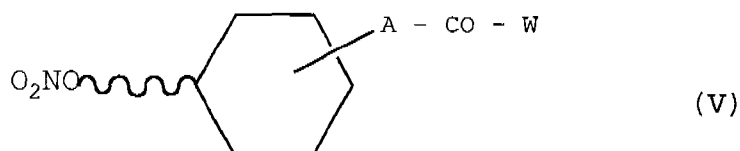
10

muutetaan jollain yleisen kaavan IV yhdisteellä,



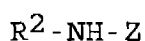
15 jolloin R¹ ja Z omaavat aiemmin annetut merkitykset ja W
kuvaa reaktiokykyistä ryhmää, tai

3) yleisen kaavan V yhdiste



20

muutetaan yleisen kaavan VI yhdisteellä



25

jolloin R², W, A ja Z omaavat annetut merkitykset, ja saa-
dut yhdisteet muutetaan samassa yhteydessä muiksi kaavan I
yhdisteiksi tai mahdollisesti niiden fysiologisesti sie-
dettäviksi suoloiksi.

30

2. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, **tunnettu** siitä, että nitraattiesterin muodostamisreaktio saadaan aikaan antamalla yleisen kaavan II mukaisen yhdisteen reagoida typpihapon esterin muodostavan reagenssin kanssa al-
 5 haisessa lämpötilassa huoneenlämpötilan ja -60°C :n välillä kaavan I mukaisen yhdisteen muodostamiseksi.

3. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, **tunnettu** siitä, että annetaan yleisen kaavan III mukaisen yhdisteen
 10 reagoida yleisen kaavan IV mukaisen aktivoituneen yhdisteen kanssa huoneenlämpötilassa ja lopuksi jäähdytetään.

4. Jonkin patenttivaatimuksen 1-3 mukainen menetelmä, **tunnettu** siitä, että A tarkoittaa valenssiviivaa tai C_1 -
 15 C_6 -alkyleeniryhmää, erityisesti $-\text{CH}_2$ -ryhmää.

5. Jonkin patenttivaatimuksen 1-4 mukainen menetelmä, **tunnettu** siitä, että R^1 on vetyatomi tai C_1 - C_3 -alkyyli-
 ryhmä, erityisesti metyyli- tai etyyli-ryhmä.

6. Jonkin patenttivaatimuksen 1-5 mukainen menetelmä, **tunnettu** siitä, että R^2 kuvaa vetyatomia, hydroksi-, hydr-
 oksidi- C_1 - C_3 -alkyyli- tai C_1 - C_3 -alkyyli-ryhmää, erityisesti metyyli- tai etyyli-ryhmää, tai R^2 ja Z muodostavat yhdessä
 25 morfoliini-ryhmän.

7. Jonkin patenttivaatimuksen 1-6 mukainen menetelmä, **tunnettu** siitä, että R^3 ja R^4 kuvaavat toisistaan riippu-
 mattomasti vetyatomia tai C_1 - C_3 -alkyyli-ryhmää, erityisesti metyyli-ryhmää.

8. Jonkin patenttivaatimuksen 1-7 mukainen menetelmä, **tunnettu** siitä, että Z merkitsee vetyatomia, C_1 - C_6 -alkyy-
 li-, C_2 - C_6 -alkenyli- tai C_2 - C_6 -alkenyli-ryhmää, jolloin
 35 alkyyli- ja alkenyli-ryhmät voivat olla kerran substituoi-
 tuja halogeeniatomilla, karboksi-, karboksiami-
 do-, C_1 - C_3 -alkoksi-, C_1 - C_3 -alkoxykarbonyyli-, hydroksi- tai
 syyli-ryhmällä, tai alkyyli- ja alkenyli-ryhmät voivat

olla kaksi kertaa substituoituja hydroksi- tai C_1 - C_3 -alkyylikarbonyylioksi-ryhmillä, tai Z merkitsee 3- tai 4-pyridyyliryhmää tai N-oksi-pyridyyliryhmää tai pyrrolidinonirengasta, tai siinä tapauksessa, että B tarkoittaa

5 - NR^2 -CO-Z-ryhmää, tarkoittaa Z C_1 - C_3 -alkoksi-ryhmää.

9. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, **tunnettu** siitä, että valmistetaan yhdiste

trans-N-asetyyli-4-nitroksisikloheksyyliamiini,

10 N-(trans-4-nitroksisikloheksyyli)meripihkahappo-

diamidi,

4-hydroksi-N-(trans-4-nitroksisikloheksyyli)voihappoamidi

tai

N-(trans-4-nitroksisikloheksyyli)isonikotiinihappoamidi-N-

15 oksidi.

10. Kaavan II yhdisteet



tunnetut siitä, että niissä

A tarkoittaa valenssiviivaa tai C_1 - C_6 -alkyleeniketjua ja

B tarkoittaa ryhmää $-NR^1$ -CO-Z, $-NR^1$ -SO₂-Z tai $-CO$ - NR^2 -Z, jolloin

R^1 tarkoittaa vetyä tai C_1 - C_6 -alkyyli-ryhmää,

R^2 tarkoittaa vetyä, hydroksi-, hydroksi- C_1 - C_6 -alkyyli-, C_1 - C_6 -alkyyli-, C_2 - C_6 -alkenyyl- tai C_2 - C_6 -alkinyyli-ryhmää ja

Z tarkoittaa C_1 - C_6 -alkyyli-, C_2 - C_6 -alkenyyl- tai C_2 - C_6 -alkinyyli-ryhmää, joka on substituoitu yksi- tai monikertaisesti hydroksi-, C_1 - C_6 -alkyyli-karbonyylioksi-, C_1 - C_6 -alkoksi-, halogeeni-, syaani-, karboksi-, C_1 - C_6 -alkoksikarbonyyli-, $-CO$ - NR^3R^4 -, merkpto-, C_1 - C_6 -alkyylimerkpto- tai C_1 - C_6 -alkyylikarbonyylimerkptoryhmällä tai tarkoittaa pyrrolidiinirengasta, tai yhdessä

Z R^2 :n ja typpiätomien kanssa, johon Z ja R^2 on sidottu, muodostaa heterosyklisen renkaan, joka voi lisäksi sisältää happiatomin, ja

5 R^3 ja R^4 voivat olla samanlaiset tai erilaiset ja olla toisistaan riippumattomasti vety tai C_1 - C_6 -alkyyli-ryhmä.

Patentti- ja innovaatiolinja

TUTKIMUSRAPORTTI

HAKEMUSNUMERO	LUOKITUS IPC ⁶ : C07C 233/25 y.m.
923645	
	☐ jatkuu kääntöpuolella

TUTKITTU AINEISTO	
Patenttivirastojen julkaisut FI, SE, NO, DK, DE, CH, EP, WO, GB, US:	
☐ jatkuu kääntöpuolella	
Muu aineisto	
☐ jatkuu kääntöpuolella	

[illegible]