

(19)



SUOMI - FINLAND

(FI)

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

(10) FI 931682 A7

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

(21) Patentihakemus - Patentansökan - Patent application **931682**

(51) Kansainvälinen patenttiluokitus - Internationell patentklassifikation -
International patent classification
**C07D217/24
C07D405/12
C07D409/12
C07D417/12**

(22) Tekemispäivä - Ingivningsdag - Filing date **14.04.1993**

(23) Saapumispäivä - Ankomstdag - Reception date **14.04.1993**

(41) Tullut julkiseksi - Blivit offentlig - Available to the public **16.10.1993**

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

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

15.04.1992 JP 4-095291

(71) Hakija - Sökande - Applicant

1 • Takeda Chemical Industries, Ltd, 1-1, Doshomachi 4-chome, Chuo-ku, Osaka-shi, Osaka 541, JAPANI, (JP)

(72) Keksijä - Uppfinnare - Inventor

1 • Natsugari, Hideaki, Japan, JAPANI, (JP)

2 • Shirafuji, Hideo, Japan, JAPANI, (JP)

3 • Doi, Takayuki, Japan, JAPANI, (JP)

(74) Asiamies - Ombud - Agent

Boco IP Oy Ab, Itämerenkatu 5, 00180 Helsinki

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

Tackykiniinireseptoriantagonistit, isokinolonit ja niiden valmistus

Tackykininreceptorantagonister, isokinoloner och deras framställning

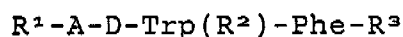
Takykiniinireseptoriantagonistit, isokinolonit ja niiden valmistus

Tachykininreceptorantagonister, isokinoloner och deras framställning

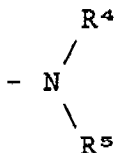
Esillä oleva keksintö koskee takykiniinireseptorin antagonistikoostumusta, heterosyklistä yhdistettä, jolla on sellaista antagonistista aktiivisuutta, sekä yhdisteen valmistusmenetelmää.

Yhdisteinä, joilla on substanssi P:n reseptorin antagonistista aktiivisuutta, tunnetaan seuraavat yhdisteet:

(1) Julkaisussa EP-A-333 174 yhdiste, jolla on seuraava kaava:



jossa R^1 on vety tai aminoryhmää suojaava ryhmä; R^2 on vety, aminoryhmää suojaava ryhmä, karbamoyyli(alempi)alkyyli-ryhmä, karboksi(alempi)alkyyli-ryhmä tai suojattu karboksi(alempi)alkyyli-ryhmä; R^3 on ar(alempi)alkyyli-ryhmä, ryhmä, jolla on seuraava kaava:

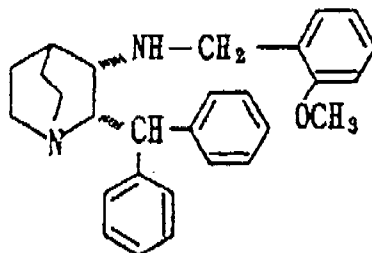


jossa R^4 ja R^5 kumpikin ovat vety, aryyli tai alempi alkyyli, jossa voi olla sopiva substituentti (sopivia substituentteja), tai R^4 ja R^5 ovat kytketyt yhteen, jotta muodostuu bentseeniin kondensoitunut alkyleeni tai ryhmä, jolla on seuraava kaava:

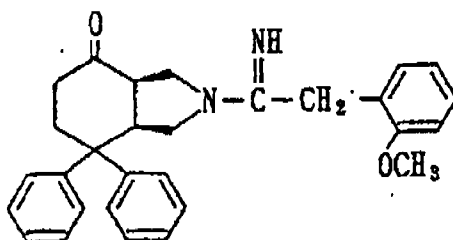


jossa R^6 on vety, aryyli tai alempi alkyyli, jossa voi olla sopiva substituentti (sopivia substituentteja); A on yksinkertainen sidos tai yksi aminohappotähde tai kaksi aminohappotähdettä, edellyttäen, että kun A on yksi -D-Trp:n aminohappotähde, silloin R^4 ei ole vety; ja sen suola,

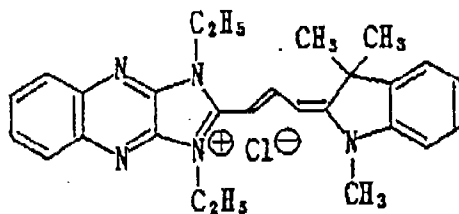
(2) Julkaisuna EP-A-436 334 muun muassa yhdiste, jolla on seuraava kaava:



(3) Julkaisussa EP-A-429 366 muun muassa yhdiste, jolla on seuraava kaava:

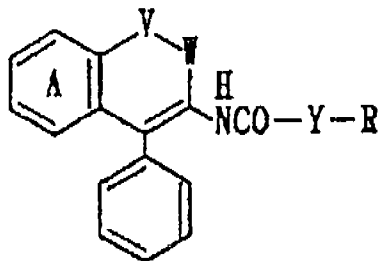


(4) Julkaisussa Journal of Medicinal Chemistry, 34, s. 1751, 1991, muun muassa yhdiste, jolla on seuraava kaava:



Lisäksi heterosykliset yhdisteet [A], jotka esitetään alla taulukossa 1, ovat myös tunnettuja. Kuitenkaan mikään julkaisu ei ole koskaan esittänyt, että näillä yhdisteillä olisi jotain substanssi P:n reseptoriin liittyvää aktiivisuutta.

[Taulukko 1]



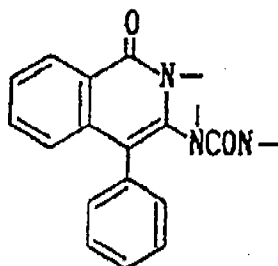
Vastaava patentti- hakemus	V	W	-Y-R	Käyttö
US 3862152	-N=	=CH-	H -N-R ³ (R ³ =H, alkyyli, aryyli, aral- kyyli, jne.)	Syövän- vastainen aine
EP 354994	$\begin{array}{c} (O)_m \\ \uparrow \\ -N= \end{array}$	=CH-	H -N-(CH ₂) _n  jne.	ACAT-inhi- biittori
EP 421456	$\begin{array}{c} R^1 \\ \\ -N-, -N= \end{array}$	$\begin{array}{c} R^2 \\ \\ -CO-, =C- \end{array}$	H -N-(CH ₂) _n  jne.	ACAT-inhi- biittori

Takykiniini on yleinen nimi, joka merkitsee neuropeptidien ryhmää. Nisäkkäillä tunnettuja ovat substanssi P, neurokiniini A ja neurokiniini B. Tiedetään myös, että sitoutumalla vastaaviin reseptoreihinsa (neurokiniini 1, neurokiniini 2, neurokiniini 3), joita on läsnä kehossa, nämä peptidit tuovat esiin erilaisia biologisia aktiivisuuksia.

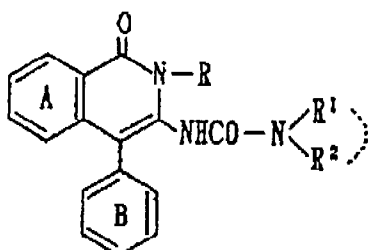
Niiden joukosta substanssi P on neuropeptidi, joka on ollut tunnettu kaikista pisimmän aikaa ja jota on tutkittu yksityiskohtaisimmin. Substanssi P:n tiedetään esittävän transmitteriaineena kriittistä roolia sekä perifeerisissä että sentraalisissa hermostojärjestelmissä. Tämän aineen epäillään myös kytkeytyvän erilaisiin patologisiin tiloihin (kipu, tulehdus, allergia, mielisairaus, jne.). Tämän johdosta on hartaasti etsitty yhdisteitä käytettäväksi varten lääkkeinä yllä mainittujen sairauksien hoitamiseksi, joilla yhdisteillä on tehokasta takykiniinireseptoria antagonisoivaa aktiivisuutta, erityisesti voimakasta antagonistista aktiivisuutta substanssi P-reseptoria kohtaan sekä muita suotuisia ominaisuuksia, kuten esimerkiksi turvallisuutta ja riittävää vaikutuksen kestoa annostelun jälkeen.

Esillä olevan keksinnön tarkoituksena on esittää lääkinällisesti käyttökelpoinen reseptoriantagonistikoostumus tai -valmiste, joka sisältää heterosyklisen yhdisteen tai suolan, joka rakenteellisesti eroaa tunnetuista, yllä mainituista yhdisteistä ja jolla on parannettua takykiniinireseptoria antagonisoivaa aktiivisuutta, uusia heterosyklisiä yhdisteitä, joilla on sellaista antagonistista aktiivisuutta, ja kaupallisesti käyttökelpoinen menetelmä niiden valmistamiseksi.

Esillä olevan keksinnön tekijät, tekivät paljon tutkimustyötä ottaen huomioon yllä mainitut seikat ja havaitsivat lopulta, että yhdisteellä tai sen suolalla, jolla on seuraava rakennerunko, on yllättäen korkeaa takykiniinireseptoria antagonisoivaa aktiivisuutta, erityisesti korkeaa antagonistiaktiivisuutta substanssi P:n reseptoria kohtaan. Niinpä kehitettiin esillä oleva keksintö.



Esillä oleva keksintö sellaisenaan kohdistuu (1) takykiniini-reseptorin antagonistikoostumukseen, joka sisältää yhdistettä, jolla on seuraava kaava:

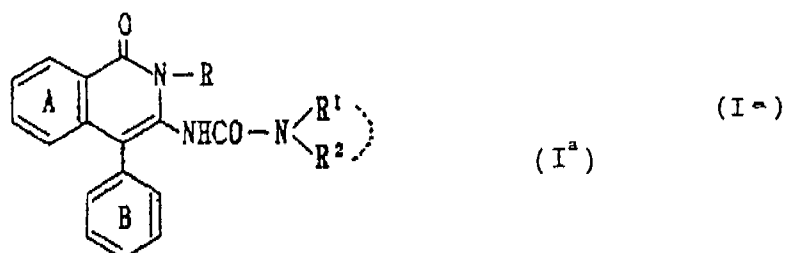


(I)

jossa rengas A ja rengas B kumpikin merkitsevät bentseeniren-gasta, joka voi olla substituoitu; R merkitsee vetyatomia tai alkyyliryhmää, joka voi olla substituoitu; R¹ tarkoittaa vetyatomia tai alkyyliryhmää, joka voi olla substituoitu; R² tarkoittaa hiilivetyryhmää, joka voi olla substituoitu, tai

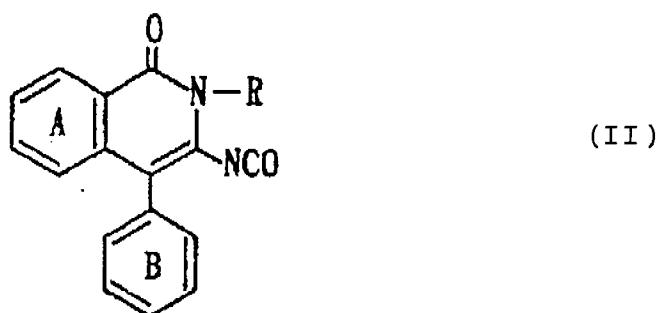
heterosyklistä ryhmää, joka voi olla substituoitu, tai R^1 ja R^2 yhdessä viereisen typpiätoimin kanssa muodostavat renkaan, joka voi olla substituoitu; tai sen suolaa,

(2) uuteen yhdisteeseen, jolla on seuraava kaava:

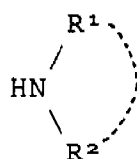


jossa rengas A ja rengas B kumpikin merkitsevät bentseeniren-
gasta, joka voi olla substituoitu; R merkitsee vetyatomia tai
alkyyli-ryhmää, joka voi olla substituoitu; R^1 merkitsee
vetyatomia tai alkyyli-ryhmää, joka voi olla substituoitu; R^2
merkitsee hiilivetyryhmää, joka voi olla substituoitu, tai
heterosyklistä ryhmää, joka voi olla substituoitu, tai R^1 ja
 R^2 yhdessä viereisen typpiätoimin kanssa muodostavat renkaan,
joka voi olla substituoitu, edellyttäen, että kun R^1 on vety
ja R^2 on fenyyli, joka on substituoitu alkyyli-llä tai halogee-
nilla, rengas A on substituoitu kahdella alkyyli-ryhmällä tai
kahdella halogeenilla ja rengas B on substituoimaton tai
substituoitu halogeenilla, tai sen suolaan.

(3) menetelmään yhdisteen (I^a) tai sen suolan valmistamiseksi,
siten että annetaan yhdisteen, jolla on seuraava kaava:



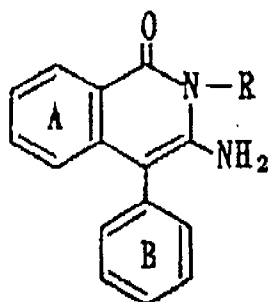
jossa kullakin symbolilla on sama merkitys kuin yllä on määri-
telty, tai sen suolan reagoida yhdisteen kanssa, jolla on seu-
raava kaava:



(III)

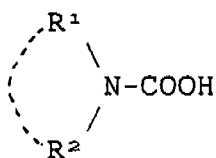
jossa kullakin symbolilla on sama merkitys kuin yllä on määritelty, tai sen suolan kanssa; ja

(4) menetelmään yhdisteen (I^a) tai sen suolan valmistamiseksi, siten että annetaan yhdisteen, jolla on seuraava kaava:



(IV)

jossa kullakin symbolilla on sama merkitys kuin yllä on määritelty, tai sen suolan reagoida yhdisteen kanssa, jolla on seuraava kaava:



(V)

jossa kullakin symbolilla on sama merkitys kuin yllä on määritelty, tai sen suolan tai sen reaktiokykyisen johdannaisen kanssa.

Yllä esitettyihin kaavoihin viitaten, rengas A ja rengas B on kumpikin bentseenirengas, joka voi olla substituoitu. Substituenttiin, joka voi olla läsnä tässä bentseenirenkaassa, tai substituentteihin, jotka voivat olla läsnä tässä bentseenirenkaassa, kuuluu muun muassa halogeeniatomeita, alkyyliryhmiä, jotka voivat olla halogenoituja, alkoksiryhmiä, jotka voivat olla halogenoituja, alkyylitioryhmiä, jotka voivat olla halogenoituja, C₁₋₇-asyyliaminoryhmiä (esimerkiksi formyylimino, asetylimino, propionylimino, butyryylimino, bentsoylimino, jne.), C₁₋₃-asyylioksiryhmiä (esim. formylioksi, asetok-

si, propionyylioksi, jne.), hydroksyyli-, nitro-, syano-, amino-, mono- tai di-C₁₋₄-alkyyliaminoryhmiä (esim. metyyliamino, etyyliamino, propyyliamino, dimetyyliamino, dietyyliamino, jne.), syklisiä aminoryhmiä (esim. 5-9-jäseninen syklinen aminohappo, joka voi sisältää typen lisäksi renkaan rakenteellisenä jäsenenä 1-3 heteroatomia, kuten esimerkiksi happea ja rikkiä, kuten esimerkiksi pyrrolidino, piperidino, morfolino, jne.), C₁₋₄-alkyylikarbonyyliaminoryhmiä, (esim. asetyyliamino, propionyyliamino, butyryyliamino, jne.), C₁₋₄-alkyyli-sulfonyyliaminoryhmiä (esim. metyyli-sulfonyyliamino, etyyli-sulfonyyliamino jne.), C₁₋₄-alkoksikarbonyyliryhmiä (esimerkiksi metoksikarbonyyli, etoksikarbonyyli, propoksikarbonyyli, jne.), karboksyyli, C₁₋₆-alkyylikarbonyyliryhmiä (esim. metyylikarbonyyli, etyylikarbonyyli, propyylikarbonyyli, jne.), karbamoyyli-, mono- tai di-C₁₋₄-alkyylikarbamoyyliryhmiä (esim. metyylikarbamoyyli, etyylikarbamoyyli, jne.) ja C₁₋₆-alkyyli-sulfonyyliryhmiä (esim. metyyli-sulfonyyli, etyyli-sulfonyyli, propyyli-sulfonyyli, jne.).

Halogeeniatomeina, yllä mainittujen substituenttien joukkoon voidaan lukea kuuluviksi fluori, kloori, bromi, ja jodi, ja kloori ja fluori ovat edullisia.

Alkyyliiryhminä, jotka voivat olla halogenoituja, voidaan mainita suoraketjuiset ja haaroituneet C₁₋₆-alkyyliiryhmät, jotka voivat olla substituoituja 1-5 halogeeniatomilla kuten esimerkiksi yllä mainituilla, ja esimerkkeinä voidaan mainita erityisesti metyyli, kloorimetyyli, difluorimetyyli, trikloorimetyyli, trifluorimetyyli, etyyli, 2-bromietyyli, 2,2,2-trifluorietyyli, pentafluorietyyli, propyyli, 3,3,3-trifluoripropyyli, isopropyyli, 2-trifluorimetyylietyyli, butyyli, 4,4,4-trifluoributyyli, isobutyyli, sek.-butyyli, tert.-butyyli, pentyyli, isopentyyli, neopentyyli, 5,5,5-trifluoripentyyli, 4-trifluorimetyylibutyyli, heksyyli, 6,6,6-trifluoriheksyyli, 5-trifluorimetyyli-pentyyli, jne. Edullisia ovat suoraketjuiset tai haaroituneet C₁₋₄-alkyyliiryhmät, jotka voivat olla substituoituja 1-3 halogeeniatomilla, kuten esimerkiksi niillä, jotka mainittiin yllä, kuten esimerkiksi metyyli, kloorimetyy-

li, difluorimetyyli, trikloorimetyyli, trifluorimetyyli, etyyli, 2-bromietyyli, 2,2,2-trifluorietyyli, propyyli, 3,3,3-trifluoripropyyli, isopropyyli, 2-trifluorimetyylietyyli, butyyli, 4,4,4-trifluoributyyli, isobutyyli, sek.-butyyli, tert.-butyyli jne.

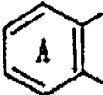
Mainittuina alkoksiryhminä, jotka voivat olla halogenoituja, tai mainittuina alkyylitioryhminä, jotka voivat olla halogenoituja, voidaan mainita valinnaisesti halogenoidut alkoksi- tai alkyylitioryhmät, joita muodostetaan sitomalla happi- tai rikkiatomi ja vastaavasti alkyyli- tai halogenoitu alkyyliryhmä, jotka yllä mainitaan.

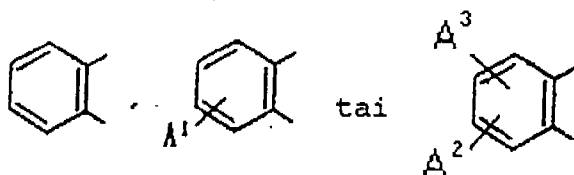
Mainittuina alkoksiryhminä, jotka voivat olla halogenoituja, voidaan mainita suoraketjuiset tai haaroitetut C_{1-5} -alkoksiryhmät, jotka voivat olla 1-5 halogeeniatomin substituoimia, kuten ne, jotka tässä yhteydessä edellä mainitaan, kuten esimerkiksi metoksi, difluorimetoksi, trifluorimetoksi, etoksi, 2,2,2-trifluorietoksi, propoksi, isopropoksi, butoksi, 4,4,4-trifluoributoksi, isobutoksi, sek.-butoksi, pentoksi, heksyylioksi, jne. Edullisia ovat suoraketjuiset tai haaroittuneet C_{1-4} -alkoksiryhmät sekä ne alkoksiryhmät, jotka on substituoitu 1-3 halogeeniatomilla, kuten esimerkiksi ne, jotka on tässä yhteydessä edellä mainittu, kuten esimerkiksi metoksi, difluorimetoksi, trifluorimetoksi, etoksi, 2,2,2-trifluorietoksi, propoksi, isopropoksi, butoksi, 4,4,4-trifluoributoksi, isobutoksi, sek.-butoksi, jne.

Mainittuina alkyylitioryhminä, jotka voivat olla halogenoituja, voidaan mainita suoraketjuiset tai haaroittuneet C_{1-5} -alkyylitioryhmät, jotka on voitu substituoida 1-5 halogeeniatomilla, sellaisilla, kuten tässä yhteydessä edellä mainittiin, kuten esimerkiksi metyyllitio, difluorimetyyllitio, trifluorimetyyllitio, etyyllitio, propyyllitio, isopropyyllitio, butyyllitio, 4,4,4-trifluoributyyllitio, pentyyllitio, heksyyllitio jne. Edullisia ovat suora- ja haaraketjuiset C_{1-4} -alkyylitioryhmät sekä ne alkyylitioryhmät, jotka on substituoitu 1-3 halogeeniatomilla, sellaisilla, jotka on mainittu tässä

yhteydessä edellä, kuten esimerkiksi metyyylitio, difluorimetyylitio, trifluorimetyylitio, etyyylitio, propyyylitio, isopropyyylitio, butyyylitio, 4,4,4-tri- fluoributyyylitio, jne.

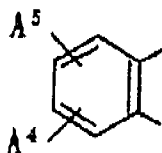
Substituenttiryhvät renkaassa A tai renkaassa B voivat olla renkaan valinnaisissa asemissa, ja silloin kun kaksi tai useampia substituentteja on läsnä, ne voivat olla samoja tai eri substituentteja. Substituenttien lukumäärä voi vaihdella yhdestä neljään. Vierekkäiset hiiliatomit renkaassa A tai B voivat olla sidotut $-(CH_2)_n-$ ryhmään (n merkitsee kokonaislukua 3-5, jotta muodostuu 5-7-jäseninen rengas kuten esimerkiksi syklopenteeni, syklohekseeni, syklohepteeni, jne., ja tällä tavalla muodostuneet yhdisteet kuuluvat myös kohteena olevan yhdisteen (I) piiriin.

Viitaten renkaaseen A, osan  konkreettisiin esimerkkeihin kuuluvat seuraavien kaavojen mukaiset ryhmät:

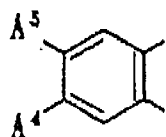


joissa A¹, A² ja A³ ovat samanlaisia tai erilaisia ja kukin tarkoittaa halogeeniatomia kuten esimerkiksi klooria, fluoria, jne., C₁-4-alkyyli ryhmää, kuten esimerkiksi metyyliä, etyyliä, isopropyyliä jne., tai C₁-4-alkoksiryhmää, kuten esimerkiksi metoksia jne.

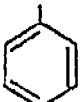
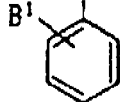
Renkaan A edullisia esimerkkejä ovat ryhmät, joilla on seuraava kaava:

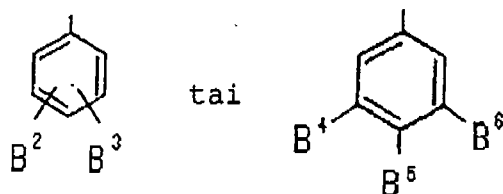


jossa A⁴ ja A⁵ ovat samanlaisia tai erilaisia ja kumpikin tarkoittaa C₁-4-alkyyli ryhmää, kuten esimerkiksi metyyliä jne. Erityisen edullisia esimerkkejä ovat ryhmät, joilla on seuraava kaava:



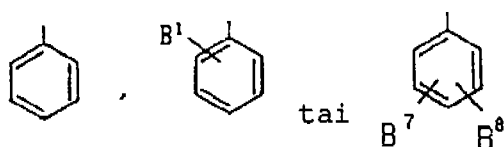
joissa A^4 ja A^5 ovat yllä esitetyn määritelmän mukaisia ryhmiä.

Viitaten renkaaseen B, osan  konkreettisiin esimerkkeihin kuuluvat ryhmät, joilla on kaava  ,  ,

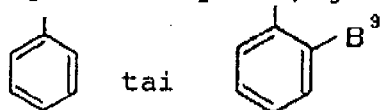


joissa B^1 , B^2 , B^3 , B^4 , B^5 ja B^6 ovat samanlaisia tai erilaisia ja kukin merkitsee halogeeniatomia, kuten esimerkiksi klooria, fluoria, jne., C_{1-4} -alkyyli ryhmää, kuten esimerkiksi metyyliä, etyyliä jne., C_{1-4} -alkoksiryhmää, kuten esimerkiksi metoksia jne.

Renkaan B edullisiin esimerkkeihin kuuluvat ryhmät, joilla on kaava



joissa B^1 :llä on sama merkitys kuin tässä yhteydessä aiemmin ja B^7 ja B^8 ovat samanlaisia tai erilaisia ja kumpikin tarkoittaa halogeeniatomia, kuten esimerkiksi fluoria, jne., tai C_{1-4} -alkyyli ryhmää, kuten esimerkiksi metyyliä jne. Erityisen edullisia esimerkkejä ovat ryhmät, joilla on kaava



joissa B^9 on C_{1-4} -alkyyli ryhmä, kuten esimerkiksi metyyli jne.

Yllä esitettyihin kaavoihin viitaten, R tarkoittaa vetyatomia tai alkyyli ryhmää, joka voi olla substituoitu. "Alkyyli ryhmän,

joka voi olla substituoitu", "alkyyliiryhmä", jota merkitään R:llä, on esimerkiksi suoraketjuinen tai haaroittunut C₁₋₆-alkyyliiryhmä, C₃₋₆-sykloalkyyliiryhmä tai C₃₋₆-sykloalkyyli-C₁₋₄-alkyyliiryhmä. Yllä mainittuun suora- tai haaraketjuiseen C₁₋₆-alkyyliiryhmään kuuluu metyyli, etyyli, propyyli, isopropyyli, butyyli, isobutyyli, sek.-butyyli, tert.-butyyli, pentyyli, neopentyyli, heksyyli jne. Edullisia ovat suoja- ja haaraketjuiset C₁₋₄-alkyyliiryhmät, kuten esimerkiksi metyyli, etyyli, propyyli, isopropyyli, butyyli, isobutyyli, sek.-butyyli, tert.-butyyli jne. C₃₋₆-sykloalkyyliiryhmä voi olla esimerkiksi syklopropyyli, syklopentyyli tai sykloheksyyli. C₃₋₆-sykloalkyyli-C₁₋₄-alkyyliiryhmään kuuluvat muun muassa syklopropyyli-metyyli ja syklopropyyli-etyyli.

Substituenttiryhmään (substituenttiryhmiin), joka (jotka) valinnaisesti substituoii (substituoivat) mainittua alkyyliiryhmää, kuuluvat halogeeniatomit (esim. fluori, kloori, bromi, jodi, jne.), nitro, syano, hydroksyyli, C₁₋₄-alkoksiryhmiä (esim. metoksi, etoksi, propyylioksi, butyylioksi, isopropyylioksi, jne.), C₁₋₄-alkyyliitioryhmiä (esim. metyyli-tio, etyyli-tio, propyyli-tio jne.), aminoryhmiä, mono- tai di-C₁₋₄-alkyyliaminoryhmiä (esim. metyyli-amino, etyyli-amino, propyyli-amino, dimetyyli-amino, dietyli-amino, jne.), syklisiä aminoryhmiä (esim. 5-9-jäsenisiä, syklisiä aminoryhmiä, jotka voivat tyypin lisäksi renkaan rakenteellisena jäsenenä sisältää 1-3 heteroatomia, kuten esimerkiksi happea ja rikkiä, kuten esimerkiksi pyrrolidino, piperidino, morfolino, jne.), C₁₋₄-alkyylikarbo-nyyliaminoryhmiä (esimerkiksi asetyyli-amino, propionyyli-amino, butyryyli-amino, jne.), C₁₋₄-alkyyli-sulfonyyliaminoryhmiä (esim. metyyli-sulfonyyli-amino, etyyli-sulfonyyli-amino, jne.) C₁₋₄-alkoksikarbonyyliiryhmiä (esim. metoksikarbonyyli, etoksikarbonyyli, propoksikarbonyyli, jne.), karboksyyli, C₁₋₆-alkyylikarbonyyliiryhmiä (esimerkiksi metyylikarbonyyli, etyylikarbonyyli, propyylikarbonyyli, jne.), karbamoyyli-, mono- tai di-C₁₋₄-alkyylikarbamoyyliiryhmiä (esim. metyylikarbamoyyli, etyylikarbamoyyli, jne.), C₁₋₆-alkyyli-sulfonyyliiryhmiä (esim. metyyli-lisulfonyyli, etyyli-lisulfonyyli, propyyli-lisulfonyyli, jne.) jne. Näistä substituenttityypeistä voi olla läsnä 1-5, mie-

luummin 1 tai 2.

R:n edullisia esimerkkejä ovat vetyatomi tai suoraketjuinen tai haaroittunut C_{1-4} -alkyyli-ryhmä (esim. metyyli, etyyli, n-propyyli, n-butyli, jne.). R:n edullisia esimerkkejä ovat myös C_{1-4} -alkyyli, joka on substituoitu dimetyyliaminolla (esimerkiksi dimetyyliaminometyyli, dimetyyliaminoetyyli, jne.).

Edelleen edellä esitettyihin kaavoihin viitaten, R^1 merkitsee vetyatomia tai alkyyli-ryhmää, joka voi olla substituoitu. "Alkyyli-ryhmään" lasketaan mukaan mieluummin suoraketjuinen tai haaroittunut C_{1-6} -alkyyli-ryhmä, C_{3-6} -sykloalkyyli-ryhmä tai C_{3-6} -sykloalkyyli- C_{1-4} -alkyyli-ryhmä. Yllä mainittuun suoraketjuiseen tai haaroittuneeseen C_{1-6} -alkyyli-ryhmään lasketaan mukaan metyyli, etyyli, propyyli, isopropyyli, butyyli, isobutyli, sek.-butyyli, tert.-butyyli, pentyyli, neopentyyli, heksyyli, jne., ja se voi mieluummin olla suoraketjuinen tai haaroittunut C_{1-4} -alkyyli-ryhmä, kuten esimerkiksi metyyli, etyyli, propyyli, isopropyyli, butyyli, isobutyli, sek.-butyyli, tert.-butyyli, jne. C_{3-6} -sykloalkyyli-ryhmä voi olla esimerkiksi syklopropyyli, syklopentyyli tai sykloheksyyli jne. C_{3-6} -sykloalkyyli- C_{1-4} -alkyyli-ryhmään kuuluvat syklopropyyli-metyyli, syklopropyylietyyli jne.

Substituentti-ryhmään (substituentti-ryhmiin), joka (jotka) valinnaisesti substituoivat (substituoivat) mainittua alkyyli-ryhmää R^1 :n suhteen, lasketaan mukaan sama substituentti, joka merkitsee "alkyyli-ryhmän, joka voi olla substituoitu", "substituenttia", jota esitetään R:llä, sekä fenyyli-ryhmä.

R^1 :n edullisia esimerkkejä ovat vetyatomi tai C_{1-4} -alkyyli-ryhmä, joka voi olla substituoitu fenyyllillä (esim. metyyli, etyyli, propyyli, isopropyyli, butyyli, isobutyli, bentsyyli, jne.).

R^1 :n edullisempi esimerkki on C_{1-4} -alkyyli-ryhmä (esim. metyyli, etyyli, propyyli, isopropyyli, jne.).

Viitaten edelleen edellä esitettyihin kaavoihin, R^2 merkitsee hiilivetyryhmää, joka voi olla substituoitu, tai heterosyklistä ryhmää, joka voi olla substituoitu. "Hiilivetyryhmän, joka voi olla substituoitu" termiin "hiilivetyryhmä", jota R^2 esittää, kuuluvat alkyyli-, aryyli- ja aralkyyli-ryhmät. Edullisia esimerkkejä ovat aryyli- ja aralkyyli-ryhmä, mieluummin aralkyyli-ryhmä.

Juuri yllä mainittuun termiin alkyyliryhmä lasketaan mukaan mieluummin suoraketjuinen tai haaroitunut C_{1-8} -alkyyli-ryhmä, C_{3-6} -sykloalkyyli-ryhmä tai C_{3-6} -sykloalkyyli- C_{1-4} -alkyyli-ryhmä. Termi suoraketjuinen tai haaroitunut C_{1-8} -alkyyli-ryhmä sisältää metyylin, etyylin, propyylin, isopropyylin, butyylin, isobutyylin, sek.-butyylin, tert.-butyylin, pentyylin, isopentyylin, neopentyylin, heksyylin, heptyylin, oktyylin jne. Eri-tyisen edullinen on suoraketjuinen tai haaroitunut C_{1-8} -alkyyli-ryhmä, kuten esimerkiksi metyyli, etyyli, propyyli, isopropyyli, butyyli, sek.-butyyli, tert.-butyyli, pentyyli, isopentyyli, neopentyyli, heksyyli jne. C_{3-6} -sykloalkyyli-ryhmän piiriin luetaan syklopropyyli, syklopentyyli, sykloheksyyli jne. C_{3-6} -sykloalkyyli- C_{1-4} -alkyyli-ryhmiin kuuluvat syklopropyyli-metyyli, syklopropyyli-etyyli, syklobutyyli-metyyli, syklopentyyli-metyyli, sykloheksyyli-metyyli jne.

Yllä mainittu aryyli-ryhmä tarkoittaa mieluummin C_{6-10} -aryyli-ryhmää, kuten esimerkiksi fenyyli- ja naftyyli-ryhmää, ja vielä mieluummin C_{6-8} -aryyli-ryhmää, kuten esimerkiksi fenyyliä jne.

Aralkyyli-ryhmä, joka mainitaan myös yllä, käsittää mieluummin C_{7-16} -aralkyyli-ryhmän, kuten esimerkiksi bentsyylin, 1-fenyyli-etyylin, 2-fenyyli-etyylin, 1-fenyyli-propyylin, 2-fenyyli-propyylin, 3-fenyyli-propyylin, difenyyli-metyylin, 1-naftyyli-metyylin, 2-naftyyli-metyylin jne. ja vielä mieluummin C_{7-13} -aralkyyli-ryhmän, kuten esimerkiksi bentsyylin, 1-fenyyli-etyylin, 2-fenyyli-etyylin, 1-fenyyli-propyylin, 2-fenyyli-propyylin, 3-fenyyli-propyylin, difenyyli-metyylin jne. Eri-tyisen edullisia

ovat C₇₋₈-aralkyyli-ryhmät, kuten esimerkiksi bentsyyli, 1-fenylylietyyli jne.

R²:lla merkityllä hiilivetyryhmällä voi olla 1-5, mieluummin 1-3 substituenttiryhmää, jotka voivat olla samanlaisia tai erilaisia. Sellaisten substituenttiryhmien piiriin, jotka voidaan mainita esimerkkeinä, kuuluu halogeeniatomeita (esim. fluori, kloori, bromi, jodi, jne.), nitro-, syano-, hydroksyyli-, C₁₋₄-alkoksi-ryhmiä (esim. metoksi, etoksi, propyylioksi, butyylioksi, isopropyylioksi, jne.), C₁₋₄-alkyyli-tyri-ryhmiä (esimerkiksi metyyli-tyri, etyyli-tyri, propyyli-tyri, isopropyyli-tyri, butyyli-tyri, jne.), aminoryhmä, mono- tai di-C₁₋₄-alkyyli-aminoryhmiä (esim. metyyliamino, etyyliamino, propyyliamino, dimetyyliamino, dietyyliamino, jne.), syklisiä aminoryhmiä (esim. 5-9-jäsenisiä, syklisiä aminoryhmiä, jotka voivat rengasrakenteen jäsenenä sisältää 1-3 heteroatomia, kuten esimerkiksi happea ja rikkiä typen lisäksi, kuten esimerkiksi pyrrolidino, piperidino, morfolino, jne.), C₁₋₄-alkyyli-karbo-nyyliaminoryhmiä (esim. asetyyliamino, propionyyliamino, butyryyliamino, jne.), aminokarbonyylioksi-ryhmä, mono- tai di-C₁₋₄-alkyyliaminokarbonyylioksi-ryhmiä (esim. metyyliaminokarbonyylioksi, etyyliaminokarbonyylioksi, dimetyyliaminokarbonyylioksi, dietyyliaminokarbonyylioksi, jne.), C₁₋₄-alkyyli-sulfonyyliaminoryhmiä (esim. metyyli-sulfonyyliamino, etyyli-sulfonyyliamino, propyyli-sulfonyyliamino, jne.), C₁₋₄-alkoksi-karbonyyli-ryhmiä (esim. metoksikarbonyyli, etoksikarbonyyli, propoksikarbonyyli, isobutoksikarbonyyli, jne.), bentsyyli-oksikarbonyyli-ryhmä, karboksyyli, C₁₋₆-alkyyli-karbonyyli-ryhmiä (esim. metyyli-karbonyyli, etyyli-karbonyyli, butyyli-karbonyyli, jne.), C₃₋₆-sykloalkyyli-karbonyyli-ryhmiä (esim. sykloheksyyli-karbonyyli jne.), karbamoyyli, mono- tai di-C₁₋₄-alkyyli-karba-moyyli-ryhmiä (esim. metyyli-karbamoyyli, etyyli-karbamoyyli, propyyli-karbamoyyli, butyyli-karbamoyyli, dietyli-karbamoyyli, dibutyli-karbamoyyli, jne.), C₁₋₆-alkyyli-sulfonyyli-ryhmiä (esim. metyyli-sulfonyyli, etyyli-sulfonyyli, propyyli-sulfonyyli, jne.) ja niin edelleen. Edelleen, "heterosyklistä ryhmää, joka voi olla substituoitu", jota merkitään R²:lla, jota tässä yhteydessä jäljempänä kuvataan yksityiskohtaisesti, voidaan

käyttää substituenttina tälle hiilivetyryhmälle. Tämän heterosyklisen ryhmän piiriin, joka voi olla substituoitu, kuuluu muun muassa 5- tai 6-jäsenisiä, aromaattisia, monosyklisiä, heterosyklisiä ryhmiä (esim. furyyli, tienyyli, pyrrolyyli, oksatsolyyli, isoksatsolyyli, tiatsolyyli, isotiatsolyyli, imidatsolyyli, pyratsolyyli, 1,2,3-oksadiatsolyyli, 1,2,4-oksadiatsolyyli, 1,3,4-oksadiatsolyyli, furatsanyyli, 1,2,3-tiatsolyyli, 1,2,4-tiatsolyyli, 1,3,4-tiadiatsolyyli, 1,2,3-triatsolyyli, 1,2,4-triatsolyyli, tetratsolyyli, pyridyyli, pyridatsinyyli, pyrimidinyyli, pyratsinyyli, triatsinyyli, jne.), jotka voivat olla substituoidut 1-3 substituentilla, jotka valitaan esimerkiksi C_{1-4} -alkyyli-ryhmien (esim. metyylin, etyylin, propyylin, butyylin, jne.), C_{3-6} -sykloalkyyli-ryhmien (esim. syklopropyylin, syklobutyylin, syklopentyylin, sykloheksyylin, jne.), halogeeniatomien (esim. fluorin, kloorin, bromin, jodin, jne.), hydroksyylin, C_{1-4} -alkoksiryhmien (esim. metoksin, etoksin, propyylioksin, butyylioksin, isopropyylioksin, jne.), C_{1-4} -alkyyli-tyri-ryhmien (esim. metyylytion, etyylytion, propyylytion, isopropyylytion, butyylytion, jne.), aminon, mono- tai di- C_{1-4} -aminoalkyyli-ryhmien (esim. metyyliaminon, etyyliaminon, propyyliaminon, dimetyyliaminon, dietyyliaminon, jne.), C_{1-4} -alkoksikarbonyyli-ryhmien (esim. metoksikarbonyylin, etoksikarbonyylin, propoksikarbonyylin, isobutoksikarbonyylin, jne.), karboksyylin, C_{1-6} -alkyylikarbonyyli-ryhmien (esim. metyylikarbonyylin, etyylikarbonyylin, butyylikarbonyylin, jne.) ja niin edelleen, piiristä. Kun hiilivetyryhmä R^2 on C_{3-6} -sykloalkyyli-ryhmä, aryyli-ryhmä tai aralkyyli-ryhmä, se voi olla substituoitu C_{1-4} -alkyyli-llä esim. metyyli-llä, etyyli-llä, propyyli-llä, butyyli-llä, jne.).

"Heterosyklisen ryhmän, joka voi olla substituoitu", "heterosykliseen ryhmään", jota R^2 esittää, luetaan mukaan suuri määrä 5-9-jäsenisiä, edullisesti 5-6-jäsenisiä, aromaattisia tai ei-aromaattisia, heterosyklisiä ryhmiä, jotka hiilen lisäksi sisältävät 1-4, mieluummin 1 tai 2 heteroatomia, kuten esimerkiksi typpeä, happea ja/tai rikkiä.

Aromaattisiin, heterosyklisiin ryhmiin, jotka mainittiin yllä, kuuluu aromaattisia, monosyklisiä, heterosyklisiä ryhmiä, kuten esimerkiksi furyyli, tienyyli, pyrrolyyli, oksatsolyyli, isoksatsolyyli, tiatsolyyli, isotiatsolyyli, imidatsolyyli, pyratsolyyli, tiofenyyli, 1,2,3-oksadiatsolyyli, 1,2,4-oksadiatsolyyli, 1,3,4-oksadiatsolyyli, furatsanyyli, 1,2,3-tiadiatsolyyli, 1,2,4-tiadiatsolyyli, 1,3,4-tiadiatsolyyli, 1,2,3-triatsolyyli, 1,2,4-triatsolyyli, tetratsolyyli, pyridyyli, pyridatsinyyli, pyrimidinyyli, pyratsinyyli, triatsinyyli, jne. ja aromaattisia, kondensoituja, heterosyklisiä ryhmiä, kuten esimerkiksi bentsofuranyyli, isobentsofuranyyli, bentso-[b]tienyyli, indolyyli, isoindolyyli, 1H-indatsolyyli, bentsoimidatsolyyli, bentsoksatsolyyli, 1,2-bentsisoksatsolyyli, bentsotiatsolyyli, 1,2-bentsisotiatsolyyli, 1H-bentstriatsolyyli, kinolyyli, isokinolyyli, sinnolinyyli, kinatsolinyyli, kinoksalinyyli, ftalatsinyyli, naftyridinyyli, purinyyli, pteridinyyli, karbatsolyyli, α -karbolinyyli, β -karbolinyyli, γ -karbolinyyli, akridinyyli, fenoksatsinyyli, fenotiatsinyyli, fenatsinyyli, fenoksatiinyyli, tiantrenyyli, fenantridinyyli, fenatrolinyyli, indolidinyyli, pyrrolo[1,2-b]pyridatsinyyli, pyratsolo[1,5-a]pyridyyli, imidatso[1,2-a]pyridyyli, imidatso[1,5-a]pyridyyli, imidatso[1,2-b]pyridatsinyyli, imidatso[1,2-a]pyrimidinyyli, 1,2,4-triatsolo[4,3-a]pyridyyli, 1,2,4-triatsolo[4,3-b]pyridatsinyyli, jne.

Yllä mainittuihin ei-aromaattisiin, heterosyklisiin ryhmiin kuuluvat muun muassa oksiranyyli, atsetidinyyli, oksetanyyli, pyrrolidinyyli, tetrahydrofuryyli, tiolanyyli, piperidyyli, tetrahydropyranyyli, morfolinyyli, tiomorfolinyyli, pyratsinyyli jne.

Yllä mainittujen heterosyklisten ryhmien joukossa 5- tai 6-jäseniset, heterosykliset ryhmät ovat edullisia, ja esimerkiksi furyyliä, tienyyliä, pyrrolyyliä, oksatsolyyliä, isoksatsolyyliä, imidatsolyyliä, pyratsolyyliä, pyridyyliä, pyridatsinyyliä, kinolyyliä, isokinolyyliä, tiatsolyyliä tiadiatsolyyliä, tiofenyyliä, jne. voidaan käyttää edullisesti. Tiatsolyyli ja tiadiatsolyyli ovat erityisen käyttökelpoisia.

Mainitun "heterosyklisen ryhmän, joka voi olla substituoitu", "substituentteja", jota esitetään R^2 :lla, ovat 1-3 substituenttia, jotka valitaan ryhmästä, johon kuuluu C_{1-4} -alkyyli-ryhmiä (esimerkiksi metyyli, etyyli, propyyli, butyyli, jne.), C_{3-6} -sykloalkyyli-ryhmiä (esim. syklopropyyli, syklobutyyli, syklopentyyli, sykloheksyyli, jne.), halogeeniatomeja (esim. fluori, kloori, bromi, jodi, jne.), nitro, syano, hydroksyyli, C_{1-4} -alkoksiryhmiä (esim. metoksi, etoksi, propyylioksi, butyylioksi, isopropyylioksi, jne.), C_{1-4} -alkyyliitioryhmiä (esim. metyyliitio, etyyliitio, propyyliitio, isopropyyliitio, butyyliitio, jne.), amino, mono- tai di- C_{1-4} -alkyyliaminoryhmiä (esim. metyyliamino, etyyliamino, propyyliamino, dimetyyliamino, di-etyyliamino, jne.), syklisiä aminoryhmiä (esim. 5-9-jäsenisiä, syklisiä aminoryhmiä, jotka voivat typen lisäksi sisältää rengasrakenteen jäsenenä 1-3 heteroatomia, kuten esimerkiksi hap-
pea tai rikkiä, kuten esimerkiksi pyrrolidino, piperidino, morfolino, jne.), C_{1-4} -alkyylikarbonyyliaminoryhmiä (esim. asetyyliamino, propionyyliamino, butyryyliamino, jne.), aminokarbonyylioksi, mono- tai di- C_{1-4} -alkyyliaminokarbonyylioksi-ryhmiä (esim. metyyliaminokarbonyylioksi, etyyliaminokarbonyylioksi, dimetyyliaminokarbonyylioksi, dietyyliaminokarbonyylioksi, jne.), C_{1-4} -alkyyliisulfonyyliaminoryhmiä (esim. metyyliisulfonyyliamino, etyyliisulfonyyliamino, propyyliisulfonyyliamino, jne.), C_{1-4} -alkoksikarbonyyli-ryhmiä (esim. metoksikarbonyyli, etoksikarbonyyli, propoksikarbonyyli, isobutoksikarbonyyli, jne.), karboksyyli, C_{1-6} -alkyylikarbonyyli-ryhmiä (esim. metyylikarbonyyli, etyylikarbonyyli, butyylikarbonyyli, jne.), C_{3-6} -sykloalkyylikarbonyyli-ryhmiä (esim. sykloheksyylikarbonyyli, jne.), karbamoyyli, mono- tai di- C_{1-4} -alkyylikarbamoyyli-ryhmiä (esim. metyylikarbamoyyli, etyylikarbamoyyli, propyylikarbamoyyli, butyylikarbamoyyli, dietylikarbamoyyli, dibutyylikarbamoyyli, jne.), C_{1-6} -alkyyliisulfonyyli-ryhmiä (esim. metyyliisulfonyyli, etyyliisulfonyyli, propyyliisulfonyyli, jne.), C_{3-6} -sykloalkyyliisulfonyyli-ryhmiä (esim. syklopentyyliisulfonyyli, sykloheksyyliisulfonyyli, jne.) ja fenyyli-, naftyyli-, fenoksi-, bentsoyyli-, fenoksikarbonyyli-, fenyyli- C_{1-4} -alkyylikarbamoyyli-, fenyylikarbamoyyli-, fenyyli- C_{1-4} -alkyylikar-

bonyyliamino-, bentsoyyliamino-, fenyyli-C₁₋₄-alkyyylisulfonyyli-, fenyyylisulfonyyli-, fenyyli-C₁₋₄-alkyyylisulfinyyli-, fenyyli-C₁₋₄-alkyyylisulfonyyliamino- tai fenyyylisulfonyyliaminoryhmä, jossa voi olla 1-4 substituenttiryhmää (fenyyli- ja naftyyli-ryhmässä sijaitseviin substituenttiryhmiin kuuluu muun muassa C₁₋₄-alkyyli-ryhmiä, kuten esimerkiksi metyyli, etyyli, propyyli, butyyli, isopropyyli, jne., C₁₋₄-alkoksiryhmiä, kuten esimerkiksi metoksi, etoksi, n-propyylioksi, i-propyylioksi, n-butyylioksi, jne., halogeeniatomeja, kuten esimerkiksi kloori, bromi, jodi, jne., hydroksyyli, bentsyylioksi, amino, mono- tai di-C₁₋₄-alkyyliaminoryhmiä, kuten esimerkiksi ne, jotka on tässä yhteydessä aiemmin edellä mainittu, nitro- ja C₁₋₆-alkyylikarbonyyli-ryhmät kuten edellä mainitut).

R² on edullisesti (1) fenyyli tai C₇₋₈-aralkyyli-ryhmä (esim. bentsyyli, 1-fenyylietyyli, jne.), jossa voi olla 1-3 substituenttiryhmää, kuten esimerkiksi halogeeniatomeita (esim. fluori, kloori, jne.), C₁₋₄-alkyyli-ryhmiä (esim. metyyli, etyyli, jne.), C₁₋₄-alkoksiryhmiä (esim. metoksi, etoksi, propyylioksi, isopropyylioksi, jne.), jne., (2) C₃₋₇-sykloalkyyli-metyyli-ryhmä (esim. sykloheksyyli-metyyli, jne.), (3) C₁₋₈-alkyyli-ryhmä, kuten esimerkiksi metyyli, joka on substituoitu heterosyklisellä ryhmällä, kuten esimerkiksi 5- tai 6-jäsenisellä heterosyklisellä ryhmällä, joka voi hiilen lisäksi sisältää 1-3 heteroatomia (esim. typpeä, happea, rikkiä, jne.) (esim. furyylimetyyli, pyridylimetyyli, tienylimetyyli, jne.) tai (4) 5- tai 6-jäseninen heterosyklinen ryhmä, joka hiilen lisäksi sisältää 1-3 heteroatomia (esim. typpeä, happea, rikkiä, jne.) (esimerkiksi furyyli, pyridyyli, tienyyli, tiatsolyyli, tiadiatsolyyli, jne.) ja joka voi olla substituoitu C₁₋₄-alkyyllillä (esim. metyyllillä, etyyllillä, jne.), tai C₃₋₇-sykloalkyyllillä (esim. syklopropyyllillä, jne.).

R¹ ja R² yhdessä viereisen typpi-atomin kanssa voivat muodostaa renkaan, joka voi olla substituoitu. Tämän "renkaan, joka voi olla substituoitu", "rengas" voi olla esimerkiksi typpeä sisältävä heterosyklinen ryhmä, joka typen ja hiilen lisäksi sisältää 1-3 heteroatomia, jotka on valittu typen, hapen, ri-

kin, jne. piiristä, ja erityisesti se voi olla 3-13-jäseninen tyyppä sisältävä heterosyklinen ryhmä. Erityisesti se voi olla jokin tyydyttynyt monosyklinen, konjugoimaton tyydyttymätön monosyklinen, tyydyttymätön monosyklinen, polysyklinen ja silloittunut rengas-heterosyklinen järjestelmä.

Tyydyttynyt, monosyklinen, heterosyklinen ryhmä käsittää 5-9-jäsenisiä, monosyklisiä, heterosyklisiä ryhmiä, kuten esimerkiksi pyrrolidiinin, piperidiinin, heksametyleeni-iminiin, heptametyleeni-iminiin, oksatsolidiinin, morfoliinin, tiatsolidiinin, tiomorfoliinin, imidatsolidiinin, piperatsiinin, homopiperatsiinin jne..

Konjugoimaton, tyydyttymätön monosyklinen tai tyydyttymätön monosyklinen heterosykli käsittää 5-9-jäsenisiä, konjugoimattomia monosyklisiä tai tyydyttymättömiä monosyklisiä heterosyklisiä ryhmiä, kuten esimerkiksi pyrrolin, 1,2-dihydropyridiinin, 1,4-dihydropyridiinin, 1,2,3,6-tetrahydropyridiinin, 2-oksatsolidonin, 2-tiatsolidonin, imidatsolin, pyratsolin, 1,4,5,6-tetrahydropyrimidiinin jne..

Yllä mainittuun polysykliseen, heterosykliseen yhdisteeseen luetaan mukaan sellaisia, polysyklisiä, heterosyklisiä yhdisteitä kuten 2,3-dihydro-1H-indoli, 1,2,3,4-tetrahydrokinoliini, 2,3,4,5-tetrahydro-1H-1-bentsatsepiini, 2,3-dihydro-1H-isoindoli, 1,2,3,4-tetrahydroisokinoliini, 2,3,4,5-tetrahydro-1H-2-bentsatsepiini, 2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-bentsatsepiini, 1,2,3,4,5,6-heksahydro-1-bentsatsosiini, 1,2,3,4,5,6-heksahydro-2-bentsatsosiini, 1,2,3,4,5,6-heksahydro-3-bentsatsosiini, 2,3,4,5,6,7-heksahydro-1H-1-bentsatsosiini, 2,3,4,5,6,7-heksahydro-1H-2-bentsatsosiini, 2,3,4,5,6,7-heksahydro-1H-3-bentsatsosiini, 2,3,4,5,6,7-heksahydro-1H-4-bentsatsosiini, β -karboliini, fenoksatsiini, fenotiatsiini, indoli, 3H-3-bentsatsepiini, 3,4-dihydrokinoliini, bentsimidatsoli, 1,4-bentsodiatsepiini jne.

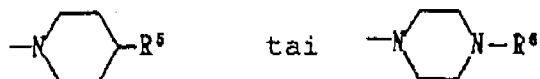
Silloitettuun, heterosykliseen renkaaseen luetaan mukaan sellaisia silloitettuja, heterosyklisiä renkaita kuten 1,8-di-

atsaspiro[4,5]dekaani, 2,8-diatsaspiro[4,5]dekaani, 1,3,8-triatsaspiro[4,5]dekaani, 1,5,9-triatsaspiro[5,5]undekaani, 1-oksa-3,9-diatsaspiro[5,5]undekaani, 7-atsabisyklo[2,2,1]heptaani, 8-atsabisyklo[3,2,1]oktaani, 9-atsabisyklo[3,3,1]nonaani jne.

"Renkaan, joka voi olla substituoitu", "rengas", jonka R^1 ja R^2 voivat yhteisesti muodostaa viereisen typpiatomin kanssa, on mieluummin tyydyttynyt, monosyklinen heterosykli, sellainen kuin yllä mainitut. Erityisesti edullisia ovat pyrrolidiini, piperidiini, piperatsiini, morfoliini, jne. ja erityisemmin piperidiini ja piperatsiini.

"Substituentti" "renkaassa, joka voi olla substituoitu" ja jonka R^1 ja R^2 voivat muodostaa viereisen typpiatomin kanssa, voi esimerkiksi olla hiilivetyryhmä tai heterosyklinen ryhmä, joka voi olla substituoitu, mikä tässä yhteydessä aiemmin on mainittu R^2 :n suhteen.

"Rengas, joka voi olla substituoitu" ja jonka R^1 ja R^2 voivat muodostaa viereisen typpiatomin kanssa, voi olla mieluummin rengas, jolla on kaava

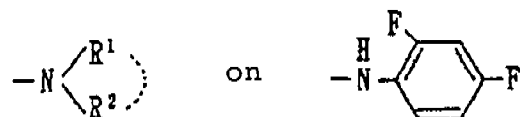


joissa R^5 ja R^6 kumpikin tarkoittaa hiilivetyryhmää, joka voi olla substituoitu, tai heterosyklinen ryhmä, joka voi olla substituoitu.

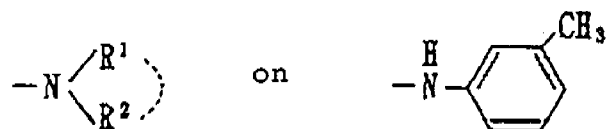
Yllä esitettyssä kaavassa hiilivetyryhmä, joka voi olla substituoitu, ja heterosyklinen ryhmä, joka voi olla substituoitu, kumpikin merkitty R^5 :llä ja R^6 :llä, voi olla esimerkiksi hiilivetyryhmä, joka voi olla substituoitu, ja heterosyklinen ryhmä, joka voi olla substituoitu, mikä tässä yhteydessä aiemmin mainittiin R^2 :n suhteen.

R^5 :n ja R^6 :n edullisina esimerkkeinä voidaan mainita hiilivetyryhmät, erityisesti C_6 - $_{10}$ aryyliryhmät ja C_7 - $_{8}$ -aralkyyliiryhmät, kuten esimerkiksi bentsyyli.

Kun esillä olevan keksinnön mukaisessa kaavassa (I) R^1 on vety ja R^2 on fenyyli, joka on substituoitu halogeenilla, kuten esimerkiksi kahdella fluoriatomilla, osa



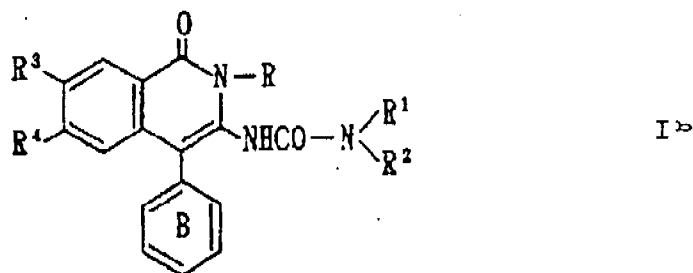
on edullista, että rengas A on bentseenirengas, joka on substituoitu kahdella alkyylillä, kuten esimerkiksi C_1 -4-alkyyliryhmällä tai kahdella halogeeniatomilla, ja rengas B on bentseenirengas, joka voi olla substituoitu halogeenilla. Kun R^1 on vety ja R^2 on fenyyli, joka on substituoitu alkyylillä, kuten esimerkiksi C_1 -4-alkyylillä yhdisteessä (I), esimerkiksi osa



rengas A on edullisesti bentseenirengas, joka on substituoitu kahdella alkyylillä, kuten esimerkiksi C_1 -4-alkyyliryhmällä tai kahdella halogeeniatomilla, ja rengas B on bentseenirengas, joka voi olla halogeenilla substituoitu.

Esillä olevan keksinnön mukainen yhdiste (I), jossa R^2 on heterosyklinen ryhmä, joka voi olla substituoitu, tai alkyyliryhmä, joka voi olla substituoitu heterosyklisellä ryhmällä, joka voi olla substituoitu, tai sen suola on erityisen käyttökelpoinen.

Erityisen edullinen on myös yhdiste (I), jolla on seuraava kaava:



jossa R^3 ja R^4 kumpikin merkitsee alkyyliryhmää; muut symbolit ovat edellä esitetyn määritelmän mukaisia, tai sen suola.

Yllä esitettyyn kaavaan (I^b) viitaten, alkyyliryhmä R³, R⁴ on edullisesti suoraketjuinen tai haaroittunut C₁₋₆-alkyyliryhmä, C₃₋₆-sykloalkyyliryhmä tai C₃₋₆-sykloalkyyli-C₁₋₄-alkyyliryhmä. Yllä mainittuun suoraketjuiseen tai haaroittuneeseen C₁₋₆-alkyyliryhmään luetaan mukaan metyyli, etyyli, propyyli, isopropyyli, butyyli, isobutyyli, sek.-butyyli, tert.-butyyli, pentyyli, neopentyyli, heksyyli, jne., ja suoraketjuiset tai haaroittuneet C₁₋₄-alkyyliryhmät, kuten esimerkiksi metyyli, etyyli, propyyli, isopropyyli, butyyli, isobutyyli, sek.-butyyli, tert.-butyyli, jne. ovat erityisen edullisia. C₃₋₆-sykloalkyyliryhmä voi olla esimerkiksi syklopropyyli, syklopentyyli tai sykloheksyyli. C₃₋₆-sykloalkyyli-C₁₋₄-alkyyliryhmä käsittää syklopropyyli-metyylin, syklopropyyli-etyylin jne.

Yllä mainitun yhdisteen (I^b) erilaisten lajien piiristä, yhdisteet, jotka täyttävät ainakin yhden seuraavista ehdoista (1)-(6), ovat erityisen käyttökelpoisia.

(1) R³ ja R⁴ kumpikin on suoraketjuinen tai haaroittunut C₁₋₄-alkyyliryhmä, kuten esimerkiksi metyyli, etyyli, propyyli, isopropyyli, butyyli, isobutyyli, jne., ja mieluummin metyyli.

(2) Rengas B on bentseenirengas, joka voi olla substituoitu halogeenilla (esim. fluorilla, kloorilla, jne.).

(3) R on C₁₋₄-alkyyli, kuten esimerkiksi metyyli.

(4) R² on aralkyyliryhmä, joka voi olla substituoitu, erityisesti C₇₋₈-aralkyyliryhmä (esim. bentsyyli, 2-fenyyli-etyyli, jne.), jossa voi olla 1 tai 2 substituenttia, jotka on valittu halogeenin (esim. fluorin, kloorin, jne.), C₁₋₄-alkoksin (esim. metoksin, etoksin, jne.) jne. piiristä.

(5) rengas B on substituomaton bentseenirangas ja R² on substituoitu fenyyli-ryhmä, erityisesti fenyyli, jossa on 1 tai 2 substituenttia, jotka on valittu halogeenin (esim. fluorin, kloorin, jne.), C₁₋₄-alkyylin (esim. metyylin, etyylin, jne.), C₁₋₄-alkoksin (esim. metoksin, etoksin, jne.) jne. piiristä.

(6) R^2 on C_1 - ϵ -alkyyli-ryhmä, joka on substituoitu heterosyklisellä ryhmällä, joka voi olla substituoitu (esim. tiatsolyyli tai tiadiatsolyyli, joka voi olla substituoitu C_1 - Δ -alkyyllillä tai C_3 - γ -sykloalkyyllillä, kuten esimerkiksi tiatsolyyllillä, metyyli-tiatsolyyllillä, metyyli-tiadiatsolyyllillä, syklopropyyli-tiadiatsolyyllillä, jne.).

Yhdisteiden (I $\Rightarrow$) tai niiden suolojen edulliset esimerkit voivat täyttää kaksi tai useampia yllä mainituista ehdoista seuraavasti:

1. (1) ja (4).
2. (1), (2) ja (4).
3. (1), (3) ja (4).
4. (1), (2), (3) ja (4).
5. (1) ja (5).
6. (1), (3) ja (5).

Esillä olevan keksinnön mukaisen yhdisteen (I) suola on mieluummin fysiologisesti hyväksyttävä happoadditiosuola. Sellaisen suolan esimerkkeihin luetaan mukaan suoloja epäorgaanisten happojen kanssa (esim. suolahapon, fosforihapon, bromivedyn, rikkihapon, jne. kanssa) sekä suoloja orgaanisten happojen kanssa (esimerkiksi etikkahapon, muurahaishapon, propionihapon, fumaarihapon, maleiinihapon, meripihkahapon, viinihapon, sitruunahapon, omenahapon, oksaalihapon, bentsoehapon, metaanisulfonihapon, bentseenisulfonihapon, jne. kanssa). Kun esillä olevan keksinnön mukaisilla yhdisteillä (I) on hapan ryhmä, kuten esimerkiksi $-\text{COOH}$, yhdisteet (I) voivat muodostaa suoloja epäorgaanisten emästen kanssa (esimerkiksi alkalimetallien tai maa-alkalimetallien, kuten esimerkiksi natriumin, kaliumin, magnesiumin, jne. kanssa; ammoniakin kanssa) tai suoloja orgaanisten emästen kanssa (esim. tri- C_1 - β -alkyyliamiinin, kuten esimerkiksi trietyyliamiinin kanssa).

Seuraavassa kuvataan menetelmä esillä olevan keksinnön mukaisen yhdisteen (I) ja sen suolan valmistamiseksi.

Yhdiste (I) tai sen suola voidaan syntetisoida esim. seuraavilla vaihtoehtoisilla menetelmillä (1) tai (2).

Täten yhdiste (I) tai sen suola voidaan valmistaa seuraavasti:

(1) yleisen kaavan (II) mukaisen heterosyklisen isosyanaatin tai sen suolan annetaan reagoida yleisen kaavan (III) mukaisen amiinin tai sen suolan kanssa, tai

(2) yleisen kaavan (IV) mukaisen heterosyklisen amiinin tai sen suolan annetaan reagoida yleisen kaavan (V) mukaisen, substituoidun aminokarboksyylihapon tai sen suolan kanssa tai sen karboksyyliiryhmän reaktiokykyisen johdannaisen kanssa.

Yllä esitetyt valmistustavat (1) ja (2) kuvataan nyt yksityiskohtaisesti seuraavasti:

Valmistustapa (1): Yhdisteen (II) tai sen suolan annetaan reagoida yhdisteen (III) tai sen suolan kanssa [(II):n ja (III):n suola voi kumpikin olla epäorgaanisen hapon, kuten esimerkiksi suolahapon, rikkihapon, jne. tai orgaanisen hapon, kuten esimerkiksi metaanisulfonihapon, bentseenisulfonihapon, tolueenisulfonihapon, oksaalihapon, fumaarihapon, maleiinihapon, jne., kanssa muodostettu vastaava suola]. Yhdistettä (III) voidaan sellaisenaan käyttää liuottimena, mutta reaktion voidaan antaa tapahtua yhtä hyvin eri liuotinta käyttäen. Voidaan käyttää mitä tahansa liuotinta, joka ei häiritse reaktiota. Tätten voidaan edullisesti käyttää esimerkiksi erilaisia eettereitä (esim. dietyylieetteriä, di-isopropyylieetteriä, tetrahydrofuraania, dioksaania, dimetoksietaania, jne.), aromaattisia hiillivetyjä (esim. bentseeniä, tolueenia, ksyleeniä, jne.), estereitä (esim. metyyliasetaattia, etyyliasetaattia, jne.), amideja (esim. (N,N-dimetyyli)formamidia, jne.) sekä sulfoksiedeja (esim. dimetyylisulfoksidia, jne.). Kun yhdistettä (III) käytetään suolan muodossa, reaktion annetaan edullisesti tapahtua suolanpoistoaineen läsnäollessa. Edullisiin suolanpoistoaineisiin kuuluu tertiäärisiä amiineja, kuten esimerkiksi trimetyyliamiini, trietyyliamiini, N-metyylimorfoliini,

jne., sekä aromaattisia amiineja, kuten esimerkiksi pyridiini, pikoliini, N,N-dimetyylianiiliini, jne. Sellaisen suolanpoistoaineen määrä on 1-5 mooliekvivalenttia, mieluummin 1-3 mooliekvivalenttia moolia kohti kaavan (III) mukaisen yhdisteen suolaa. Reaktiolämpötila on tavallisesti -10°C - $+180^{\circ}\text{C}$ ja mieluummin 0°C - 120°C . Reaktioaika on yleensä 15 minuuttia - 40 tuntia ja mieluummin 30 minuuttia - 20 tuntia. Yhdisteen (III) tai sen suolan osuus on 1-5 mooliekvivalenttia, mieluummin 1-3 mooliekvivalenttia yhdisteen (II) tai sen suolan moolia kohti.

Valmistustapa (2): Yleisen kaavan (V) mukaisen substituoidun aminokarboksylihapon tai sen suolan tai sen reaktiokykyisen johdannaisen reaktio yhdisteen (IV) tai sen suolan kanssa on amidisidoksen muodostusreaktio, ja se voidaan suorittaa eri tavoin. Esimerkiksi, kun yhdisteen (IV) tai sen suolan (esimerkiksi, epäorgaanisen hapon, kuten esimerkiksi suolahapon, rikkihapon, jne., tai orgaanisen hapon, kuten esimerkiksi metaanisulfonihapon, bentseenisulfonihapon, tolueenisulfonihapon, oksaalihapon, fumaarihapon, maleiinihapon, jne.) annetaan reagoida yhdisteen (V) tai sen suolan kanssa (esimerkiksi vastaavan alkali- tai maa-alkalimetallin, kuten esimerkiksi natriumin, kaliumin, magnesiumin, jne. kanssa muodostetun suolan kanssa), on edullista käyttää sopivaa kondensoivaa agenssia tai muuttaa yhdiste (V) tai sen suola reaktiokykyiseksi johdannaiseksi, ensi sijassa tavanomaisella tavalla, ja sitten antaa johdannaisen reagoida yhdisteen (IV) tai sen suolan kanssa. Kondensoivaan agenssiin, jota voidaan käyttää tähän tarkoitukseen, lasketaan mukaan disykloheksyylikarbodi-imidi (DCC), dietyylisyanofosfaatti (DEPC), difenyylifosforyyliatsidi (DPPA) jne.. Kun sellaista kondensoivaa agenssia käytetään, reaktion annetaan mieluummin tapahtua liuottimeissa (esim. eettereissä, estereissä, hiilivedyissä, amideissa ja sulfoksideissa, kuten esimerkiksi tetrahydrofuraanissa, dioksaanissa, dimetoksietaanissa, etyyliasetaatissa, bentseenissä, tolueenissa, N,N-dimetyyliformamidissa, dimetyylisulfoksidissa, jne.). Tätä reaktiota voidaan kiihdyttää antamalla sen tapahtua emäksen läsnäollessa. Tämän reaktion annetaan yleensä

tapahtua noin -10°C :n ja 100°C :n välillä, mieluummin noin 0°C :n ja 60°C :n välillä. Reaktioaika on yleensä 1-96 tuntia, ja mieluummin se on noin 1-72 tuntia. Yhdisteen (V) tai sen suolan sekä kondensoivan agenssin osuus on 1-5 mooliekvivalenttia kutakin, mieluummin 1-3 mooliekvivalenttia kutakin, suhteessa yhdisteen (IV) tai sen suolan kutakin moolia kohti. Emäkseen, jota voidaan käyttää, luetaan mukaan alkyyliamiinit, kuten esimerkiksi trietyyliamiini jne., ja sykliset amiinit, kuten esimerkiksi mm. N-metyylimorfoliini, pyridiini, jne., ja emäksen osuus on 1-5 mooliekvivalenttia, mieluummin 1-3 mooliekvivalenttia yhdisteen (IV) tai sen suolan moolia kohti.

Yhdisteen (V) reaktiokykyisiin johdannaisiin kuuluvat mm. happohalogenidit (esim. kloridi, bromidi, jne.) happoanhydridit, seka-anhydridit (esim. anhydridi monometyylikarbonaatin kanssa, anhydridi monoetyylikarbonaatin kanssa, anhydridi monoisobutyrylikarbonaatin kanssa, jne.) aktiiviset esterit (esim. hydroksisukkinimidiesteri, 1-hydroksibentsotriatsoliesteri, N-hydroksi-5-norborneeni-2,3-dikarboksi-imidiesteri, p-nitrofenoliesteri, 8-oksikinoliiniesteri, jne.) jne. Erityisen edullisia ovat happohalogenidit (esim. kloridi, bromidi, jne.). Kun yhdiste (IV) tai sen suola saatetaan reagoimaan tällaisen yhdisteen (V) reaktiivisen johdannaisen kanssa, reaktio suoritetaan tavallaisesti liuotuksessa (esim. halogenoidussa hiilivedyissä, eetterissä, esterissä, hiilivedyissä, amidissa, jne. kuten kloroformissa, dikloorimetaanissa, etyylietterissä, tetrahydrofuraanissa, dioksaanissa, dimetoksietaanissa, etyyliasetaatissa, bentseenissä, tolueenissa, pyridiinissä, N,N-dimetyyliformaidissa, jne.). Tätä reaktiota voidaan kiihdyttää suorittamalla se emäksen läsnäollessa. Reaktiolämpötila on yleensä noin -10°C :n ja 120°C :n välillä ja edullisesti noin $0-100^{\circ}\text{C}$. Reaktioaika on yleensä 1-48 tuntia ja edullisesti 1-24 tuntia. Yhdisteen (V) reaktiivisen johdannaisen määrä yhdisteen (IV) tai sen suolan yhtä moolia kohden on yleensä 1-5 mooliekvivalenttia ja edullisesti 1-3 mooliekvivalenttia.

Emäksiin, joita voidaan käyttää, kuuluvat mm. alkyyliamiinit kuten trietyyliamiini, jne. sykliset amiinit kuten N-metyyli-

morfoliini, pyridiini, jne. aromaattiset amiinit kuten N,N-dimetyylianiiliini, N,N-dietyylianiiliini, jne., alkalimetallikarbonaatit, kuten natriumkarbonaatti, kaliumkarbonaatti, jne, ja alkalimetallivetykarbonaatit kuten natriumvetykarbonaatti, kaliumvetykarbonaatti, jne, ja sen määrä on 1-5 mooliekvivalenttia, edullisesti 1-3 mooliekvivalenttia yhdisteen (IV) tai sen suolan yhtä mooli kohden. Kun reaktioliuotin on veden kanssa sekoittumaton, vesi voidaan lisätä reaktiojärjestelmään reaktion aikaansaamiseksi kaksifaasisessa liuotinjärjestelmässä.

Kun yhdisteellä (I) tai sen suolalla, joka on saatu jommalla kummalla valmistustavoista (1) ja (2), on alempi (C_{1-6})-alkoksiryhmä jossain bentseenirenkaassa renkaan A, renkaan B ja R^2 joukossa, sitä voidaan käsitellä booritribromidilla tai sen kaltaisella yhdisteellä mainitun ryhmän muuttamiseksi tarvittaessa hydroksyyli ryhmäksi. Tämän reaktion annetaan yleensä tapahtua liuottimeissa (esim. halogenoidussa hiilivedyissä tai hiilivedyissä, kuten esimerkiksi dikloorimetaanissa, kloroformissa, hiilitetrakloridissa, bentseenissä, tolueenissa, jne.) noin -20 ja 80 °C:n välisessä lämpötilassa ja mieluummin noin $0 - 30$ °C:ssa. Booritribromidin määrä on noin 1-10 mooliekvivalenttia, mieluummin noin 1-5 mooliekvivalenttia suhteessa alempaan alkoksiryhmään. Reaktioaika on yleensä 15 minuuttia - 24 tuntia, ja mieluummin se on 30 minuuttia - 12 tuntia. Kun jommalla kummalla yllä mainituista valmistustavoista (1) ja (2) valmistettu yhdiste (I) tai sen suola sisältää hydroksyyli ryhmän jossain bentseenirenkaassa, renkaan A, renkaan B ja R^2 :n joukossa, se voidaan tarvittaessa muuttaa alkylaation tai asylaation avulla alkoksi- tai asyylioksi ryhmäksi. Tämän alkylointireaktion annetaan tapahtua käyttämällä alkyloivaa agenssia, kuten esimerkiksi halogenidia (esimerkiksi kloridia, bromidia, jodidia, jne.), valinnaisesti substituodun alkaanin sulfaattiesteriä tai sulfonaattiesteriä (esim. metaanisulfonaattia, p-tolueenisulfonaattia, bentseenisulfonaattia, jne.) emäksen (kuten orgaanisen emäksen, esim. trimetyyliamiinin, trietyyliamiinin, N-metyylimorfoliinin, pyridiinin, pikoliinin, N,N-dimetyylianiiliinin, jne., tai epäorgaanisen emäksen,

esimerkiksi kaliumkarbonaatin, natriumkarbonaatin, kaliumhydroksidin, natriumhydroksidin jne.) läsnäollessa liuottimessa (kuten esimerkiksi alkoholissa, esim. metanolissa, etanolissa, propanolissa, jne., eetterissä, esim. dimetoksietaanissa, dioksaanissa, tetrahydrofuraanissa, jne., ketonissa, esim. asetonissa, jne., tai amidissa, esim. N,N-dimetyyliformamidissa jne.). Reaktiolämpötila on yleensä -10 ja 100 °C:n välillä ja mieluummin noin $0 - 80$ °C. Sellaisen alkyloivan agenssin määrä on noin 1-5 mooliekvivalenttia, mieluummin noin 1-3 mooliekvivalenttia moolia kohti lähtömateriaalia, joka on fenolijohdannainen. Reaktioaika on yleensä 15 minuutista 24 tuntiin ja mieluummin 30 minuuttia - 12 tuntia.

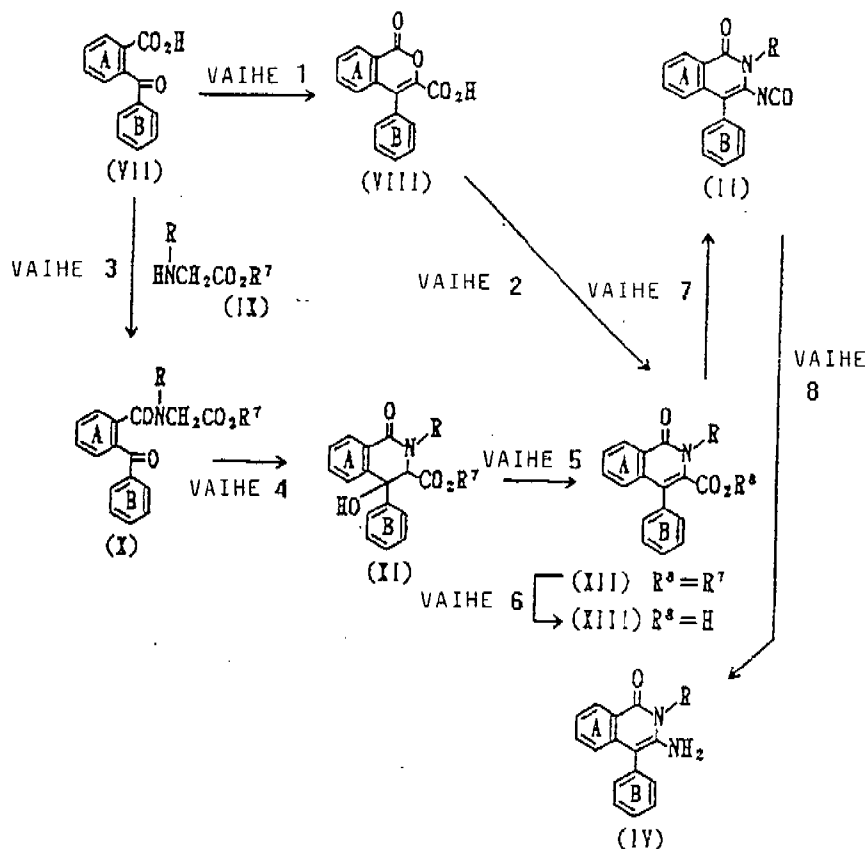
Asylointireaktio suoritetaan käyttämällä valinnaisia karboksyylihappoja tai sen reaktiokykyistä johdannaista. Vaikka reaktioolosuhteet vaihtelevat asyloivan agenssin laadun sekä lähtömateriaalina käytetyn fenolijohdannaisen mukaan, tämä asylointireaktio suoritetaan yleensä liuottimessa (esim. hiilivedyissä, eettereissä, estereissä, halogenoiduissa hiilivedyissä, amideissa ja aromaattisissa amiineissa, kuten esimerkiksi bentseenissä, tolueenissa, etyylietterissä, etyyliasetaattissa, kloroformissa, dikloorimetaanissa, dioksaanissa, tetrahydrofuraanissa, N,N-dimetyyliformamidissa, pyridiinissä, jne.), valinnaisesti sopivan emäksen läsnäollessa (esim. vetykarbonaattien, kuten esim. natriumvetykarbonaatin, kaliumvetykarbonaatin, jne., karbonaattien, kuten esimerkiksi natriumkarbonaatin, kaliumkarbonaatin, jne., asetaattien, kuten esimerkiksi natriumasetaatin, jne., tertiääristen amiinien, kuten esimerkiksi trietyyliamiinin, jne. sekä aromaattisten amiinien, kuten esimerkiksi pyridiinin, jne. läsnäollessa) reaktion kiihdytteenä. Sellaisen karboksyylihapon reaktiokykyinen johdannainen voi esimerkiksi olla vastaava happoanhydridi, sekahappoanhydridi tai happohalogenidi (esim. kloridi, bromidi, jne.). Asyloivan agenssin määrä on 1-5 mooliekvivalenttia, mieluummin 1-3 mooliekvivalenttia lähtöaineen fenolijohdannaisen moolia kohti. Reaktiolämpötila on yleensä $0 - 150$ °C ja mieluummin noin $10 - 100$ °C. Reaktioaika on yleensä 15 minuuttia - 12 tuntia, ja mieluummin se on 30 minuuttia - 6 tuntia.

Kun yhdiste (I) saadaan vapaassa muodossa, se voidaan muuttaa suolaksi, sellaiseksi kuin yllä mainittiin, sinänsä tunnetulla menettelytavalla tai sille analogisella menettelytavalla, samalla kun suolan muodossa saatu yhdiste (I) voidaan muuttaa vapaaseen muotoon tai eri suolaksi sinänsä tunnetulla menettelytavalla tai sille analogisella menettelytavalla.

Täten saatu kohteena oleva yhdiste (I) tai suola voidaan eristää ja puhdistaa sinänsä tunnetulla menettelytavalla (esim. konsentroinnilla, liuotinuutolla, pylväskromatografialla, uudelleenkiteyttämisellä, jne.).

Lähtöyhdisteitä (II) ja (IV), niiden suolat mukaan luettuina, joita käytetään esillä olevan keksinnön mukaisen yhdisteen (I) tai suolan valmistamiseen, voidaan valmistaa edullisesti kaupallisessa mittakaavassa alla kuvatulla menetelmällä (reaktiokaavio 1) tai jollain sille analogisella menetelmällä.

[Reaktiokaavio 1]



jossa rengas A, rengas B sekä R on määritelty edellä tässä yhteydessä; R⁷ merkitsee karboksyyliä suojavaa ryhmää; R^a merkitsee vetyä tai karboksyyliä suojaavaa ryhmää.

Yllä esitetyssä reaktiokaaviossa lähtömateriaalina käytetään kaavan (VII) 2-bentsoyylibentsoehappojohdannaista.

Vaihe 1 on reaktio 4-fenyylisokumariini-3-karboksyylihapon (VIII) valmistamiseksi, ja tämä reaktio voidaan suorittaa tunnetulla menettelytavalla esim. [esim. F. Duro ja P. Condorelli, Boll. Acad. Gioenia Sci. Nat. Catania, osa 5, s. 606, 1960] tai jollain sille analogisella menettelytavalla.

Vaihe 2 koskee yhdisteen (VIII) muuttamista isokinolonikarboksyylihapoksi (XIII), ja tämä reaktio voidaan suorittaa tunnetulla menetelmällä [esim. N.A. Santagati, E. Bousquet, G. Romeo, A. Garuso ja A. Prato, Bolletino Chimico Farmaceutico, osa 125, s. 437, 1986] tai sille analogisella menetelmällä.

Tämä isokinolonikarboksyylihappo (XIII) voidaan valmistaa myös yhdisteestä (VII) vaiheiden 3 - 6 kautta.

Täten vaihe 3 on amidin (X) valmistusmenetelmä yhdisteen (VII) karboksyyli-ryhmän ja glysiinijohdannaisen (IX) aminoryhmän välisen reaktion avulla. Tämä yhdisteen (VII) tai sen karboksyyli-ryhmän reaktiokykyisen johdannaisen välinen reaktio yhdisteen (IX) kanssa voidaan suorittaa samoissa olosuhteissa kuin yhdisteen (IV) ja (V) välinen reaktio (valmistustapa (2)) yhdisteen (I) valmistamiseksi.

Vaihe 4 käsittää yhdisteen (X) käsittelyn emäksellä syklisoidun yhdisteen (XI) saamiseksi molekyyli- ja sisäisen additioreaktion avulla. Emäkseen, jota voidaan edullisesti käyttää tähän reaktioon, luetaan mukaan orgaanisia emäksiä, kuten esimerkiksi 1,5-diatsobisisyklo[4.3.0]non-5-eeni (DBN), 1,8-diatsabisyklo[5.4.0]undek-7-eeni (DBU), N-bentsyyli-*trimetyyliammoniumhydroksidi* (Triton B), jne. ja epäorgaanisia emäksiä, kuten esimerkiksi natriummetoksidi, natriumetoksidi, kalium-t-

butoksidi, natriumhydridi, kaliumhydridi, n-butyylilitium, litiumdi-isopropyylimidi, jne., vaikka emäksiä, joita voidaan käyttää yhdisteiden (IV) ja (V) välisessä reaktiossa (valmistustapa (2)), voidaan myös käyttää. Emäksen määrä on yleensä 0,5-20 ekvivalenttia ja mieluummin 1-5 ekvivalenttia. Yleensä tämä reaktio suoritetaan liuottimessa. Tähän tarkoitukseen ovat käyttökelpoisia myös liuottimet, joita voidaan käyttää yhdisteiden (IV) ja (V) välisessä reaktiossa (valmistustapa (2)). Vaikka reaktiolämpötila on emäksestä riippuvainen, tämä reaktio suoritetaan yleensä noin -80 ja 200 °C:n välillä ja mieluummin noin -50 ja 150 °C:n välillä. Reaktioaika, joka myös riippuu lähtöyhdisteiden lajeista, emäksestä ja liuottimesta samoin kuin reaktiolämpötilasta, on yleensä alueella noin 10 minuuttia - 24 tuntia.

Vaihe 5 käsittää yhdisteen (XI) saattamisen dehydraatioreaktiolle isokinolonijohdannaisen (XII) saamiseksi.

Yleensä tämä reaktio suoritetaan mieluummin happamen katalyytin läsnäollessa. Happameen katalyyttiin, jota voidaan käyttää, luetaan mukaan muun muassa sulfonihappoyhdisteitä, kuten esimerkiksi p-tolueenisulfonihappo, metaanisulfonihappo, jne., karboksyylihappoyhdisteitä, kuten esimerkiksi etikkahappo, trifluorietikkahappo, jne., epäorgaanisia happoyhdisteitä, kuten esimerkiksi suolahappo, bromivetyhappo, rikkihappo, jne. sekä Lewis-happoyhdisteitä, kuten esimerkiksi booritrifluoridietyylietteri, alumiinikloridi, jne. Happaman katalyytin osuus on 0,1-20 ekvivalenttia, mieluummin 0,1-5 ekvivalenttia, suhteessa yhdisteeseen (XI). Yleensä tämä reaktio suoritetaan liuottimessa. Liuotin voi olla jokin liuottimista, joita voidaan käyttää yhdisteiden (IV) ja (V) välisessä reaktiossa (valmistustapa (2)). Reaktiolämpötila vaihtelee katalyytin laadun mukaisesti, mutta yleensä se on noin -10 ja 200 °C:n välillä ja mieluummin 0 - 150 °C. Reaktioaika, joka myös riippuu lähtöyhdisteen laadusta, emäksestä ja liuottimesta samoin kuin reaktiolämpötilasta, on yleensä 30 minuuttia - 24 tuntia.

On tapauksia, joissa vettä poistavan syklistöinnin tuote (XII) saadaan vaiheessa 4, riippuen yhdisteen (X) lajista, emäksestä tai liuottimesta tai reaktiolämpötilasta ja -ajasta.

Vaiheessa 6 poistetaan suojaava ryhmä R^s yhdisteen (XII) karboksyyli-ryhmästä yhdisteen (XIII) saamiseksi.

Tämä reaktio voidaan suorittaa erilaisin menettelytavoin (XII):n R^s :n lajin mukaisesti [esim. T.W Greene, Protective Groups in Organic Synthesis, John Wiley & Sons, New York, 1981, s. 157- 187]. Kun esimerkiksi (XII):ssa suojaava ryhmä on alempi alkyyliryhmä, kuten esimerkiksi metyyli tai etyyli, se voidaan poistaa esimerkiksi hydrolyysiolosuhteissa, sellaisissa kuin kuvataan alla, vaiheen 8 suhteen.

Vaiheessa 7 isokinolonikarboksyylihappo (XIII) muutetaan isosyanaatiksi (II).

Yleisin reitti on happoatsidin kautta, ja vaikka kirjallisuudesta voi löytää monia menetelmiä, mitä tahansa sellaisista menetelmistä voidaan soveltaa yhdisteelle (XIII).

Esimerkiksi yhdisteen (XIII) happoatsidi voidaan valmistaa antamalla yhdisteen (XIII) reagoida atsidin muodostavan agenssin [esim. difenyyli-*fosforyyli*atsidin (tässä yhteydessä myöhemmin nimitetty lyhyesti DPPA:ksi), jne.] kanssa. Tämä reaktio voidaan yleensä suorittaa inertissä liuottimessa, (esimerkiksi eetterissä, isopropyylieetterissä, dimetoksietaanissa, tetrahydrofuraanissa, dioksaanissa, jne., aromaattisissa hiilivedyissä, kuten esimerkiksi bentseenissä, toluenissa, ksyleenissä, jne., estereissä, kuten esimerkiksi metyyliasetaatissa, etyyliasetaatissa, jne., ketoneissa, kuten esimerkiksi asetonissa, 2-butanonissa, jne., aromaattisissa amiineissa, kuten esimerkiksi pyridiinissä, jne. ja amideissa, kuten esimerkiksi N,N-dimetyyli-formamidissa jne.). Reaktion etenemisen jouduttamiseksi reaktio voidaan suorittaa emäksen läsnäollessa (esim. trimetyyliamiinissa, trietyyliamiinissa, N-metyylimorfoliinissa, jne.). Reaktioaika on yleensä noin

5 minuuttia - 12 tuntia, ja mieluummin se on 10 minuuttia - 6 tuntia. Reaktiolämpötila on yleensä noin -10 ja 150 °C:n välillä, ja mieluummin noin -5 ja 120 °C:n välillä. Atsidia muodostavan aineen osuus (esim. DPPA) on 1-3 mooliekvivalenttia, mieluummin 1-2 mooliekvivalenttia suhteessa yhdisteeseen (XIII).

Vaikka täten saatu atsidia voidaan eristää ja puhdistaa sinänsä tunnetulla menetelmällä, reaktiosesos voidaan suoraan kuumentaa atsidin muuttamiseksi isosyanaatiksi (II). Tämä konversio-reaktio suoritetaan mieluummin samanlaisessa liuottimessa kuin käytettiin atsidia muodostavassa reaktiossa, ja sen yleensä annetaan tapahtua noin 20 °C - 200 °C:ssa, mieluummin noin 30 °C - 150 °C:ssa. Reaktioaika on yleensä noin 5 minuuttia - 10 tuntia, ja mieluummin se on noin 5 minuuttia - 6 tuntia. Syntyvä yhdiste (II) eristetään sinänsä tunnetulla menetelmällä, tai reaktioseos käytetään suoraan yhdisteen (I) tai (IV) valmistamiseen.

Vaihe 8 on reaktio, jonka avulla yhdisteen (II) isosyanaatto-ryhmä muutetaan aminoryhmäksi yhdisteen (IV) saamiseksi. Tämä vaihe suoritetaan yleensä hydrolyysiolosuhteissa. Tämän reaktion annetaan tapahtua liuottimessa (esim. alkoholeissa, kuten esimerkiksi metanolissa, etanolissa, propanolissa, butanolissa, jne., eettereissä, kuten esimerkiksi tetrahydrofuraanissa, dioksaanissa, dimetyylioksietaanissa, jne. ja niiden seoksissa), joko alkalisisissa olosuhteissa alkali- tai maa-alkalimetallihydroksidin, esimerkiksi natriumhydroksidin, bariumhydroksidin, jne., läsnäollessa tai happamissa olosuhteissa epäorgaanisen hapon, kuten esimerkiksi suolahapon, bromivetyhapon, rikkihapon, jne., läsnäollessa. Reaktiolämpötila on yleensä noin 0 °C - 120 °C, ja mieluummin se on noin 15 °C - 100 °C. Reaktioaika on noin 30 minuuttia - 36 tuntia, ja mieluummin se on noin 1 tunti - 20 tuntia.

Yllä esitetyn reaktiokaavion lähtöyhdiste (VII) voidaan valmistaa tunnetulla menetelmällä [esim. P. Aeberli, P. Eden, J. H. Gogerty, W. J. Houlihan ja C. Penberthy, J. Med. Chem., 18,

177 (1975)] tai jollain analogisella menetelmällä.

Yhdisteet (III) ja (V) voidaan kumpikin valmistaa tunnetulla menetelmällä tai jollain sille analogisella menetelmällä.

Yllä mainitut yhdisteet (IV), (V), (VI), (VII), (VIII), (IX), (X), (XI), (XII) ja (XIII) voivat kukin olla suolan muodossa. Suolaan lasketaan mukaan vastaava suola epäorgaanisen hapon kanssa (esim. suolahapon, fosforihapon, bromivetyhapon, rikkihapon, jne. kanssa) tai orgaanisen hapon kanssa (esim. etikka-, muurahais-, propioni-, fumaari-, maleiini-, meripihka-, viini-, sitruuna-, maliini-, oksaali-, bentsoe-, metaanisulfonylhapon, bentseenisulfonylhapon jne. kanssa). Kun jollakin näistä yhdisteistä on hapan ryhmä, kuten esimerkiksi -COOH , se voi muodostaa suolan epäorgaanisen emäksen kanssa (esim. alkalimetalli- tai maa-alkalimetalli-, kuten esimerkiksi natrium-, kalium-, kalsium, magnesium- jne. alkalien, ammoniakkin kanssa) tai orgaanisen emäksen kanssa (esim. tri- C_{1-3} -alkyyliamiinin, kuten esimerkiksi trietyyliamiinin kanssa).

Kussakin vaiheessa 1-8 saatu yhdiste voidaan eristää ja puhdistaa sinänsä tunnetun menettelytavan avulla, kuten esimerkiksi konsentroimalla, säätämällä pH, uudelleen jakamalla, liuotintuotolla, pylväskromatografialla, kiteyttämällä, uudelleenkiteyttämällä, jne. Reaktioseos voidaan kuitenkin käyttää suoraan seuraavassa reaktiovaiheessa.

Kunkin yllä mainitun reaktion yhteydessä, yhdisteen (I) ja lähtöyhdisteiden ja niiden suolojen valmistamiseksi, jolloin lähtöyhdisteellä on amino-, karboksyyli- tai hydroksyyli-ryhmä substituenttina, lähtöyhdistettä voidaan käyttää kuten aiemmin, suojattuna sopivalla suojaryhmällä, jota yleensä käytetään peptidikemian ja muun kemian piirissä, ja jos on tarpeellista, suojaamaton yhdiste voidaan saada poistamalla sellainen suojaava ryhmä reaktion jälkeen.

Sellaista aminoryhmää suojavaan ryhmään lasketaan mukaan valinnaisesti substituoituja C_{1-6} -alkyylikarbonyyli-ryhmiä (esim.

formyyli, metyylikarbonyyli, etyylikarbonyyli, jne.), fenyylikarbonyyli, C₁₋₆-alkyylioksidikarbonyyliryhmiä (esim. metoksidikarbonyyli, etoksidikarbonyyli, jne.), fenyylioksidikarbonyyliryhmiä (esim. bentsoksidikarbonyyli, jne.), C₇₋₁₀-aralkyylikarbonyyliryhmiä (esim. bentsyylioksidikarbonyyli, jne.), trityyli, ftaloyyli, jne. Nämä ryhmät voivat valinnaisesti olla substituoidut 1-3 substituenttiryhmällä, sellaisilla kuten esimerkiksi halogeeni, (esim. fluori, kloori, bromi, jodi), C₁₋₆-alkyylikarbonyyliryhmillä (esim. metyylikarbonyylillä, etyylikarbonyylillä, butyylikarbonyylillä, jne.) ja nitrolla.

Mainittua karboksyyli ryhmää suojavaan ryhmään luetaan mukaan valinnaisesti substituoituja C₁₋₆-alkyyli ryhmiä (esim. metyyli, etyyli, n-propyyli, i-propyyli, n-butyli, tert.-butyyli, jne.), fenyyli, trityyli, silyyli, jne.. Substituenttien lukumäärä voi olla 1 - noin 3, ja niihin luetaan mukaan halogeeni (esim. fluori, kloori, bromi, jodi), C₁₋₆-alkyylikarbonyyli (esim. formyyli, metyylikarbonyyli, etyylikarbonyyli, butyylikarbonyyli, jne.) sekä nitro.

Mainittua hydroksyyli ryhmää suojaavaan ryhmään luetaan mukaan valinnaisesti substituoituja C₁₋₆-alkyyli ryhmiä (esim. metyyli, etyyli, n-propyyli, i-propyyli, n-butyli, tert.-butyyli, jne.), fenyyli, C₇₋₁₀-aralkyyli ryhmiä (esim. bentsyyli, jne.), C₁₋₆-alkyylikarbonyyliryhmiä (esim. formyyli, metyylikarbonyyli, etyylikarbonyyli, jne.), fenyylioksidikarbonyyliryhmiä (esim. bentsoksidikarbonyyli jne.), C₇₋₁₀-aralkyylikarbonyyliryhmiä (esim. bentsyylioksidikarbonyyli jne.), pyranyyli, furanyyli, silyyli jne. Substituenttien lukumäärä voi olla 1 - noin 4, ja niihin luetaan kuuluviksi halogeeni, (esim. fluori, kloori, bromi, jodi), C₁₋₆-alkyyli, fenyyli, C₇₋₁₀-aralkyyli, nitro jne.

Nämä suojaavat ryhmät voidaan poistaa sinänsä tunnetuilla menettelytavoilla tai jollain niille analogisella menettelytavalla. Esimerkiksi voidaan mainita käsittely hapolla tai emäksellä, pelkistäminen, säteilyttäminen ultraviolettivalolla ja käsittely hydratsiinilla, fenyylihydratsiinilla, natrium-N-

metyyliitiokarbamaatilla, tetrabutyyliammoniumfluoridilla tai palladiumasetaatilla.

Yllä mainituilla menetelmillä valmistettu yhdiste (I) voidaan eristää ja puhdistaa rutiininomaisin menettelytavooin, kuten esimerkiksi uudelleenkiteyttämisen, tislauksen ja kromatografian avulla. Kun täten saatu yhdiste (I) on vapaa yhdiste, se voidaan muuntaa suolaksi sinänsä tunnetun menettelytavan avulla (esim. neutraloinnilla) tai jollain sille analogisella menettelytavalla. Kääntäen, kun tuote on suola, se voidaan muuttaa vapaaksi yhdisteeksi tai eri suolaksi sinänsä tunnetulla menettelytavalla tai jollain sille analogisella menettelytavalla.

Kun yhdiste (I) on optisesti aktiivinen yhdiste, se voidaan erottaa tavanomaisella, optisella resoluutiomenetelmällä d- ja l-yhdisteiden saamiseksi.

Esillä olevan keksinnön mukaisella yhdisteellä (I) ja sen suoloilla on erinomaista takykiniinireseptoria antagonisoivaa aktiivisuutta, erityisesti voimakasta antagonistiaktiivisuutta substanssi P:tä kohtaan (tässä yhteydessä myöhemmin joskus nimitetty lyhyesti SP:ksi), ja sen akuutti toksisuus (hiirille annetaan 300 mg/kg suun kautta ja 100 mg/kg vatsaontelonsisäisesti akuuttien toksisuusoireiden tai autonomisten vaikutusten havaitsemiseksi seuraavien 72 tunnin aikana; vaste on, ettei ole mitään vaikutusta) ja krooninen toksisuus on alhainen, joten se on lääketieteellisesti käyttökelpoinen ja turvallinen aine.

Substanssi P (SP) on neuropeptidi, joka löydettiin hevosen suolistokanavasta vuonna 1931, ja sen rakenne, joka koostuu 11 aminohaposta, näytettiin toteen vuonna 1971. SP on laajalti levinnyt keskus- ja perifeeriseen hermostojärjestelmään, ja sen lisäksi että se on primaarinen, sensorinen neurotransmitteri, sillä on erilaisia fysiologisia aktiivisuuksia, kuten esimerkiksi verisuonia laajentavaa aktiivisuutta, pehmeää lihasta supistavaa aktiivisuutta, hermoihin liittyvää, ärsyttävää

aktiivisuutta, syljen erityistä lisäävää aktiivisuutta ja diureettista aktiivisuutta. On erikoisesti tunnettua, että SP, jonka kipuimpulssi vapauttaa selkäytimen takasarven loppupäässä, välittää kipulinformaation sekundaarisille neuroneille ja että perifeerisen hermon loppupäästä vapautunut SP saa aikaan tulehdusvasteen nosiseptisessä kentässä. Ennen kaikkea pidetään mahdollisena, että SP kytkeytyy Alzheimer-tyyppiseen dementiaan. Siksi yhdiste (I) ja yhdiste (I^a) tai niiden suolat, joilla on voimakasta SP-reseptoria antagonisoivaa aktiivisuutta, ovat nisäkkäillä (esim. hiiri, rotta, hamsteri, kani, kissa, koira, nauta, lammas, apina, ihminen jne.) arvokkaita turvallisena profylaktisena/terapeuttisena lääkkeenä kipua, tulehdusta, allergiaa ja dementiaa varten.

Lääkekäyttöä varten voidaan yhdiste (I) tai sen suolat formuloida sopivien farmakologisesti hyväksyttävien kantaja-aineiden tai täyteaineiden (esim. tärkkelyksen, laktoosin, sakkarosin, kalsiumkarbonaatin, kalsiumfosfaatin, jne.), sideaineiden (esim. tärkkelyksen, arabikumin, karboksimeetyyliselluloosan, hydroksipropyyliselluloosan, kiteisen selluloosan, algiinihapon, gelatiinin, polyvinyylipyrrolidonin, jne.), voiteluaineiden (esim. steariinihapon, magnesiumstearaatin, kalsiumstearaatin, talkin, jne.), hienontajien (esim. kalsiumkarboksimeetyyliselluloosan, talkin, jne.) sekä laimentimien (esim. fysiologisen keittosuolan) kanssa ja antaa suun kautta tai muutoin sellaisissa annostusmuodoissa, kuten esimerkiksi jauheina, hienoina rakeina, rakeina, tabletteina, kapsleina, ruiskeina jne.. Annostus on riippuvainen yhdisteen (I) tai sen suolojen lajista, annostelutiestä, sairauden tilasta, potilaan iästä ja muista taustatekijöistä. Kuitenkin aikuisen potilaan oraalinen annos, esimerkiksi päiväannos, noin 0,005 - 50 mg, edullisesti noin 0,05 - 10 mg, edullisimmin noin 0,2 - 4 mg ruumiin (kehon) painokiloa kohti, annetaan 1 - 3 jaettuna annokseina.

Seuraavassa esitetään kokeelliset tulokset, jotka ilmaisevat esillä olevan keksinnön mukaisen yhdisteen (I) tai sen suolojen farmakologista tehoa.

(1) Reseptoriin tapahtuvan radioligandin sitoutumisen inhibition määrittäminen rotan etuaivoista saatua reseptoria käyttämällä

Käytettiin R. Qirionin ja C. Pilapilin (Neuropeptide 4, 325 (1984) menetelmää, jota muunnettiin. Reseptori valmistettiin Wistar-rottien aivoista (koiraspuolisia, 8 viikon ikäisiä, Charles-River). Rotta tapettiin katkaisemalla kaula, ja etuaivot eristettiin. Etuaivot homogenoitiin 150-mM Tris-HCl-puskurissa (pH 7,4), joka sisälsi 120 mM natriumkloridia ja 5 mM kaliumkloridia ja jota käytettiin 30 ml rottaa kohti, Polytron-homogenointilaitetta (Kinematika, Saksa) käyttäen ja sentrifugoitiin nopeudella 40 000 x g, 20 minuutin ajan. Pelletti lietettiin 30 ml:aan 50-mM Tris-HCl-puskuria (pH 7,4), joka sisälsi 300 mM kaliumkloridia ja 10 mM etyleenidi-amiinitetraetikkahappoa, ja sekoitettiin varovaisesti, jäällä jäähdyttäen, 30 minuutin ajan. Tätä suspensiota sentrifugoitiin nopeudella 40 000 x g, 20 minuutin ajan, ja pelletti pestiin 30 ml:lla 50-millimolaarista Tris-HCl-puskuria (pH 7,4). Täten saatu reseptorinäyte säilytettiin jäädytettynä (-80 °C).

Yllä esitetty näyte lietettiin reaktiopuskuriin (50 mM Tris-HCl-puskuri (pH 7,4), 0,02% härän seerumin albumiinia, 1 mM fenyyylimetyylisulfonyylifluoridin suhteen, 2 µg/ml kymostatiinia, 40 µg/ml basitراسiinia, 3 mM mangaanikloridin suhteen) proteiinikonsentraationa 1,5 mg/ml, ja reaktioon käytettiin 100 µl:n erä suspensiota. Näytteen ja 125J-BHSP:n (0,46 KBq) lisäämisen jälkeen reaktion annettiin tapahtua 0,2 ml:ssa reaktiopuskuria, 25 °C:ssa, 30 minuutin ajan. Epäspesifisen sitoutumisen määrä määritettiin lisäämällä substanssi P:tä 2×10^{-6} moolaarisena lopullisena konsentraationa. Reaktion jälkeen, solunkokoajaa (290PHD, Cambridge Technology, Inc., Englanti) käyttäen, suoritettiin nopea suodatus lasisuodattimen läpi (GF/B, Whatman, USA) reaktion pysäyttämiseksi. Kolme kertaa 250 µl:lla 50-mM Tris-HCl-puskuria (pH 7,4), joka sisälsi 0,02% härän seerumin albumiinia, suoritettua pesun jäl-

keen suodattimelle jäänyt radioaktiivisuus mitattiin gamma-laskijalla. Ennen käyttöä upotettiin suodatin 0,1-prosenttiseen polyetylenei-miiniin 24 tunniksi ja kuivattiin ilmassa.

Kunkin koeyhdisteen antagonistiaktiivisuus, 50-prosenttiseen inhibitioon yllä mainituissa olosuhteissa tarvittava konsentraatio [IC_{50}], ilmaistiin μ moolina (taulukko 2).

[Taulukko 2]

<u>Esimerkkiyhdiste no</u>	<u>IC_{50} (μmoolia)</u>
2	0,019
12	0,064
13	0,042
14	0,056
15	0,076
16	0,011
17	0,018
18	0,014
19	0,032
24	0,10

(2) Reseptoriin tapahtuvan radioligandin sitoutumisen inhibition määrittäminen humaanilymfoblastisoluista saatua reseptoria (IM-9) käyttämällä

Käytettiin A. Margaret et al.:n [Molecular Pharmacology 42, 458 (1992)] menetelmää, joka muunnettiin. Reseptori valmistettiin humaanilymfoblastisoluista (IM-9). IM-9-soluja kasvatettiin 175cm²:n kudosisviljelmäpulloissa (100 ml x 10) tiheydessä, joka oli noin 2x10⁵/ml RPMI 1640:tä, jossa oli L-glutamiinia, 10 % (tilav./tilav.) lämmön avulla inaktivoitua vasikansikiön seerumia, penisilliiniä (100 yksikköä/ml) sekä streptomysiiniä (100 μ g/ml), 37 °C:ssa, seoksessa, jossa oli 5% CO₂ta ja 95% ilmaa, 3 päivän ajan. IM-9-solut saatiin sentrifugoimalla nopeudella 500 x g, 5 minuutin ajan, 5 °C:ssa. Saatu pelletti pestiin kerran fosfaattipuskurilla (Flow Laboratories, luettelono 28-103-05), se homogenoitiin käyttämällä Polytron-homo-

genointivälinettä (Kinematika, Germany) 30 ml:ssa 50-mM Tris-HCl-puskuria, joka sisälsi 120 mM NaCl:a, 5 mM KCl:a, 2 µg/ml fenyyylimetyylisulfonyylifluoridia sekä 1 mM etyleenidi-amiinitetraetikkahappoa, ja sitten sitä sentrifugoitiin nopeudella 40 000 x g, 20 minuutin ajan. Jäännöstä pestiin kaksi kertaa 30 ml:lla puskuria, kuten yllä kuvataan, ja se säilytettiin jäädytettynä (-80 °C).

Yllä mainittu näyte lietettiin reaktiopuskuriin (50-mM Tris-HCl-puskuri (pH 7,4), 0,02 % härän seerumin albumiinia, 1 mM fenyyylimetyylisulfonyylifluoridia, 2 µg/ml kymostatiinia, 40 µg/ml basitrasiinia, 3 mM mangaanikloridia) proteiinin konsentraationa 1,5 mg/ml, ja reaktiossa käytettiin 100 µl:n erä suspensiota. Näytteen ja 125J-BHSP:n (0,46 KBq) lisäyksen jälkeen reaktion annettiin tapahtua 0,2 ml:ssa reaktiopuskuria, 25 °C:ssa, 30 minuutin ajan. Epäspesifisen sitoutumisen määrä määritettiin lisäämällä substanssi P:tä 2×10^{-6} molaarisena lopullisena konsentraationa. Reaktion jälkeen, solunkerääjää käyttäen (290PHD, Cambridge Technology, Inc. England), suoritettiin nopea suodatus lasisuodattimen (GF/B, Whatman, USA) läpi reaktion pysäyttämiseksi. Sen jälkeen kun oli pesty kolme kertaa 250 µl:lla 50-millimolaarista Tris-HCl-puskuria (pH 7,4), joka sisälsi 0,02 % härän seerumin albumiinia, suodattimelle jäljelle jäänyt aktiivisuus mitattiin gamma-laskijalla. Ennen käyttöä suodatin upotettiin 0,1-prosenttiseen polyetyleeni-imiiniin 24 tunniksi, ja se kuivattiin ilmassa.

Kunkin koeaineen antagonistiaktiivisuus, 50-prosenttisen inhibition aiheuttamiseen tarvittava konsentraatio [IC_{50}], ilmaistiin µmooleina (taulukko 3).

Taulukko 3

<u>Esimerkkiyhdiste no</u>	<u>IC_{50} (µmoolia)</u>
1	0,016
3	0,023
42	0,076
52	0,0042
53	0,066

Taulukoista 2 ja 3 käy ilmi, että esillä olevan keksinnön mukaisella yhdisteellä (I) ja sen suoloilla on erinomaista substanssi P:n reseptoria antagonisoivaa aktiivisuutta.

[Esimerkkejä]

Esillä olevaa keksintöä kuvaavat edelleen seuraavat viite- ja suoritus-esimerkit. Tulee ymmärtää, että nämä ovat yksinomaan valaisevia eivätkä rajoita keksintöä ja että keksinnön piirissä voidaan tehdä monia muutoksia ja muunnoksia.

Seuraavassa esityksessä "huoneenlämpötila" tarkoittaa lämpötila-aluetta 10 °C - 35 °C.

NMR-tuloksia koskevassa esityksessä käytetään seuraavia lyhennyksiä. s, singletti; d, dupletti; t, tripletti; q, kvartetti; m, multipletti; b, laaja; Hz, hertsi.

Viite-esimerkki 1

4-fenyylimidi-2,6,7-trimetylimidi-1(2H)-isokinolinoni-3-karboksyylimidi-happo

Vaihe 1

6,7-dimetylimidi-4-fenyylimidi-isokumariini-3-karboksyylimidi-happo

2-bentsoylimidi-4,5-dimetylimidibentsoehapon (11,4 g), asetonin (300 ml), dimetylimidiformamidin (10 ml), kaliumkarbonaatin (6,83 g) sekä dietylibromimalonaatin (12,84 g) seosta sekoitettiin huoneenlämpötilassa 60 tunnin ajan. Sitten liuotin poistettiin tislamalla ja jäännökseen lisättiin etyylimidiasetaattia. Seos pestiin vedellä ja kuivattiin (Na₂SO₄), ja liuotin poistettiin tislamalla. Jäännökseen lisättiin etikkahappoa (180 ml) sekä suolahappoa (180 ml), seosta kuumennettiin 110 °C:ssa 5 tunnin ajan. Sitten reaktioseos väkevöitiin ja konsentraatti laimennettiin vedellä ja uutettiin etyylimidiasetaatilla. Uute pestiin vedellä ja kuivattiin (Na₂SO₄), ja liuotin poistettiin tislamalla.

mallalla. Saadut kiteet kiteytettiin uudelleen etyyliasetaatii-isopropyylietteristä otsikon mukaisen yhdisteen saamiseksi.

Sulamispiste: 265-268 °C

Vaihe 2

4-fenyyli-2,6,7-trimetyyli-1(2H)-isokinolinoni-3-karboksylihappo

Yhdisteen, joka saatiin vaiheessa 1 (3,75 g), liuokseen metanolissa (50 ml) lisättiin 40-prosenttista metyyliamiinimetanoliliuosta, ja seosta sekoitettiin huoneenlämpötilassa 2 tunnin ajan. Sitten liuotin poistettiin tislamalla, ja 4-normaalisen HCl-etyyliasetaatin (50 ml) lisäyksen jälkeen jäännöstä sekoitettiin huoneenlämpötilassa 2 tunnin ajan. Sitten liuotin poistettiin tislamalla ja jäännökseen lisättiin vettä. Tuloksena olevat kiteet otettiin talteen suodattamalla ja pestiin vedellä, asetonilla ja etyylietterillä, jotta otsikon mukainen yhdiste saatiin värittöminä kiteinä (3,51 g).

Sulamispiste: >300°C (kiteytetty uudelleen etanolista)

NMR (200 MHz), CDCl₃ + DMSO-d₆) ppm (miljoonasosaa): 2,25 (3H, s), 2,39 (3H, s), 3,67 (3H, s), 6,91 (1H, s), 7,39-7,42 (5H, m), 8,24 (1H, s).

Alkuaineanalyysi C₁₉H₁₇NO₃:lle

Laskettu: C, 74,25; H, 5,58; N, 4,56.

Määritetty: C, 74,40; H, 5,50; N, 4,41.

Käyttäen viite-esimerkin 1 vaiheessa 1 saatua yhdistettä ja etyyliamiinia, n-butyliamiinia, N,N-dimetyyliaminoetyyliamiinia ja ammoniakia, vastaavasti metyyliamiinin sijasta, yllä esitetyn vaiheen 2 mukainen menettelytapa toistettiin viite-esimerkkien 2-5 mukaisten yhdisteiden saamiseksi värittöminä kiteinä.

Viite-esimerkki 2

6,7-dimetyyli-2-etyyli-4-fenyyli-1(2H)-isokinolinoni-3-karboksylihappo

Sulamispiste: 254-256 °C (kiteytetty uudelleen etyyliasetaatii-metanolista)

Viite-esimerkki 3

2-n-butylyli-6,7-dimetyyli-4-fenyyli-1(2H)-isokinolinoni-3-karboksylihappo

Sulamispiste: 218-219 °C (kiteytetty uudelleen etyyliasetaatti-isopropyylieetteristä)

Viite-esimerkki 4

2-(2-dietyyliaminoetyyli)-6,7-dimetyyli-4-fenyyli-1(2H)-isokinolinoni-3-karboksylihappo

Sulamispiste: 291-293 °C (kiteytetty uudelleen kloroformi-metanolista)

Viite-esimerkki 5

6,7-dimetyyli-4-fenyyli-1(2H)-isokinolinoni-3-karboksylihappo

Sulamispiste: 325-327 °C (kiteytetty uudelleen kloroformi-metanolista)

Viite-esimerkki 6

4-(4-fluorifenyyli)-2,6,7-trimetyyli-1(2H)-isokinolinoni-3-karboksylihappo

Käyttämällä 4,5-dimetyyli-2-(4-fluoribentsoyyli)bentsoehappoa 2-bentsoyyli-4,5-dimetyylibentsoehapon sijasta, muutoin toistettiin viite-esimerkin 1 vaiheen 1 menettelytapa, jotta saatiin 4-(2-fluorifenyyli)-6,7-dimetyyli-isokumariini-3-karboksylihappo [sulamispiste 214-217 °C (kiteytetty uudelleen etyyliasetaatista)]. Tälle yhdisteelle suoritettiin viite-esimerkin 1 vaiheen 2 kanssa samanlainen reaktio otsikon mukaisen yhdisteen saamiseksi värittöminä kiteinä.

Sulamispiste: 309-312 °C (kiteytetty uudelleen kloroformi-metanolista)

Viite-esimerkki 7

5-fluori-4-(4-fluorifenyyli)-2-metyyli-1(2H)-isokinolinoni-3-karboksylihappo

5-fluori-4-(4-fluorifenyyli)isokumariini-3-karboksyylihappoa ja metyyliamiinia käyttämällä suoritettiin viite-esimerkin 1 mukainen vaihe 2 otsikon mukaisen yhdisteen saamiseksi värittöminä kiteinä.

Sulamispiste: 256-257 °C (kiteytetty uudelleen asetoni-isopropyylieetteristä)

Viite-esimerkki 8

6,7-dikloori-2-metyyli-4-fenyyli-1(2H)-isokinolinoni-3-karboksyylihappo

Käyttämällä 2-bentsoyyli-4,5-diklooribentsoehappoa 2-bentsoyyli-4,5-dimetyyllibentsoehapon sijasta toistettiin viite-esimerkin 1 vaiheen 1 menettelytapa 6,7-dikloori-4-fenyyli-isokumariini-3-karboksyylihapon saamiseksi [sp. 243-244 °C (kiteytetty uudelleen etyyliasetaatti-isopropyylieetteristä)]. Tämän yhdisteen annettiin reagoida, ja sitä käsiteltiin samalla tavalla kuin viite-esimerkin 1 vaiheessa 2, otsikon mukaisen yhdisteen saamiseksi värittöminä kiteinä.

Sulamispiste: >300 °C (kiteytetty uudelleen kloroformi-metanolistä)

Viite-esimerkki 9

4-(2-metyylifenyyli)-2,6,7-trimetyyli-1(2H)-isokinolinoni-3-karboksyylihappo

Vaihe 1

4,5-dimetyyli-2-(2-metyyllibentsoyyli)bentsoehappo-N-syanometyyli-N-metyyliamidi

4,5-dimetyyli-2-(2-metyyllibentsoyyli)bentsoehapon (7,7 g), dikloorimetaanin (100 ml), oksalylikloridin (2,74 ml) ja N,N-dimetyyliformamidin (3 pisaraa) seosta sekoitettiin huoneenlämpötilassa 2 tunnin ajan. Liuotin haihdutettiin, ja jäännös liuotettiin dikloorimetaaniin (50 ml). Liuos lisättiin pisaroitettain N-metyyliaminoasetonitriilihydrokloridin (4,86 g), trietyyliamiinin (12,0 ml) ja dikloorimetaanin (70 ml) seokseen, sekoittaen sekä jäähdyttäen jäiden avulla. Seosta sekoitettiin

12 tunnin ajan. Liuotin haihdutettiin, ja jäännökseen lisättiin etyyliasettaattia. Seos pestiin peräkkäin vedellä, laim. HCl:lla, NaHCO₃:n vesiliuoksella ja vedellä ja kuivattiin (MgSO₄). Liuotin haihdutettiin otsikon mukaisen yhdisteen saamiseksi värittömänä, öljymäisenä aineena (9,2 g).

NMR (200 MHz, CDCl₃) ppm: 2,26 (3H, s), 2,35 (3H, s), 2,37 (3H, s), 2,99 (3H, s), 4,47 (2H, s), 7,05-7,40 (6H, m).

Vaihe 2

3-Syano-4-(2-metyylifenyyli)-2,6,7-trimetyyli-1(2H)-isokinolinoni

Vaiheessa 1 saadun yhdisteen (9,1 g), tolueenin (200 ml) sekä 1,8-diatsabisyklo[5.4.0]-7-undekeenin (8 ml) seosta sekoitettiin palautusjäähdytettään 7 tunnin ajan. Etyyliasettaattia lisättiin seokseen, jota pestiin peräkkäin vedellä, laim. HCl:lla, NaHCO₃:n vesiliuoksella ja vedellä, ja se kuivattiin (MgSO₄). Liuotin haihdutettiin otsikon mukaisen yhdisteen saamiseksi värittöminä kiteinä (6,3 g).

Sulamispiste: 216-218 °C (kiteytetty uudelleen etyyliasetaatista)

Vaihe 3

4-(2-metyylifenyyli)-2,6,7-trimetyyli-1(2H)-isokinolinoni-3-karboksylihappoamidi

Vaiheessa 2 saadun yhdisteen (5,8 g), etanolin (20 ml) ja 1-normaalin NaOH:n (25 ml) seosta sekoitettiin palautusjäähdyttään 3 tunnin ajan. Seos väkevöitiin, ja konsentraattiin lisättiin laim. HCl:a. Erotetut kiteet koottiin suodattamalla, ja niitä pestiin peräkkäin vesiasetonilla ja etyylietterillä, jotta saatiin otsikon mukainen yhdiste värittöminä kiteinä (6,1 g).

Sulamispiste: 296-299 °C (kiteytetty uudelleen metanolista)

Vaihe 4

4-(2-metyylifenyyli)-2,6,7-trimetyyli-1(2H)-isokinolinoni-3-karboksylihappo

Vaiheessa 3 saadun yhdisteen (1,0 g), etikkahapon (15 ml) ja väkevöidyn HCl:n (30 ml) seokseen lisättiin annoksittain natriumnitriittiä (6,2 g) samalla sekoittaen huoneenlämpötilassa 5 tunnin ajan. Seokseen lisättiin vettä. Erottuneet kiteet koottiin suodattamalla, ja niitä pestiin peräkkäin vedellä, asetonilla ja etyylietterillä otsikon mukaisen yhdisteen saamiseksi värittöminä kiteinä (0,97 g).

Sulamispiste: 291-292,5 °C (kiteytetty uudelleen etyyliasetaatista)

Käyttämällä 2-bentsoyylibentsoehappoa, jolla on erilaisia substituentteja, 4,5-dimetyyli-2-(2-metyyllibentsoyyli)bentsoehapon tilalla, jota käytettiin viitteessä 9, vaiheessa 1, suoritettiin samat reaktiot kuin vaiheessa 2-4 viite-esimerkin 10-15 mukaisen yhdisteen saamiseksi värittöminä kiteinä.

Viite-esimerkki 10

4-(2,6-dimetyylifenyyli)-2-metyyli-1(2H)-isokinolinoni-3-karboksyylihappo

Sulamispiste: 284-285,5 °C (kiteytetty uudelleen metanoli-etanolistasta)

Viite-esimerkki 11

4-(4-fluori-2-metyylifenyyli)-2-metyyli-1(2H)-isokinolinoni-3-karboksyylihappo

Sulamispiste: 257,5-260 °C (uudelleenkiteyttäminen etyyliasetaat-
ti-etanolistasta)

Viite-esimerkki 12

2-metyyli-4-(2-metyylifenyyli)-1(2H)-isokinolinoni-3-karboksyylihappo

Sulamispiste: 225-227 °C (uudelleenkiteyttäminen etyyliasetaat-
ti-etanolistasta)

Viite-esimerkki 13

4-(2-etyylifenyyli)-2-metyyli-1(2H)-isokinolinoni-3-karboksyylihappo

Sulamispiste: 100-102 °C (uudelleenkiteyttäminen etyyliasetaat-
ti-isopropyylieetteristä)

Viite-esimerkki 14

4-(2-etyylifenyyli)-2,6,7-trimetyyli-1(2H)-isokinolinoni-3-kar-
boksyylihappo

Sulamispiste: 214-215 °C (uudelleenkiteyttäminen etyylietano-
lista)

Viite-esimerkki 15

4-(2,6-dimetyylifenyyli)-2,6,7-trimetyyli-1(2H)-isokinolinoni-
3-karboksyylihappo

Sulamispiste: >300 °C (uudelleenkiteyttäminen etyyliasetaat-
etanolista)

Esimerkki 1

N-bentsyyli-N'-(1,2-dihydro-2,6,7-trimetyyli-1-okso-4-fenyyli-
isokinolin-3-yyli)-N-metyyliurea

4-fenyyli-2,6,7-trimetyyli-1(2H)-isokinolinoni-3-karboksyyliha-
pon (307 mg), difenyylifosforyyliatsidin (DPPA) (0,290 ml) ja
bentseenin (20 ml) seokseen lisättiin trietyyliamiinia (0,142
ml) pisaroittain, huoneen lämpötilassa, jatkuvasti sekoittaen.
Tätä seosta sekoitettiin edelleen huoneenlämpötilassa yhden
(1) tunnin ajan, ja sitten sitä palautusjäähdytettiin 30
minuutin ajan. Sitten lisättiin N-metyylibentsyyliamiinia
(0,154 ml) ja seosta palautusjäähdytettiin 30 minuutin ajan.
Reaktioseos laimennettiin etyyliasetaatilla, pestiin vedellä,
laimennettiin suolahapolla, natriumvetykarbonaatin vesiliuok-
sella ja vedellä tuossa järjestyksessä ja kuivattiin (Na_2SO_4).
Lopuksi liuotin poistettiin tislamalla otsikon mukaisen
yhdisteen saamiseksi värittöminä kiteinä (250 mg).

Sulamispiste: 174-176 °C (kiteytetty uudelleen asetoni-etyyli-
eetteristä)

NMR (200 MHz, CDCl_3) ppm: 2,23 (3H, s), 2,37 (3H, s), 2,65
(3H, s), 3,65 (3H, s), 4,39 (2H, b), 5,70 (1H, s), 6,85 (1H,
s), 7,0-7,5 (10H, m), 8,23 (1H, s)

Alkuaineanalyysi: $C_{27}H_{27}N_3O_2$:lle

Laskettu: C, 76,21; H, 6,40; N, 9,87

Määritetty: C, 75,88; H, 6,53; N, 9,66

Esimerkit 2-74

Samalla tavalla kuin esimerkissä 1, 1(2H)-isokinolinoli-3-karboksyylihappoyhdisteitä, joilla oli erilaisia substituentteja, käsiteltiin DPPA:lla ja trietyyliamiinilla bentseenissä, sitten niiden annettiin reagoida amiinien kanssa, joilla oli erilaisia substituentteja, esimerkkien 2-74 mukaisten vastaavien yhdisteiden saamiseksi.

Esimerkki 2

N-bentsyyli-N'-(1,2-dihydro-2,6,7-trimetyyli-1-okso-4-fenyyli-isokinolin-3-yyli)urea

Sulamispiste: 234-236 °C (kiteytetty uudelleen tetrahydrofuraanista)

NMR (200 MHz, $CDCl_3$) ppm: 2,21 (3H, s), 2,33 (3H, s), 3,61 (3H, s), 4,33 (2H, bs), 5,1 (1H, b), 5,89 (1H, s), 6,86 (1H, s), 7,1-7,4 (10H, m), 8,14 (1H, s)

Alkuaineanalyysi $C_{26}H_{25}N_3O_2$:lle

Laskettu: C, 75,89; H, 6,12; N, 10,21

Määritetty: C, 75,76; H, 6,12; N, 10,13

Esimerkki 3

N-(1,2-dihydro-2,6,7-trimetyyli-1-okso-4-fenyyli-isokinolin-3-yyli)-N'-(2-metoksibentsyyli)-N'-metyyliurea

Sulamispiste: 270-272 °C (kiteytetty uudelleen etyyilasetaatti-etyylieetteristä)

NMR (200 MHz, $CDCl_3$) ppm: 2,23 (3H, s), 2,37 (3H, s), 2,81 (3H, s), 3,62 (3H, s), 3,74 (3H, s), 4,28 (2H, s), 6,07 (1H, s), 6,80-7,41 (10H, m) 8,23 (1H, s)

Alkuaineanalyysi $C_{28}H_{29}N_3O_3$:lle

Laskettu: C, 73,82; H, 6,42; N, 9,22

Määritetty: C, 73,57; H, 6,43; N, 9,13

Esimerkki 4

N-(1,2-dihydro-2,6,7-trimetyyli-1-okso-4-fenyyli-isokinolin-3-yyli)-N'-(2-metoksibentsyyli)urea

Sulamispiste: 225 (osittainen hajoaminen) - 270 °C (kiteytetty uudelleen tetrahydrofuraani-metanolista)

NMR (200 MHz, CDCl₃) ppm: 2,23 (3H, s), 2,37 (3H, s), 3,54 (3H, s), 3,68 (3H, s), 4,30 (2H, s), 5,27 (1H, b), 5,95 (1H, s), 6,8-7,4 (10H, m), 8,21 (1H, s)

Alkuaineanalyysi C₂₇H₂₇N₃O₃·0,2H₂O:lle

Laskettu: C, 72,85; H, 6,21; N, 9,48

Määritetty: C, 72,75; H, 6,14; N, 9,38

Esimerkki 5

N-(1,2-dihydro-2,6,7-trimetyyli-1-okso-4-fenyyli-isokinolin-3-yyli)-N'-metyyli-N'-fenetyyliurea

Sulamispiste: 184-188 °C (kiteytetty uudelleen etyyliasetatti-etyylieetteristä)

NMR (200 MHz, CDCl₃) ppm: 2,23 (3H, s), 2,37 (3H, s), 2,59 (3H, s), 2,6 (2H, m), 3,56 (2H, m), 3,54 (3H, s), 5,58 (1H, s), 6,85 (1H, s), 7,1-7,5 (10H, m), 8,23 (1H, s)

Alkuaineanalyysi C₂₈H₂₉N₃O₂:lle

Laskettu: C, 76,51; H, 6,65; N, 9,56

Määritetty: C, 76,67; H, 6,69; N, 9,42

Esimerkki 6

2,6,7-trimetyyli-4-fenyyli-3-(4-fenyyli-piperidinokarbonyyli)-amino-1(2H)-isokinolinoni

Sulamispiste: 240-242 °C (kiteytetty uudelleen asetonista)

Alkuaineanalyysi C₃₀H₃₁N₃O₂:lle

Laskettu: C, 77,39; H, 6,71; N, 9,03

Määritetty: C, 77,10; H, 6,70; N, 9,00

Esimerkki 7

2,6,7-trimetyyli-4-fenyyli-3-(4-fenyyli-piperatsinokarbonyyli)-amino-1(2H)-isokinolinoni

Sulamispiste: 238-241 °C (kiteytetty uudelleen asetoni-etyyli-asetaatista)

Alkuaineanalyysi $C_{29}H_{30}N_4O_2 \cdot 0,2H_2O$:lle

Laskettu: C, 74,08; H, 6,52; N, 11,92

Määritetty: C, 74,05; H, 6,44; N, 11,92

Esimerkki 8

3-(4-bentsyyli-piperatsinokarbonyyli)-amino-2,6,7-trimetyyli-4-fenyyli-1(2H)-isokinolinoni

Sulamispiste: 233-236 °C (kiteytetty uudelleen metanolista)

NMR (200 MHz, $CDCl_3$) ppm: 2,23 (3H, s), 2,26 (4H, b), 2,37 (3H, s), 3,22 (4H, b), 3,46 (2H, s), 3,60 (3H, s), 5,72 (1H, s), 6,86 (1H, s), 7,30-7,48 (10H, m), 8,22 (1H, s)

Alkuaineanalyysi $C_{30}H_{32}N_4O_2$:lle

Laskettu: C, 74,97; H, 6,71; N, 11,66

Määritetty: C, 75,18; H, 6,69; N, 11,66

Esimerkki 9

N-(1,2-dihydro-2,6,7-trimetyyli-1-okso-4-fenyyli-isokinolin-3-yyli)-N'-metyyli-N'-fenyyliurea

Sulamispiste 168-170 °C (kiteytetty uudelleen etyyliasetatti-etyylieetteristä)

Alkuaineanalyysi $C_{26}H_{25}N_3O_2$:lle

Laskettu: C, 75,89; H, 6,12; N, 10,21

Määritetty: C, 75,54; H, 6,21; N, 10,00

Esimerkki 10

N-bentsyyli-N'-[4-(4-fluorifenyyli)-1,2-dihydro-2,6,7-trimetyyli-1-okso-isokinolin-3-yyli]-urea

Sulamispiste: 250-253 °C (kiteytetty uudelleen etyyliasetatti-metanolista)

NMR (200 MHz, $CDCl_3$ + DMSO- d_6) ppm: 2,25 (3H, s), 2,37 (3H, s), 3,64 (3H, s), 4,33 (2H, bs), 6,86 (1H, s), 7,03-7,35 (9H, m), 8,20 (1H, s)

Alkuaineanalyysi: $C_{26}H_{24}N_3O_2F \cdot 0,25H_2O$:lle

Laskettu: C, 71,96; H, 5,69; N, 9,68

Määritetty: C, 71,90; H, 5,64; N, 9,66

Esimerkki 11

N-[4-(4-fluorifenyyli)-1,2-dihydro-2,6,7-trimetyyli-1-okso-iso-kinolin-3-yyli]-N'-(2-metoksibentsyyli)urea

Sulamispiste: 190-191 °C (kiteytetty uudelleen etyyliasetaat-
ti- etyylietteristä)

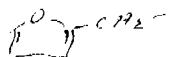
NMR (200 MHz, CDCl₃) ppm: 2,23 (3H, s), 2,37 (3H, s), 2,90 (3H, s), 3,60 (3H, s), 3,76 (3H, s), 4,31 (2H, s), 6,06 (1H, s), 6,81 (1H, s), 6,85-7,30 (9H, m), 8,22 (1H, s)

Alkuaineanalyysi C₂₈H₂₈N₃O₃F:lle

Laskettu: C, 71,02; H, 5,96; N, 8,87

Määritetty: C, 70,90; H, 6,01; N, 8,67

Esimerkki 12



N-(2-furfuryyli)-N'-(1,2-dihydro-2,6,7-trimetyyli-1-okso-4-fenyyli-isokinolin-3-yyli)urea

Sulamispiste: 240 °C (väri), 257-258 °C (kiteytetty uudelleen tetrahydrofuraani-metanolista)

NMR (200 MHz, CDCl₃) ppm: 2,24 (3H, s), 2,37 (3H, s), 3,61 (3H, s), 4,31 (2H, s), 6,14 (1H, d, J=2,4 Hz), 6,3 (1H, b), 6,33 (1H, m), 6,91 (1H, s), 7,24-7,42 (6H, m), 8,19 (1H, s)

Alkuaineanalyysi C₂₄H₂₃N₃O₃:lle

Laskettu: C, 71,80; H, 5,77; N, 10,47

Määritetty: C, 71,61; H, 5,78; N, 10,29

Esimerkki 13

N-(1,2-dihydro-2,6,7-trimetyyli-1-okso-4-fenyyli-isokinolin-3-yyli)-N'-(2-pyridiinimetyyli)urea

Sulamispiste: 221-22 °C (kiteytetty uudelleen tetrahydrofuraanista)

NMR (200 MHz, CDCl₃) ppm: 2,23 (3H, s), 2,37 (3H, s), 3,60 (3H, s), 4,50 (2H, d, J=5,8 Hz), 6,35 (1H, b), 6,88 (1H, s), 7,2-7,4 (7H, m), 7,90 (1H, m), 8,23 (1H, s), 8,46 (1H, m)

Alkuaineanalyysi C₂₅H₂₄N₄O₂·0,3H₂O:lle

Laskettu: C, 71,85; H, 5,93; N, 13,41

Määritetty: C, 71,89; H, 5,80; N, 13,13

Esimerkki 14

N-(1,2-dihydro-2,6,7-trimetyyli-1-okso-4-fenyyli-isokinolin-3-yyli)-N'-(2-tiofeenimetyyli)urea

Sulamispiste: 236-239 °C (kiteytetty uudelleen tetrahydrofuraanista)

NMR (200 MHz, CDCl₃) ppm: 2,24 (3H, s), 2,37 (3H, s), 3,63 (3H, s), 4,49 (2H, bs), 6,35 (1H, b), 6,89-7,42 (9H, m), 8,19 (1H, s)

Alkuaineanalyysi C₂₄H₂₃N₃O₂S:lle

Laskettu: C, 69,04; H, 5,55; N, 10,06

Määritetty: C, 68,83; H, 5,49; N, 10,04

Esimerkki 15

N-sykloheksyyliimetyyli-N'-(1,2-dihydro-2,6,7-trimetyyli-1-okso-4-fenyyli-isokinolin-3-yyli)urea

Sulamispiste 224-227 °C (kiteytetty uudelleen tetrahydrofuraani-etyyliasetaatista)

NMR (200 MHz, CDCl₃) ppm: 0,70-0,95 (2H, m), 1,05-1,40 (4H, m), 1,50-1,80 (5H, m), 2,23 (3H, s), 2,34 (3H, s), 2,94 (2H, t, J=6 Hz), 3,58 (3H, s), 4,96 (1H, t, J=6 Hz), 6,17 (1H, s), 6,89 (1H, s), 7,20-7,35 (2H, m), 7,35-7,55 (3H, m), 8,14 (1H, s)

Alkuaineanalyysi C₂₆H₃₁N₃O₂:lle

Laskettu: C, 74,79; H, 7,48, n, 10,06

Määritetty: C, 74,61, H, 7,44, N, 9,99

Esimerkki 16

N-(1,2-dihydro-2,6,7-trimetyyli-1-okso-4-fenyyli-isokinolin-3-yyli)-N'-(4-metyyllibentsyyli)urea

Sulamispiste: 214-216 °C (kiteytetty uudelleen tetrahydrofuraani-isopropyylieetteristä)

NMR (200 MHz, DMSO-d₆) ppm: 2,21 (3H, s), 2,29 (3H, s), 2,35 (3H, s), 3,45 (3H, s), 4,14 (2H, bs), 6,73 (1H, m), 6,85 (1H, s), 6,99 (2H, d, J=8 Hz), 7,11 (2H, d, J=8 Hz), 7,25 (2H, m), 7,45 (3H, m), 7,84 (1H, s), 8,07 (1H, s)

Alkuaineanalyysi C₂₇H₂₇N₃O₂:lle

Laskettu: C, 76,21; H, 6,40; N, 9,87

Määritetty: C, 76,40; H, 6,52; N, 9,75

Esimerkki 17

N-(1,2-dihydro-2,6,7-trimetyyli-1-okso-4-fenyyli-isokinolin-3-yyli)-N'-(3-metyyllibentsyyli)urea

Sulamispiste: 230-233 °C (kiteytetty uudelleen tetrahydro-furaani-isopropyylieetteristä)

NMR (200 MHz, DMSO- d_6) ppm: 2,21 (3H, s), 2,29 (3H, s), 2,35 (3H, s), 3,46 (3H, s), 4,15 (2H, bs), 6,76 (1H, m), 6,85 (1H, s), 6,80-7,55 (9H, m), 7,85 (1H, s), 8,07 (1H, s)

Alkuaineanalyysi $C_{27}H_{27}N_3O_2$:lle

Laskettu: C, 76,21; H, 6,40; N, 9,87

Määritetty: C, 76,00; H, 6,50; N, 9,61

Esimerkki 18

N-(1,2-dihydro-2,6,7-trimetyyli-1-okso-4-fenyyli-isokinolin-3-yyli)-N'-(2-metyyllibentsyyli)urea

Sulamispiste: 238-241 °C (kiteytetty uudelleen kloroformi-metanolista)

NMR (200 MHz, DMSO- d_6) ppm: 2,14 (6H, s), 2,35 (3H, s), 3,46 (3H, s), 4,15 (2H, bs), 6,64 (1H, m), 6,85 (1H, s), 6,99 (1H, m), 7,12 (3H, m), 7,25 (2H, m), 7,45 (3H, m), 7,82 (1H, s), 8,07 (1H, s)

Alkuaineanalyysi $C_{27}H_{27}N_3O_2$:lle

Laskettu: C, 76,21; H, 6,40; N, 9,87

Määritetty: C, 76,01; H, 6,65; N, 9,65

Esimerkki 19

N-bentsyyli-N'-(2-etyyli-1,2-dihydro-6,7-dimetyyli-1-okso-4-fenyyli-isokinolin-3-yyli)urea

Sulamispiste: 162,5-164,5 °C (kiteytetty uudelleen etyyli-asetaatti-metanolista)

NMR (200 MHz, $CDCl_3$ + DMSO- d_6) ppm: 1,33 (3H, t, $J=7$ Hz), 2,23 (3H, s), 2,37 (3H, s), 4,03-4,40 (2H, m), 4,30 (2H, bs), 6,89 (1H, s), 7,03-7,46 (10H, m), 8,22 (1H, s)

Alkuaineanalyysi $C_{27}H_{27}N_3O_2$:lle

Laskettu: C, 76,21; H, 6,40; N, 9,87

Määritetty: C, 75,93; H, 6,41; N, 9,75

Esimerkki 20

N-bentsyyli-N'-(1,2-dihydro-6,7-dimetyyli-1-okso-4-fenyyli-iso-kinolin-3-yyli)urea

Sulamispiste: 235-237 °C (kiteytetty uudelleen asetoni-etyyli-eetteristä)

NMR (200 MHz, CDCl₃) miljoonasosaa: 2,21 (3H, s), 2,33 (3H, s), 4,28 (2H, s), 5,50 (1H, b), 6,65 (1H, b), 6,74 (1H, s), 7,20-7,55 (10H, m), 8,10 (1H, s)

Alkuaineanalyysi C₂₅H₂₃N₃O₂:lle

Laskettu: C, 75,55; H, 5,83; N, 10,57

Määritetty: C, 75,23; H, 5,81; N, 10,47

Esimerkki 21

N-bentsyyli-N'-(1,2-dihydro-6,7-dimetyyli-1-okso-4-fenyyli-iso-kinolin-3-yyli)-N-metyyliurea

Sulamispiste: 176-177 °C (kiteytetty uudelleen asetoni-etyyli-eetteristä)

NMR (200 MHz, CDCl₃) ppm: 2,22 (3H, s), 2,34 (3H, s), 2,75 (3H, s), 4,33 (2H, s), 6,52 (1H, s), 6,76 (1H, s), 7,01-7,47 (10H, m), 8,15 (1H, s)

Alkuaineanalyysi C₂₆H₂₅N₃O₂:lle

Laskettu: C, 75,89; H, 6,12; N, 10,21

Määritetty: C, 75,71; H, 6,12; N, 10,19

Esimerkki 22

N-bentsyyli-N'-[4-(4-fluorifenyyli)-1,2-dihydro-2-metyyli-1-oksoisokinolin-3-yyli]urea

Sulamispiste: 219-220 °C (kiteytetty uudelleen etyyliasetatti-metanolista)

NMR (220 MHz, CDCl₃ + DMSO-d₆) ppm: 3,66 (3H, s), 4,33 (2H, bs), 7,03-7,39 (9H, m), 7,39-7,57 (3H, m), 8,45 (1H, d, J=7,8 Hz)

Alkuaineanalyysi C₂₄H₂₀N₃O₂F:lle

Laskettu: C, 71,81; H, 5,02; N, 10,47

Määritetty: C, 71,57; H, 5,04; N, 10,48

Esimerkki 23

N-bentsyyli-N'-(6-kloori-1,2-dihydro-2-metyyli-1-okso-4-fenyyli-isokinolin-3-yyli)urea

Sulamispiste: 219-220 °C (kiteytetty uudelleen etyyliasetaat-ti-metanolista)

NMR (200 MHz, CDCl₃ + DMSO-d₆) ppm: 3,65 (3H, s), 4,33 (2H, bs), 7,08-7,48 (12H, m) 8,38 (1H, d, J=8,6 Hz)

Alkuaineanalyysi C₂₄H₂₀N₃O₂Cl:lle

Laskettu: C, 68,98; H, 4,82; N, 10,06

Määritetty: C, 68,64; H, 4,86; N, 9,98

Esimerkki 24

N-bentsyyli-N'-[1,2-dihydro-4-(2-metoksifenyyli)-2-metyyli-1-okso-isokinolin-3-yyli]urea

Sulamispiste: 219-221 °C (kiteytetty uudelleen etyyliasetaat-ti-metanolista)

NMR (200 MHz, CDCl₃ + DMSO-d₆) ppm: 3,60 (3H, s), 3,67 (3H, s), 4,30 (2H, dd, J=15,4, 31,6 Hz), 6,82-7,55 (12H, m), 8,45 (1H, d, J=7,2 Hz)

Alkuaineanalyysi C₂₅H₂₃N₃O₃:lle

Laskettu: C, 72,62; H, 5,61; N, 10,16

Määritetty: C, 72,39; H, 5,66; N, 10,16

Esimerkki 25

N-bentsyyli-N'-[5-fluori-4-(4-fluorifenyyli)-1,2-dihydro-2-metyyli-1-oksoisokinolin-3-yyli]urea

Sulamispiste: 214-216 °C kiteytetty uudelleen etyyliasetaat-ti-metanolista)

NMR (200 MHz, CDCl₃ + DMSO-d₆) ppm: 3,64 (3H, s), 4,32 (2H, bs), 6,97-7,44 (1H, m), 8,29 (1H, d, J=8,0 Hz)

Alkuaineanalyysi C₂₄H₁₉N₃O₂F₂:lle

Laskettu: C, 68,73; H, 4,57; N, 10,02

Määritetty: C, 68,60; H, 4,56; N, 9,99

Esimerkki 26

N-(1,2-dihydro-2,6,7-trimetyyli-1-okso-4-fenyyli-isokinolin-3-yyli)-N'-(3-metyylifenyyli)urea

Sulamispiste: >300 °C (kiteytetty uudelleen etanolista)

NMR (200 MHz, CDCl_3 + $\text{DMSO}-d_6$) ppm: 2,24 (3H, s), 2,30 (3H, s), 2,37 (3H, s), 3,65 (3H, s), 6,82 (1H, d, $J=6,8$ Hz), 6,91 (1H, s), 7,00-7,17 (2H, m), 7,21 (1H, bs), 7,26-7,53 (6H, m), 8,07 (1H, bs), 8,20 (1H, s)

Alkuaineanalyysi $\text{C}_{26}\text{H}_{25}\text{N}_3\text{O}_2$:lle

Laskettu: C, 75,89; H, 6,12; N, 10,21

Määritetty: C, 75,65; H, 6,28; N, 10,13

Esimerkki 27

N-(2,4-difluorifenyyli)-N'-(1,2-dihydro-2,6,7-trimetyyli-1-okso-4-fenyyli-kinolin-3-yyli)urea

Sulamispiste: >300 °C (kiteytetty uudelleen etanolista)

NMR (200 MHz, CDCl_3 + $\text{DMSO}-d_6$) ppm: 2,24 (3H, s), 2,38 (3H, s), 3,66 (3H, s), 6,72-6,89 (2H, m), 6,91 (1H, s), 7,27-7,55 (5H, m), 7,89 (1H, bs), 8,05-8,30 (2H, m), 8,22 (1H, s)

Alkuaineanalyysi $\text{C}_{25}\text{H}_{21}\text{N}_3\text{O}_2\text{F}_2$:lle

Laskettu: C, 69,27; H, 4,88; N, 9,69

Määritetty: C, 69,36; H, 4,92; N, 9,34

Esimerkki 28

N-(2-etyyli-1,2-dihydro-6,7-dimetyyli-1-okso-4-fenyyli-iso-kinolin-3-yyli)-N'-(3-metyylifenyyli)urea

Sulamispiste: 237-240 °C (kiteytetty uudelleen asetonitetrahydrofuraanista)

Alkuaineanalyysi $\text{C}_{27}\text{H}_{27}\text{N}_3\text{O}_2$:lle

Laskettu: C, 76,21; H, 6,40; N, 9,87

Määritetty: C, 75,95; H, 6,47; N, 9,57

Esimerkki 29

N-(2-n-butyli-1,2-dihydro-6,7-dimetyyli-1-okso-4-fenyyli-iso-kinolin-3-yyli)-N'-(3-metyylifenyyli)urea

Sulamispiste: 222-223 °C (kiteytetty uudelleen etyyliasetatti-isopropylietteristä)

NMR (200 MHz, CDCl_3) ppm: 0,85 (3H, t, $J=7,2$ Hz), 1,22-1,45 (2H, m), 1,53-1,80 (2H, m), 2,22 (3H, s), 2,25 (3H, s), 2,30 (3H, s), 3,95-4,40 (2H, m), 6,67 (1H, bs), 6,77-6,97 (4H, m), 7,02-7,18 (2H, m), 7,20-7,55 (5H, m), 8,11 (1H, s)

Alkuaineanalyysi: $C_{29}H_{31}N_3O_2 \cdot 0,3H_2O$:lle

Laskettu: C, 75,89; H, 6,94; N, 9,15

Määritetty: C, 75,87; H, 6,92; N, 8,86

Esimerkki 30

N-[2-(2-dietyyliaminoetyyli)-1,2-dihydro-6,7-dimetyyli-1-okso-4-fenyyli-isokinolin-3-yyli]-N'-(3-metyylifenyyli)urea

Sulamispiste: 220-222 °C (kiteytetty uudelleen kloroformi-metanolista)

Esimerkki 31

N-[4-(4-fluorifenyyli)-1,2-dihydro-2,6,7-trimetyyli-1-okso-isokinolin-3-yyli]-N'-(3-metyylifenyyli)urea

Sulamispiste: 320-325 °C (hajoaminen) (kiteytetty uudelleen asetonista)

Alkuaineanalyysi $C_{26}H_{24}N_3O_2F$:lle

Laskettu: C, 72,71; H, 5,63; N, 9,78

Määritetty: 72,34; H, 5,62; N, 9,58

Esimerkki 32

N-(1,2-dihydro-2,6,7-trimetyyli-1-okso-4-fenyyli-isokinolin-3-yyli)-N'-(3-isopropoksifenyyli)urea

Sulamispiste: >300 °C (kiteytetty uudelleen etanolista)

NMR (200 MHz, $CDCl_3$) ppm: 1,31 (6H, d, $J=6$ Hz), 2,24 (3H, s), 2,37 (3H, s), 3,65 (3H, s), 4,56 (1H, q, $J=6$ Hz), 6,53 (1H, dd, $J=8,0$, 1,8 Hz), 6,73 (1H, dd, $J=8,0$, 1,4 Hz), 6,91 (1H, s), 7,02-7,65 (8H, m), 8,20 (2H, s)

Alkuaineanalyysi $C_{26}H_{29}N_3O_3$:lle

Laskettu: C, 73,82; H, 6,42; N, 9,22

Määritetty: C, 73,77; H, 6,47; N, 9,47

Esimerkki 33

N-(1,2-dihydro-2,6,7-trimetyyli-1-okso-4-fenyyli-isokinolin-3-yyli)-N'-(2-tiatsolyyli)urea

Sulamispiste: >300 °C (kiteytetty uudelleen etanolista)

NMR (200 MHz, $CDCl_3$) ppm: 2,25 (3H, s), 2,38 (3H, s), 3,65 (3H, s), 6,75-6,93 (1H, m), 6,90 (1H, s), 7,13-7,60 (6H, m), 8,22 (1H, s)

Alkuaineanalyysi $C_{22}H_{20}N_2O_2S \cdot 0,5 EtOH$:lle

Laskettu: C, 64,62; H, 5,42; N, 13,10

Määritetty: C, 64,94; H, 5,29; N, 12,92

Esimerkki 34

N-(1,2-dihydro-2,6,7-trimetyyli-1-okso-4-fenyyli-isokinolin-3-yyli)-N'-[2-(4-metyylitiatsolyyli)]urea

Sulamispiste: 268-271 °C (kiteytetty uudelleen tetrahydrofuraanista)

Alkuaineanalyysi $C_{23}H_{22}N_4O_2S$:lle

Laskettu: C, 66,01; H, 5,30; N, 13,39

Määritetty: C, 65,82; H, 5,29; N, 13,34

Esimerkki 35

N-(1,2-dihydro-2,6,7-trimetyyli-1-okso-4-fenyyli-isokinolin-3-yyli)-N'-[2-(5-metyyli-1,3,4-tiatsolyyli)]urea

Sulamispiste: 310-315 °C (kiteytetty uudelleen metanoli-kloroformista)

Alkuaineanalyysi $C_{22}H_{21}N_5O_2S \cdot 0,25H_2O$:lle

Laskettu: C, 62,32; H, 5,11; N, 16,52

Määritetty: C, 62,27; H, 4,96; N, 16,52

Esimerkki 36

N-[2-(5-syklopropyyli-1,3,4-tiadiatsolyyli)-N'-(1,2-dihydro-2,6,7-trimetyyli-1-okso-4-fenyyli-isokinolin-3-yyli)]urea

Sulamispiste: 183-188 °C (kiteytetty uudelleen tetrahydrofuraanista)

Alkuaineanalyysi $C_{24}H_{23}N_3O_2S \cdot 0,5H_2O$:lle

Laskettu: C, 63,41; H, 5,32; N, 15,40

Määritetty: C, 63,52; H, 5,09; N, 15,40

Esimerkki 37

N-(6,7-dikloori-1,2-dihydro-2-metyyli-1-okso-4-fenyyli-isokinolin-3-yyli)-N'-(3-metyylifenyyli)]urea

Sulamispiste: >300 °C (kiteytetty uudelleen kloroformi-metanolistasta)

NMR (200 MHz, CDCl_3) ppm: 2,31 (3H, s), 3,67 (3H, s), 6,84 (1H, d, $J=7,6$ Hz), 7,00-7,64 (10H, m), 8,19 (1H, bs), 8,53 (1H, s)

Alkuaineanalyysi $\text{C}_{24}\text{H}_{19}\text{N}_3\text{O}_2\text{Cl}_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$:lle

Laskettu: C, 61,29; H, 4,50, N, 8,93

Määritetty: C, 61,46; H, 4,29; N, 8,77

Esimerkki 38

N-(1,2-dihydro-2,6,7-trimetyyli-1-okso-4-fenyyli-isokinolin-3-yyli)-N'-(4-metoksibentsyyli)urea

Sulamispiste: 210-211 °C (kiteytetty uudelleen tetrahydrofuraani-isopropyylietteristä)

NMR (200 MHz, CDCl_3) miljoonasosaa: 2,17 (3H, s), 2,24 (3H, s), 3,50 (3H, s), 3,77 (3H, s), 4,17 (2H, bs), 5,57 (1H, bs), 6,37 (1H, s), 6,78 (2H, d, $J=8,8$ Hz), 6,80 (1H, s), 7,04 (2H, d, $J=8,8$ Hz), 7,05-7,20 (2H, m), 7,30-7,40 (2H, m), 7,96 (1H, s)

Alkuaineanalyysi $\text{C}_{27}\text{H}_{27}\text{N}_3\text{O}_3$:lle

Laskettu: C, 73,45; H, 6,16; N, 9,52

Määritetty: C, 73,11; H, 6,09; N, 9,45

Esimerkki 39

N-(1,2-dihydro-2,6,7-trimetyyli-1-okso-4-fenyyli-isokinolin-3-yyli)-N'-(3-metoksibentsyyli)urea

Sulamispiste: 221,5-222,5 °C (kiteytetty uudelleen tetrahydrofuraani-isopropyylietteristä)

NMR (200 MHz, CDCl_3) ppm: 2,22 (3H, s), 2,35 (3H, s), 3,62 (3H, s), 3,79 (3H, s), 4,29 (2H, bs), 6,10 (1H, bm), 6,70-6,85 (3H, m), 6,89 (1H, s), 7,05 (1H, s), 7,15-7,45 (6H, m), 8,17 (1H, s)

Alkuaineanalyysi $\text{C}_{27}\text{H}_{27}\text{N}_3\text{O}_3$:lle

Laskettu: C, 73,45; H, 6,16; N, 9,52

Määritetty: C, 73,32; H, 6,12; N, 9,35

Esimerkki 40

N-(4-klooribentsyyli)-N'-(1,2-dihydro-2,6,7-trimetyyli-1-okso-4-fenyyli-isokinolin-3-yyli)urea

Sulamispiste: noin 245 °C (hajoaminen) (kiteytetty uudelleen tetrahydrofuraani-isopropyylieetteristä)

NMR (200 MHz, CDCl₃) ppm: 2,22 (3H, s), 2,34 (3H, s), 3,60 (3H, s), 4,26 (2H, bs), 6,18 (1H, bm), 6,87 (1H, s), 7,00-7,45 (10H, m), 8,14 (1H, s)

Alkuaineanalyysi C₂₆H₂₄N₃O₂Cl:lle

Laskettu: C, 70,03; H, 5,42; N, 9,42

Määritetty: C, 69,77; H, 5,39; N, 9,25

Esimerkki 41

N-(4-klooribentsyyli)-N'-(1,2-dihydro-2,6,7-trimetyyli-1-okso-4-fenyyli-isokinolin-3-yyli)urea

Sulamispiste: 208-210,5 °C (kiteytetty uudelleen tetrahydrofuraani-isopropyylieetteristä)

NMR (200 MHz, CDCl₃) ppm: 2,13 (3H, s), 2,16 (3H, s), 3,47 (3H, s), 4,19 (2H, d, J=5,0 Hz), 6,15 (1H, m), 6,69 (1H, s), 6,77 (1H, s), 6,85-7,00 (1H, m), 7,05-7,20 (5H, m), 7,25-7,40 (3H, m), 7,81 (1H, s)

Alkuaineanalyysi C₂₆H₂₄N₃O₂Cl:lle

Laskettu: C, 70,03; H, 5,42; N, 9,42

Määritetty: C, 69,91; H, 5,38; N, 9,32

Esimerkki 42

N-(2-klooribentsyyli)-N'-(1,2-dihydro-2,6,7-trimetyyli-1-okso-4-fenyyli-isokinolin-3-yyli)urea

Sulamispiste: noin 230 °C (hajoaminen) (kiteytetty uudelleen tetrahydrofuraani-isopropyylieetteristä)

NMR (200 MHz, CDCl₃) miljoonasosaa: 2,22 (3H, s), 2,34 (3H, s), 3,59 (3H, s), 4,38 (2H, bs), 6,20 (1H, bm), 6,88 (1H, s), 7,10-7,45 (10H, m), 8,15 (1H, s)

Alkuaineanalyysi C₂₆H₂₄N₃O₂Cl:lle

Laskettu: C, 70,03; H, 5,42; N, 9,42

Määritetty: C, 69,73; H, 5,34; N, 9,13

Esimerkki 43

N-karbobentsyylioksimetyyli-N'-(1,2-dihydro-2,6,7-trimetyyli-1-okso-4-fenyyli-isokinolin-3-yyli)urea

Sulamispiste: 200,5-201 °C (kiteytetty uudelleen tetrahydrofuraani-isopropyylieetteristä)

NMR (200 MHz, CDCl₃) ppm: 2,17 (3H, s), 2,26 (3H, s), 3,57 (3H, s), 4,00 (2H, d, J=5,6 Hz), 5,14 (2H, s), 5,96 (1H, m), 6,48 (1H, s), 6,84 (1H, s), 7,20-7,50 (10H, m), 8,01 (1H, s)

Alkuaineanalyysi C₂₈H₂₇N₃O₄·0,1H₂O:lle

Laskettu: C, 71,35; H, 5,82; N, 8,92

Määritetty: C, 71,13; H, 5,85; N, 9,03

Esimerkki 44

N-(2-klooribentsyyli)-N'-[4-(2-etyylifenyyli)-1,2-dihydro-2-metyyli-1-oksoisokinolin-3-yyli]-N-metyyliurea

Sulamispiste: 158-161 °C (kiteytetty uudelleen etyyliasetaatista)

NMR (200 MHz, CDCl₃) miljoonasosaa: 0,94 (3H, t, J=7,6 Hz), 2,34 (2H, m), 2,70 (3H, s), 3,67 (3H, s), 4,58 (2H, s), 5,71 (1H, bs, NH), 6,83 (1H, dd, J=7,2, 2,0 Hz), 6,93 (1H, dd, J=7,0, 2,2 Hz), 7,17-7,52 (9H, m), 8,48 (1H, dd, J=7,0, 2,6 Hz)

Alkuaineanalyysi C₂₇H₂₆N₃O₂Cl:lle

Laskettu: C, 70,50; H, 5,70; N, 9,14

Määritetty: C, 70,11; H, 5,78; N, 8,83

Esimerkki 45

N-[2-karbo(1,1-dimetyylietyyli)oksietyyli]-N'-(1,2-dihydro-2,6,7-trimetyyli-1-okso-4-fenyyli-isokinolin-3-yyli)urea

Sulamispiste: 175-176 °C (kiteytetty uudelleen tetrahydrofuraani-isopropyylieetteristä)

NMR (200 MHz, CDCl₃) ppm: 1,40 (9H, s), 2,22 (3H, s), 2,35 (3H, s), 2,35 (2H, t, ?), 3,30-3,40 (2H, m), 3,58 (3H, s), 5,39 (1H, m), 6,24 (1H, s), 6,88 (1H, s), 7,20-7,30 (2H, m), 7,35-7,50 (3H, m), 8,17 (1H, s)

Alkuaineanalyysi C₂₆H₃₁N₃O₄:lle

Laskettu: C, 69,47; H, 6,95; N, 9,35

Määritetty: C, 69,44; H, 6,96; N, 9,47

Esimerkki 46

N-(2-bromibentsyyli)-N'-(1,2-dihydro-2,6,7-trimetyyli-1-okso-4-fenyyli-isokinolin-3-yyli)urea

Sulamispiste: 239-241 °C (kiteytetty uudelleen tetrahydrofuraani-isopropyylieetteristä)

NMR (200 MHz, CDCl₃) miljoonasosaa: 2,23 (3H, s), 2,36 (3H, s), 3,62 (3H, s), 4,39 (2H, bs), 6,34 (1H, m), 6,90 (1H, s), 7,10-7,60 (10H, m), 8,18 (1H, s)

Alkuaineanalyysi C₂₆H₂₄N₃O₂Br·0,2H₂O:lle

Laskettu: C, 63,22; H, 4,98, N, 8,51

Määritetty: C, 63,11, H, 4,95; N, 8,53

Esimerkki 47

N-(2,6-diklooribentsyyli)-N'-(1,2-dihydro-2,6,7-trimetyyli-1-okso-4-fenyyli-isokinolin-3-yyli)urea

Sulamispiste: noin 237 °C (hajoaminen) (kiteytetty uudelleen tetrahydrofuraani-isopropyylieetteristä)

NMR (200 MHz, CDCl₃) ppm: 2,23 (3H, s), 2,36 (3H, s), 3,61 (3H, s), 4,65 (2H, bs), 6,18 (1H, m), 6,91 (1H, s), 7,15-7,45 (9H, m), 8,17 (1H, s)

Alkuaineanalyysi C₂₆H₂₃N₃O₂Cl₂:lle

Laskettu: C, 65,01; H, 4,83, N, 8,75

Määritetty: C, 64,68, H, 4,91, N, 8,43

Esimerkki 48

N-(1,2-dihydro-2,6,7-trimetyyli-1-okso-4-fenyyli-isokinolin-3-yyli)-N'-(2-nitrobentsyyli)urea

Sulamispiste: 216-216,5 °C (kiteytetty uudelleen tetrahydrofuraani-isopropyylieetteristä)

NMR (200 MHz, CDCl₃) ppm: 2,22 (3H, s), 2,35 (3H, s), 3,58 (3H, s), 4,58 (2H, d, J=6,6 Hz), 6,57 (1H, m), 6,88 (1H, s), 7,10-7,70 (9H, m), 8,06 (1H, dd, J=8,2, 1,2 Hz), 8,17 (1H, s)

Alkuaineanalyysi C₂₆H₂₄N₄O₄:lle

Laskettu: C, 68,41; H, 5,30; N, 12,27

Määritetty: C, 68,34; H, 5,45; N, 12,18

Esimerkki 49

N-sykloheksyyli-metyyli-N' -[4-(2-etyylifenyyli)-1,2-dihydro-2,6,7-trimetyyli-1-oksoisokinolin-3-yyli]-N-metyyli)urea

Väritön öljy

NMR (200 MHz, CDCl₃) ppm: 1,13 (3H, t, J=7,6 Hz), 1,40-1,80 (9H, m), 2,23 (3H, s), 2,32 (2H, m), 2,39 (3H, s), 2,89 (3H, s), 3,45 (3H, s), 3,86 (2H, bs), 6,70 (1H, s), 7,10-3,34 (4H, m), 8,26 (1H, s)

Esimerkki 50

N-(2,4-diklooribentsyyli)-N'-(1,2-dihydro-2,6,7-trimetyyli-1-okso-4-fenyyli-isokinolin-3-yyli)urea

Sulamispiste: 212,5-214 °C (kiteytetty uudelleen tetrahydrofuraani-isopropyylieetteristä)

NMR (200 MHz, CDCl₃) ppm: 2,22 (3H, s), 2,34 (3H, s), 3,58 (3H, s), 4,32 (2H, bs), 6,31 (1H, m), 6,88 (1H, s), 7,05-7,45 (9H, m), 8,14 (1H, s)

Alkuaineanalyysi C₂₆H₂₃N₃O₂Cl₂:lle

Laskettu: C, 65,01, H, 4,83, N, 8,75

Määritetty: C, 65,01; H, 4,96; N, 8,72

Esimerkki 51

N-(1,2-dikloori-2,6,7-trimetyyli-1-okso-4-fenyyli-isokinolin-3-yyli)-N'-[4-(dimetyyliamino)bentsyyli]urea

Sulamispiste: 215-215,5 °C (kiteytetty uudelleen tetrahydrofuraani-isopropyylieetteristä)

NMR (200 MHz, CDCl₃) ppm: 2,20 (3H, s), 2,30 (3H, s), 2,92 (6H, s), 3,54 (3H, s), 4,16 (2H, d, J=5,4 Hz), 5,17 (1H, t, J=5,4 Hz), 6,12 (1H, s), 6,64 (1H, d, J=8,8 Hz), 6,85 (1H, s), 7,04 (1H, d, J=8,8 Hz), 7,18 (2H, m), 7,37 (3H, m), 8,09 (1H, s)

Alkuaineanalyysi C₂₈H₃₀N₄O₂:lle

Laskettu: C, 73,98; H, 6,65; N, 12,33

Määritetty: C, 73,80; H, 6,54, N, 12,49

Esimerkki 52

N-(2-klooribentsyyli)-N'-(1,2-dihydro-2,6,7-trimetyyli-1-okso-4-fenyyli-isokinolin-3-yyli)-N-metyyli]urea

Sulamispiste: noin 207 °C (hajoaminen) (kiteytetty uudelleen tetrahydrofuraani-isopropyylietteristä)

NMR (200 MHz, CDCl₃) ppm: 2,23 (3H, s), 2,36 (3H, s), 2,72 (3H, s), 3,62 (3H, s), 4,49 (2H, s), 5,81 (1H, s), 6,84 (1H, s), 6,94 (1H, m), 7,15-7,50 (8H, m), 8,21 (1H, s)

Alkuaineanalyysi C₂₇H₂₆N₃O₂Cl:lle

Laskettu: C, 70,50; H, 5,70; N, 9,14

Määritetty: C, 70,69; H, 5,80; N, 8,98

Esimerkki 53

N-bentsyyli-N-etyyli-N'-(1,2-dihydro-2,6,7-trimetyyli-1-okso-4-fenyyli-isokinolin-3-yyli)urea

Sulamispiste: 153-155 °C (kiteytetty uudelleen tetrahydrofuraani-isopropyylietteristä)

NMR (200 MHz, CDCl₃) ppm: 0,88 (3H, t, J=7,1 Hz) 2,23 (3H, s), 2,36 (3H, s), 3,14 (2H, m), 3,61 (3H, s), 4,32 (2, s), 5,69 (1H, s), 6,84 (1H, s), 7,00-7,10 (2H, m), 7,26 (5H, m), 7,42 (3H, m), 8,22 (1H, s)

Alkuaineanalyysi C₂₈H₂₉N₃O₂·0,4H₂O:lle

Laskettu: C, 75,28; H, 6,72; N, 9,41

Määritetty: C, 75,18; H, 6,79; N, 9,15

Esimerkki 54

N-bentsyyli-N'-(1,2-dihydro-2,6,7-trimetyyli-1-okso-4-fenyyli-isokinolin-3-yyli)-N-(1-metyylietyyli)urea

Sulamispiste: 161-164 °C (kiteytetty uudelleen tetrahydrofuraani-isopropyylietteristä)

NMR (200 MHz, CDCl₃) ppm: 1,06 (6H, d, J=6,6 Hz), 2,21 (3H, s), 2,35 (3H, s), 3,53 (3H, s), 3,89 (1H, m), 4,18 (1H, m), 4,47 (1H, m), 5,53 (1H, s), 6,80 (1H, s), 6,98 (2H, m), 7,15-7,35 (5H, m), 7,46 (3H, m), 8,19 (1H, s)

Alkuaineanalyysi C₂₉H₃₁N₃O₂:lle

Laskettu: C, 76,79; H, 6,89; N, 9,26

Määritetty: C, 76,39; H, 6,88; N, 9,40

Esimerkki 55

N,N-dibentsyyli-N'-(1,2-dihydro-2,6,7-trimetyyli-1-okso-4-fenyyli-isokinolin-3-yyli)urea

Sulamispiste: 192-193,5 °C (kiteytetty uudelleen tetrahydrofuraani-isopropyylieetteristä)

NMR (200 MHz, CDCl₃) ppm: 2,22 (3H, s), 2,35 (3H, s), 3,56 (3H, s), 4,31 (4H, bs), 5,76 (1H, s), 6,81 (1H, s), 7,04 (4H, m), 7,20-7,55 (11H, m), 8,20 (1H, s)

Alkuaineanalyysi C₃₃H₃₁N₃O₂·0,2H₂O: lle

Laskettu: C, 78,45; H, 6,26, N, 8,32

Määritetty: C, 78,49, H, 6,46; N, 8,60

Esimerkki 56

N-bentsyyli-N'-(1,2-dihydro-2,6,7-trimetyyli-1-okso-4-(2-metyylifenyyli)-1-oksoisokinolin-3-yyli]-N-metyyliurea

Sulamispiste: 170-174 °C (hajoaminen) (kiteytetty uudelleen etyyliasetaatista)

NMR (200 MHz, CDCl₃) ppm: 2,02 (3H, s), 2,22 (3H, s), 2,37 (3H, s), 2,61 (3H, s), 3,66 (3H, s), 4,34 (2H, bs), 5,66 (1H, bs, NH), 6,66 (1H, s), 6,98 (2H, m), 7,12-7,39 (7H, m), 8,24 (1H, s)

Alkuaineanalyysi C₂₈H₂₉N₃O₂·0,2H₂O

Laskettu: C, 75,89; H, 6,69; N, 9,48

Määritetty: C, 75,89, H, 6,57; N, 9,32

Esimerkki 57

N-bentsyyli-N'-[1,2-dihydro-2,6,7-trimetyyli-1-okso-4-(2-metyylifenyyli)-1-oksoisokinolin-3-yyli]urea

Sulamispiste: 198-200,5 °C (kiteytetty uudelleen etyyliasetaatista)

NMR (200 MHz, CDCl₃) ppm: 1,97 (3H, s), 2,21 (3H, s), 2,35 (3H, s), 3,62 (3H, s), 4,30 (2H, bt, J=5,8 Hz), 4,94 (1H, bt, J=4,4 Hz, NH), 5,79 (1H, s, NH), 6,65 (1H, s), 7,03-7,36 (9H, m), 8,18 (1H, s)

Alkuaineanalyysi C₂₇H₂₇N₃O₂: lle

Laskettu: C, 76,21, H, 6,40; N, 9,87

Määritetty: C, 75,87; H, 6,62, N, 9,73

Esimerkki 58

N-(2-klooribentsyyli)-N'-[1,2-dihydro-2,6,7-trimetyyli-4-(2-metyylifenyyli)-1-oksoisokinolin-3-yyli]urea

Sulamispiste: 219-221 °C (kiteytetty uudelleen etyyliasetaatista)

NMR (200 MHz, CDCl₃) ppm: 1,92 (3H, s), 2,20 (3H, s), 2,32 (3H, s), 3,56 (3H, s), 4,36 (2H, d, J=5,6 Hz), 5,50 (1H, bt, NH), 6,39 (1H, s, NH), 6,65 (1H, s), 7,02-7,32 (8H, m), 8,10 (1H, s)

Alkuaineanalyysi C₂₇H₂₆N₃O₂Cl·0,1H₂O:lle

Laskettu: C, 70,22, H, 5,72; N, 9,10

Määritetty: C, 70,08; H, 5,80; N, 8,80

Esimerkki 59

N-bentsyyli-N'-[4-(2-etyylifenyyli)-1,2-dihydro-2,6,7-trimetyyli-1-oksoisokinolin-3-yyli]-N-metyyliurea

Sulamispiste: 180-182 °C (kiteytetty uudelleen etyyliasetaatista)

NMR (200 MHz, CDCl₃) ppm: 0,96 (3H, t, J=7,6 Hz), 2,21 (3H, s), 2,32 (2H, m), 2,36 (3H, s), 2,61 (3H, s), 3,65 (3H, s), 4,33 (2H, bs), 5,67 (1H, bs, NH), 6,66 (1H, s), 6,96 (2H, bt, J=3,6 Hz), 7,12-7,41 (7H, m), 8,22 (1H, s)

Alkuaineanalyysi C₂₉H₃₁N₃O₂:lle

Laskettu: C, 76,79, H, 6,89; N, 9,26

Määritetty: C, 76,43; H, 6,92, N, 9,39

Esimerkki 60

N-(2-klooribentsyyli)-N'-[4-(2-etyylifenyyli)-1,2-dihydro-2,6,7-trimetyyli-1-oksoisokinolin-3-yyli]urea

Sulamispiste: 204-207 °C (kiteytetty uudelleen etyyliasetaatista)

NMR (200 MHz, CDCl₃) ppm: 0,95 (3H, t, J=7,4Hz), 2,21 (3H, s), 2,28 (2H, m), 2,36 (3H, s), 3,61 (3H, s), 4,39 (1H, bd; J=4,0 Hz), 5,07 (1H, bt, NH), 5,75 (1H, s, NH), 6,6 (1H, s), 7,01 (1H, d, J=7,0 Hz), 7,12-7,38 (7H, m), 8,20 (1H, s)

Alkuaineanalyysi C₂₈H₂₈N₃O₂Cl·0,2H₂O:lle

Laskettu: C, 70,42; H, 5,99, N, 8,80

Määritetty: C, 70,15; H, 5,77; N, 8,72

Esimerkki 61

N-bentsyyli-N' -[1,2-dihydro-2,6,7-trimetyyli-4-(2,6-dimetyyli-fenyyli)-1-oksoisokinolin-3-yyli]-N-metyyliurea

Sulamispiste: 212-214°C (kiteytetty uudelleen etyyliasetaatista)

NMR (200 MHz, CDCl₃) ppm: 1,97 (6H, s), 2,22 (3H, s), 2,38 (3H, s), 2,60 (3H, s), 3,67 (3H, s), 4,32 (2H, bs), 5,53 (1H, s, NH) 6,61 (1H, s), 6,94-6,99 (2H, m), 7,12-7,31 (6H, m), 8,26 (1H, s)

Alkuaineanalyysi C₂₉H₃₁N₃O₂·0,3H₂O:lle

Laskettu: C, 75,89; H, 6,93; N, 9,15

Määritetty: C, 75,75; H, 6,85; N, 9,22

Esimerkki 62

N-(2-klooribentsyyli)-N' -[1,2-dihydro-2,6,7-trimetyyli-4-(2,6-dimetyyllifenyyli)-1-oksoisokinolin-3-yyli]urea

Sulamispiste: 258-261,5 °C (kiteytetty uudelleen etyyliasetatti-metanolista)

NMR (200 MHz, CDCl₃)ppm: 1,89 (6H, s), 2,21 (3H, s), 2,37 (3H, s), 3,63 (3H, s), 4,38 (2H, d, J=5,8 Hz), 5,11 (1H, bs, NH), 5,61 (1H, s, NH), 6,59 (1H, s), 7,08-7,36 (7H, m), 8,22 (1H, s)

Alkuaineanalyysi C₂₈H₂₈N₃O₂·0,2H₂O:lle

Laskettu: C, 70,42; H, 5,99; N, 8,80

Määritetty: C, 70,29; H, 6,05; N, 8,48

Esimerkki 63

N-bentsyyli-N' -[1,2-dihydro-2-metyyli-4-(2-metyyllifenyyli)-1-oksoisokinolin-3-yyli]-N-metyyliurea

Sulamispiste: 166-168 °C (kiteytetty uudelleen etyyliasetaatista)

NMR (200 MHz, CDCl₃) ppm: 2,02 (3H, s), 2,63 (3H, s), 3,68 (3H, s), 4,35 (2H, bs), 5,71 (1H, bs, NH), 6,89-7,00 (3H, m), 7,17- 7,50 (9H, m), 8,49 (1H, dd, J=7,0, 2,4 Hz)

Alkuaineanalyysi: C₂₆H₂₅N₃O₂·0,2H₂O:lle

Laskettu: C, 75,23; H, 6,17; N, 10,12

Määritetty: C, 75,33; H, 6,04; N, 10,18

Esimerkki 64

N-(2-klooribentsyyli)-N'-[1,2-dihydro-2-metyyli-4-(2-metyyli-fenyli)-1-oksoisokinolin-3-yyli]urea

Sulamispiste: 208,5-210,5 °C (kiteytetty uudelleen etyyliasetaatista)

NMR (200 MHz, CDCl₃) ppm: 1,93 (3H, s), 3,60 (3H, s), 4,38 (2H, d, J=5,8 Hz), 5,28 (1H, bt, J=5,8 Hz, NH), 6,12 (1H, s, NH), 6,91 (1H, dd, J=7,2, 1,6 Hz), 7,03-7,49 (10H, m), 8,39 (1H, dd, J=7,4, 1,6 Hz)

Alkuaineanalyysi C₂₅H₂₂N₃O₃Cl:lle

Laskettu: C, 69,52; H, 5,13; N, 9,73

Määritetty: C, 69,71; H, 5,06; N, 9,98

Esimerkki 65

N-bentsyyli-N'-[4-(2-etyylifenyyli)-1,2-dihydro-2-metyyli-1-oksoisokinolin-3-yyli]-N-metyyliurea

Sulamispiste: 179-180 °C (kiteytetty uudelleen etyyliasetaatista)

NMR (200 MHz, CDCl₃) ppm: 0,95 (3H, t, J=7,4 Hz), 2,34 (2H, m), 2,63 (3H, s), 3,68 (3H, s), 5,68 (1H, bs, NH) 6,90-7,48 (12H, m), 8,48 (1H, dd, J=7,2, 2,2 Hz)

Alkuaineanalyysi: C₂₇H₂₇N₃O₂·0,2 H₂O:lle

Laskettu: C, 75,57; H, 6,44, N, 9,79

Määritetty: C, 75,63; H, 6,44; N, 10,03

Esimerkki 66

N-(2-klooribentsyyli)-N'-[4-(2-etyylifenyyli)-1,2-dihydro-2-metyyli-1-oksoisokinolin-3-yyli]urea

Sulamispiste: 189,5-191,5 °C (kiteytetty uudelleen etyyliasetaatista)

NMR (200 MHz, CDCl₃) ppm: 0,93 (3H, t, J=7,6 Hz), 2,27 (2H, m), 3,61 (3H, s), 4,39 (2H, d, J=6,2 Hz), 5,21 (1H, b, J=6,2 Hz, NH), 5,93 (1H, s, NH), 6,93 (1H, dd, J=7,2, 2,4 Hz), 7,03 (1H, d, J=7,2 Hz), 7,11-7,45 (9H, m), 8,39 (1H, dd, J=7,2, 2,2 Hz)

Alkuaineanalyysi C₂₆H₂₄N₃O₂Cl:lle

Laskettu: C, 70,03; H, 5,42, N, 9,42

Määritetty: C, 70,00, H, 5,58, N, 9,53

Esimerkki 67

N-bentsyyli-N'-[1,2-dihydro-2-metyyli-4-(2,6-dimetyylifenyyli)-1-oksoisokinolin-3-yyli]-N-metyyliurea

Sulamispiste: 200-202,5 °C (kiteytetty uudelleen etyyliasetaat-ti-metanolista)

NMR (200 MHz, CDCl₃) ppm: 1,97 (6H, s), 2,62 (3H, s), 3,69 (3H, s), 4,34 (2H, bs), 5,58 (1H, s, NH), 6,88 (1H, dd, J=6,6, 2,4 Hz), 6,94-7,49 (10H, m), 8,51 (1H, dd, J=6,4, 2,4 Hz)

Alkuaineanalyysi C₂₇H₂₇N₃O₂:lle

Laskettu: C, 76,21; H, 6,40; N, 9,87

Määritetty: C, 76,13; H, 6,54; N, 10,07

Esimerkki 68

N-(2-klooribentsyyli)-N'-[1,2-dihydro-2-metyyli-4-(2,6-dimetyylifenyyli)-1-oksoisokinolin-3-yyli]urea

Sulamispiste: 185-187,5 °C (kiteytetty uudelleen etyyliasetaat-tista)

NMR (200 MHz, CDCl₃) ppm: 1,88 (6H, s), 3,61 (3H, s), 4,38 (2H, d, J=6,0 Hz), 5,55 (1H, bt, J=26 Hz, NH), 6,20 (1H, s, NH), 6,84 (1H, d, J=7,6 Hz), 7,04-7,47 (9H, m), 8,36 (1H, dd, J=7,2, 1,8 Hz)

Alkuaineanalyysi C₂₆H₂₄N₃O₂Cl·0,2H₂O:lle

Laskettu: C, 69,46; H, 5,86; N, 9,34

Määritetty: C, 69,17; H, 5,60; N, 9,24

Esimerkki 69

N-bentsyyli-N'-[4-(4-fluori-2-metyylifenyyli)-1,2-dihydro-2-metyyli-1-oksoisokinolin-3-yyli]-N-metyyliurea

Sulamispiste: 100-102 °C (kiteytetty uudelleen etyyliasetaat-tista)

NMR (200 MHz, CDCl₃) ppm: 1,96 (3H, s), 2,76 (3H, s), 3,65 (3H, s), 4,39 (2H, bs), 5,68 (1H, bs, NH), 6,87 (1H, dd, J=7,0, 2,4 Hz), 6,92-7,52 (10H, m), 8,47 (1H, dd, J=7,2, 2,4 Hz)

Alkuaineanalyysi C₂₆H₂₄N₃O₂F·0,3H₂O

Laskettu: C, 71,81; H, 5,70; N, 9,66

Määritetty: C, 71,76; H, 5,70; N, 9,60

Esimerkki 70

N-(2-klooribentsyyli)-N'-[4-(4-fluori-2-metyylifenyyli)-1,2-dihydro-2-metyyli-1-oksoisokinolin-3-yyli]urea

Sulamispiste: 220,5-222 °C (kiteytetty uudelleen etyyliasetaatista)

NMR (200 MHz, CDCl₃) ppm: 1,91 (3H, s), 3,61 (3H, s), 4,40 (2H, d, J=6,6 Hz), 5,32 (1H, bt, J=6,6 Hz, NH), 6,11 (1H, s, NH), 6,75-7,55 (10H, M), 8,40 (1H, dd, J=7,9, 0,9 Hz)

Alkuaineanalyysi C₂₅H₂₁N₃O₂ClF:lle

Laskettu: C, 66,74; H, 4,70; N, 9,34

Määritetty: C, 66,44; H, 4,81; N, 9,16

Esimerkki 71

N-bentsyyli-N'-(6-kloori-1,2-dihydro-2-metyyli-1-okso-4-fenyyli-isokinolin-3-yyli)-N-metyyliurea

Sulamispiste: 123-125 °C (hajoaminen) (kiteytetty uudelleen etyyliasetatti-metanolista)

NMR (200 MHz, CDCl₃) ppm: 2,67 (3H, s), 3,64 (3H, s), 4,39 (2H, brs), 5,73 (1H, s, NH), 7,04 (2H, m), 7,22-7,44 (10H, m), 8,40 (1H, d, J=8,6 Hz)

Alkuaineanalyysi C₂₅H₂₂N₃O₂Cl·0,5H₂O:lle

Laskettu: C, 68,10; H, 5,26; N, 9,53

Määritetty: C, 68,25; H, 4,97; N, 9,83

Esimerkki 72

N-(1,2-dihydro-2,6,7-trimetyyli-1-okso-4-fenyyli-isokinolin-3-yyli)-N'-(3,5-dimetyylibentsyyli)urea

Sulamispiste: noin 230 °C (hajoaminen) (kiteytetty uudelleen tetrahydrofuraani-isopropyylieetteristä)

NMR (200 MHz, CDCl₃) ppm: 2,22 (3H, s), 2,29 (6H, s), 2,33 (3H, s), 3,60 (3H, s), 4,24 (2H, bd, J=4,8 Hz), 5,96 (1H, m), 6,81 (2H, s), 6,88 (2H, s), 6,95 (1H, s), 7,20-7,45 (5H, s), 8,14 (1H, s)

Alkuaineanalyysi C₂₈H₂₉N₃O₂·0,2H₂O:lle

Laskettu: C, 75,89; H, 6,69; N, 9,48

Määritetty: C, 76,01; H, 6,79; N, 9,31

Esimerkki 73

N-(1,2-dihydro-2,6,7-trimetyyli-1-okso-4-fenyyli-isokinolin-3-yyli)-N'-(3,5-dimetyyllibentsyyli)-N'-metyyliurea

Sulamispiste: 184-185 °C (kiteytetty uudelleen etyyliasetatti-isopropyylieetteristä)

NMR (200 MHz, CDCl₃) ppm: 2,23 (3H, s), 2,30 (6H, s), 2,37 (3H, s), 2,65 (3H, s), 3,64 (3H, s), 4,29 (2H, bs), 5,71 (1H, s), 6,74 (2H, s), 6,86 (1H, s), 6,92 (1H, s), 7,20-7,45 (5H, s), 8,23 (1H, s)

Alkuaineanalyysi C₂₉H₃₁N₃O₂·0,1H₂O:lle

Laskettu: C, 76,49, H, 6,91; N, 9,23

Määritetty: 76,30; H, 6,93; N, 9,30

Esimerkki 74

N-[3,5-bis(trifluorimetyyli)bentsyyli]-N'-(1,2-dihydro-2,6,7-trimetyyli-1-okso-4-fenyyli-isokinolin-3-yyli)urea

Sulamispiste: noin 230 °C (hajoaminen) (kiteytetty uudelleen tetrahydrofuraani-isopropyylieetteristä)

NMR (200 MHz, CDCl₃) ppm: 2,23 (3H, s), 2,35 (3H, s), 3,63 (3H, s), 4,45 (2H, bs), 6,58 (1H, m), 6,89 (1H, s), 7,15-7,50 (6H, m), 7,71 (2H, s), 7,78 (1H, s), 8,17 (1H, s)

Alkuaineanalyysi C₂₈H₂₃N₃O₂F₆:lle

Laskettu: C, 64,43; H, 4,23, N, 7,67

Määritetty: C, 61,47; H, 4,54, N, 7,84

Esimerkki 75

N-(2-aminobentsyyli)-N'-(1,2-dihydro-2,6,7-trimetyyli-1-okso-4-fenyyli-isokinolin-3-yyli)urea

Käyttäen esimerkissä 48 saatua yhdistettä suoritettiin tetrahydrofuraanin ja etanolin seosliuottimessa katalyyttinen hydraus palladium-hiilikatalyyttiä käyttämällä otsikon mukaisen yhdisteen saamiseksi värittöminä kiteinä.

Sulamispiste: 217,5-218,3 °C (kiteytetty uudelleen tetrahydrofuraani-isopropyylieetteristä)

NMR (200 MHz, CDCl₃) ppm: 2,23 (3H, s), 2,37 (3H, s), 3,61 (3H, s), 4,24 (2H, m), 4,42 (2H, bs), 6,34 (1H, m), 6,55-6,75 (2H, m), 6,85-7,15 (3H, m), 7,20-7,45 (6H, m), 8,17 (1H, s)

Alkuaineanalyysi $C_{26}H_{26}N_4O_2 \cdot 0,2H_2O$

Laskettu: C, 72,60; H, 6,19; N, 13,03

Määritetty: C, 72,71; H, 6,22; N, 12,85

Formulointiesimerkki

Tabletit

Alla mainituista komponenteista lisättiin esimerkin 1 mukaiseen yhdisteeseen tärkkelys ja laktoosi vesipitoisen hydroksi-propyyiliselluloosan kanssa, ja seos sotkettiin, sitten se kuivattiin ja murskattiin, jotta saatiin rakeita.

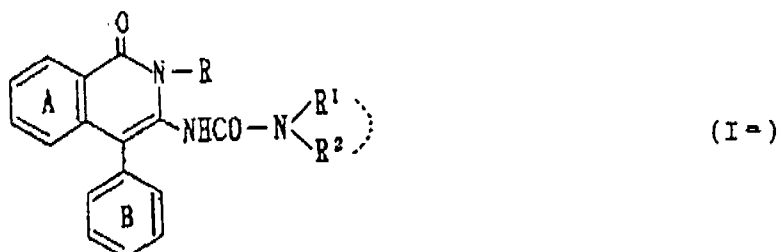
Tähän lisättiin magnesiumstearaattia, sekoittamisen jälkeen koko seos valmistettiin pyörivässä tablettikoneessa tableteiksi, joista kukin painoi 200 mg.

Koostumus tablettia kohti:

Esimerkin 1 mukaista yhdistettä	50 mg
Laktoosia	100 mg
Maissitärkkelystä	43,4 mg
Hydroksipropyyiliselluloosaa	6 mg
Magnesiumstearaattia	0,6 mg
Kokonaismäärä	200 mg

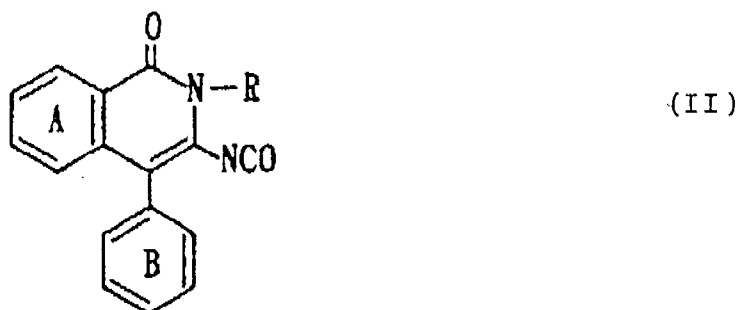
Patenttivaatimukset

1. Menetelmä yhdisteen, jolla on seuraava kaava



tai sen suolan muodostamiseksi, tai sen suolan tai sen reaktio-
kykyisen johdannaisen kanssa, missä kaavassa rengas A ja
rengas B kumpikin merkitsee bentseenirengasta, joka voi olla
substituoitu; R merkitsee vetyatomia tai alkyyliryhmää, joka
voi olla substituoitu; R¹ merkitsee vetyatomia tai alkyyliryh-
mää, joka voi olla substituoitu; R² tarkoittaa hiilivetyryh-
mää, joka voi olla substituoitu, tai heterosyklistä ryhmää,
joka voi olla substituoitu, tai R¹ ja R² yhdessä viereisen
typpiätomien kanssa muodostavat renkaan, joka voi olla substi-
tuoitu, edellyttäen, että kun R¹ on vety ja R² on fenyyli,
joka on substituoitu alkyylillä tai halogeenilla, rengas A on
substituoitu kahdella alkyyliryhmällä tai halogeenilla ja
rengas B on substituimaton tai halogeenilla substituoitu,
t u n n e t t u siitä, että

a) yhdisteen, jolla on seuraava kaava



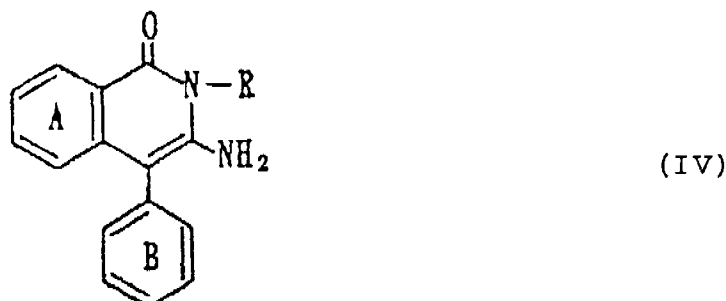
tai sen suolan annetaan reagoida yhdisteen kanssa, jolla on
seuraava kaava



tai sen suolan kanssa, missä kaavoissa kaikki symbolit tarkoit-

tavat samaa kuin edellä, tai

b) yhdisteen, jolla on seuraava kaava

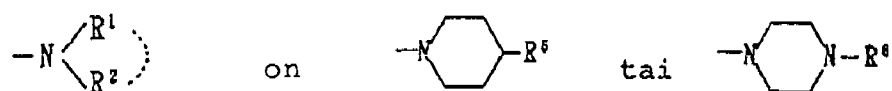


tai sen suolan annetaan reagoida yhdisteen kanssa, jolla on seuraava kaava



tai sen suolan tai sen reaktiokykyisen johdannaisen kanssa, missä kaavoissa kaikki symbolit tarkoittavat samaa kuin edellä.

2. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että rengas A ja B kumpikin on bentseenirengas, joka voi olla substituoitu yhdellä tai kahdella substituentilla, joka on valittu ryhmästä, joka koostuu halogeenista, C₁₋₄-alkyylistä ja C₁₋₄-alkoksista; R on vety tai C₁₋₄-alkyyli, joka voi olla substituoitu fenyyllillä; R² on (i) C₇₋₈-aralkyyli, joka voi olla substituoitu C₁₋₄-alkyyllillä, C₁₋₄-alkoksilla, nitrolla, aminolla tai dimetyyliaminolla tai yhdellä tai kahdella halogeenilla, (ii) tiatsolyyli tai tiadiatsolyyli, joka voi olla substituoitu C₁₋₄-alkyyllillä tai C₃₋₇-sykloalkyyllillä, (iii) C₃₋₇-sykloalkyyli-metyyli, (iv) C₁₋₆-alkyyli, joka on substituoitu C₁₋₄-alkoksikarbonyyllillä tai bentssyylioksikarbonyyllillä tai (v) C₁₋₆-alkyyli, joka voi olla substituoitu furyyllillä, pyridyyllillä tai tienyyllillä, tai osa



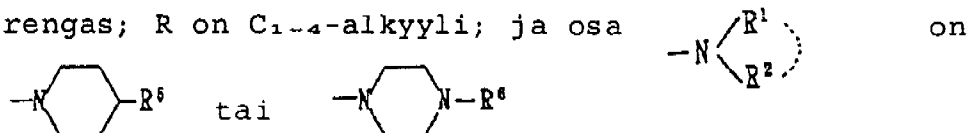
jossa R⁵ ja R⁶ ovat C₆₋₁₀-aryyli tai C₇₋₈-aralkyyli.

3. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että rengas A on bentseenirengas, joka voi olla substituoitu halogeenilla tai kahdella C₁₋₄-alkyyliiryhmällä; rengas B on bentseenirengas, joka voi olla substituoitu yhdellä tai kahdella substituentilla, jotka on valittu halogeenin, C₁₋₄-alkyylin ja C₁₋₄-alkoksin muodostamasta ryhmästä; R on vety tai C₁₋₄-alkyyli; R¹ on vety tai C₁₋₄-alkyyli, joka voi olla substituoitu fenyyllillä; R² on C₇₋₈-aralkyyli, joka voi olla substituoitu yhdellä tai kahdella halogeeniatomilla tai C₁₋₄-alkyyllillä, nitrolla, aminolla, C₁₋₄-alkoksilla tai dimetyyliaminolla.

4. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että rengas A on bentseenirengas, joka voi olla substituoitu halogeenilla tai kahdella C₁₋₄-alkyyliiryhmällä; rengas B on bentseenirengas, joka voi olla substituoitu yhdellä tai kahdella substituentilla, valittu halogeenin ja C₁₋₄-alkyylin joukosta; R on vety tai C₁₋₄-alkyyli; R¹ on C₁₋₄-alkyyli; R² on bentsyyli, joka voi olla substituoitu halogeenilla tai C₁₋₄-alkoksilla.

5. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että rengas A on bentseenirengas, joka voi olla substituoitu halogeenilla tai kahdella C₁₋₄-alkyyliiryhmällä; rengas B on bentseenirengas, joka voi olla substituoitu halogeenilla; R on vety tai C₁₋₄-alkyyli, joka voi olla substituoitu dimetyyliaminoetyylillä; R¹ on vety tai C₁₋₄-alkyyli; R² on fenyyli, joka voi olla substituoitu kahdella halogeenilla tai C₁₋₄-alkyyllillä.

6. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että rengas A on bentseenirengas, joka on substituoitu kahdella C₁₋₄-alkyyliiryhmällä; rengas B on substituoimaton bentseenirengas; R on C₁₋₄-alkyyli; ja osa



jossa R⁵ ja R⁶ ovat C₁₋₁₀-aryyli tai C₇₋₈-aralkyyli.

7. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, tunnettu siitä, että rengas A on bentseenirengas, joka on substituoitu kahdella C₁₋₄-alkyyli ryhmällä; rengas B on substituoimaton bentseenirengas; R on C₁₋₄-alkyyli; R¹ on vety; R² on tiatsolyyli- tai tiadiatsolyyli ryhmä, joka voi olla substituoitu C₁₋₄-alkyyllillä tai C₃₋₇-sykloalkyyllillä.

8. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, tunnettu siitä, että valmistetaan yhdiste, joka on
 N-bentsyyli-N' -[1,2-dihydro-2,6,7-trimetyyli-1-okso-4-fenyyli-isokinolin-3-yyli]-N-metyyliurea,
 N-[1,2-dihydro-2,6,7-trimetyyli-1-okso-4-fenyyli-isokinolin-3-yyli]-N' -(2-metoksibentsyyli)-N' -metyyliurea,
 N-(2-klooribentsyyli)-N' -[1,2-dihydro-2,6,7-trimetyyli-1-okso-4-fenyyli-isokinolin-3-yyli]-N-metyyliurea tai
 N-bentsyyli-N-etyyli-N' -[1,2-dihydro-2,6,7-trimetyyli-1-okso-4-fenyyli-isokinolin-3-yyli]urea.

Viitejulkaisuja - Anförda publikationer

Julkisia suomalaisia patenttihakemuksia: - Offentliga finska patentansökningar

Hakemus-, kuulutus- ja patenttijulkaisuja: - Ansökningspublikationer,
utläggnings- och patentskrifter:

FI

CH

DE

DK

FR

GB

NO

SE

US

Merkitse hakemusjulkaisun (esim. saksal. Offenlegungsschrift) numeron
eteen H ja vastaavasti kuulutus- ja patenttijulkaisun numeron eteen K ja P.

EP 481 383 le Cor D 311/76

WO

Muita julkaisuja: - Andra publikationer:

Olli Martikainen
Allekirjoitus