

(19)



SUOMI - FINLAND

(FI)

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

(10) **FI 943120 A7**

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

(21) Patentihakemus - Patentansökan - Patent application **943120**

(51) Kansainvälinen patenttiluokitus - Internationell patentklassifikation -
International patent classification

C07C237/20

C07C255/25

C07C225/22

C07C215/28

C07C211/52

C07D307/79

C07D307/83

C07D239/88

C07D215/60

C07D215/40

(22) Tekemispäivä - Ingivningsdag - Filing date **22.12.1992**

(23) Saapumispäivä - Ankomstdag - Reception date **29.06.1994**

(41) Tullut julkiseksi - Blivit offentlig - Available to the public **29.06.1994**

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

(86) Kansainvälinen hakemus - **22.12.1992** **PCT/EP1992/002995**
Internationell ansökan - International
application

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

30.12.1991 EP 91203430

(71) Hakija - Sökande - Applicant

1 • Janssen Pharmaceutica N.V., Turnhoutseweg 30, 2340 Beerse, BELGIA, (BE)

(72) Keksijä - Uppfinnare - Inventor

1 • Janssen, Marcel August Constant, Vosselaar, BELGIA, (BE)

2 • Van Daele, Georges Henri Paul, Turnhout, BELGIA, (BE)

3 • Bosmans, Jean-Paul Rene Marie Andre, Belgium, BELGIA, (BE)

4 • Van den Keybus, Frans Maria Alfons, Belgium, BELGIA, (BE)

5 • Nuyens, Karin Josepha Malvina Maria, Belgium, BELGIA, (BE)

6 • Janssen, Paul Adriaan Jan, Belgium, BELGIA, (BE)

(74) Asiamies - Ombud - Agent

Kolster Oy Ab, Salmisaarenaukio 1, 00180 Helsinki

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

Alfa-substituoituja bentseenimetanamiinijohdannaisia

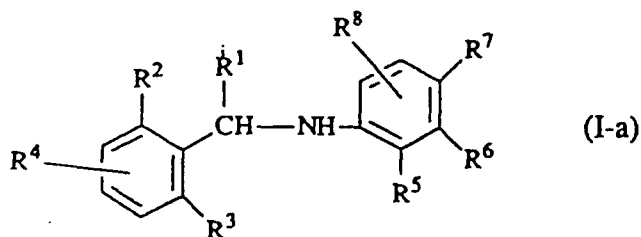
Alfa-substituerade bensenmetanaminderivat

α -substituoituja bentseenimetanamiinijohdannaisia**Keksinnön tausta**

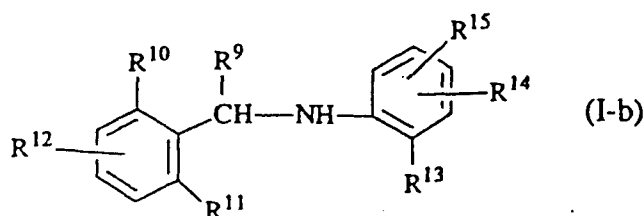
US-patenttijulkaisussa 4 246 429 kuvataan joitakin bentseeniasetamideja ja -tioamideja, jotka ovat käyttökel-
 5 poisia välituotteina valmistettaessa fytofarmaseuttisia yhdisteitä. Nyt on yllättäen havaittu, että jotkut analo-
 giset välituotteet estävät tehokkaasti HIV:n replikoitumi-
 sen ja voivat siten olla käyttökelpoisia hoidettaessa yk-
 10 sittäisiä henkilöitä, jotka ovat saaneet HIV-tartunnan, erityisesti HIV-1-tartunnan.

Keksinnön kuvaus

Esillä oleva keksintö koskee yhdisteitä, joiden
 kaava on



tai



niiden farmaseuttisesti hyväksyttäviä happoadditiosuoloja
 30 ja stereokemiallisia isomeerimuotoja, joissa

R^1 on - trifluorimetyyli; metyylikarbonyyli tai C_{3-6} -
 sykloalkyyli; tai

- radikaali $-C(=X)-NR^{16}R^{17}$, jossa X on O tai S ja R^{16}
 ja R^{17} ovat kumpikin toisistaan riippumatta vety tai C_{1-4} -
 35 alkyyli; tai

- radikaali -Alk-R^{18} , jossa Alk on C_{1-4} -alkaanidiyyli ja R^{18} on vety tai hydroksi;

R^2 ja R^3 ovat kumpikin toisistaan riippumatta halogeeni tai metyyli;

5 R^4 on vety, hydroksi, halogeeni, nitro tai trifluorimetyyli;

R^8 on vety, C_{1-6} -alkyylioksi, C_{1-6} -alkyyli, halogeeni, nitro, aminokarbonyyli tai radikaali C_{1-6} -alkyyli- $(\text{C}=\text{Z})$ -, jossa Z on O, N-OH, N-OCH₃, N-NH₂ tai N-N(CH₃)₂;

10 R^7 on vety, jossa tapauksessa R^5 ja R^6 muodostavat yhdessä kahdenarvoisen radikaalin, jonka kaava on $(\text{CH}_2)_m$, jossa m on 3 tai 4, $\text{-(C=O)-O-CH}_2\text{-}$, $\text{-(C=O)-O-(CH}_2)_2\text{-}$, $\text{-(C=O)-(CH}_2)_2\text{-}$, $\text{-(C=O)-(CH}_2)_3\text{-}$, $\text{-(C=O)-CH}_2\text{-O-}$, $\text{-(C=O)-CH}_2\text{-NH-}$, $\text{-(C=O)-(CH}_2)_2\text{-O-}$, $\text{-O-(CH}_2)_2\text{-}$, $\text{-O-(CH}_2)_3\text{-}$, -N=CH-CH=CH- ,
15 -(N=O)=CH-CH=CH- tai -(C=O)-NH-CH=N- , jossa yksi tai kaksi vetyatomia voidaan valinnaisesti korvata C_{1-4} -alkyyllillä; tai

R^6 ja R^7 muodostavat yhdessä kahdenarvoisen radikaalin, jonka kaava on $\text{-(CH}_2)_m$, jossa m on 3 tai 4 ja jossa
20 yksi tai kaksi vetyatomia voidaan valinnaisesti korvata C_{1-4} -alkyyllillä, jossa tapauksessa R^5 on vety, C_{1-6} -alkyylioksi, C_{1-6} -alkyyli, halogeeni, nitro, aminokarbonyyli tai radikaali C_{1-6} -alkyyli- $(\text{C}=\text{Z})$, jossa Z on kuten edellä määriteltiin edellä;

25 R^9 on - trifluorimetyyli, metyylikarbonyyli tai C_{3-6} -sykloalkyyli; tai

- radikaali -Alk-R^{19} , jossa Alk on C_{1-4} -alkaanidiyyli ja R^{19} on vety tai hydroksi;

30 R^{10} ja R^{11} ovat kumpikin toisistaan riippumatta halogeeni tai metyyli;

R^{12} on vety, hydroksi, halogeeni, nitro tai trifluorimetyyli;

R^{13} on C_{1-6} -alkyylioksi, nitro, trifluorimetoksi, 2,2,2-trifluorietoksi, (trifluorimetyyli)karbonyyli, ami-

nokarbonyyli, (syklopropyyli)karbonyyli tai radikaali C_{1-6} -alkyyli- $C(=Z)-$, jossa Z on kuten edellä määriteltiin; ja R^{14} ja R^{15} ovat kumpikin toisistaan riippumatta vety, halogeeni, C_{1-4} -alkyyli, nitro, C_{1-4} -alkyylioksi tai trifluorimetyyli.

Kaavan (I) mukaiset yhdisteet, joissa ainakin toinen R^{16} :sta ja R^{17} :sta on vety, voivat esiintyä myös niiden tautomeerimuodossa. Mainittu muoto, vaikkei sitä nimenomaisesti olekaan esitetty tässä edellä, kuuluu esillä olevan keksinnön suojapiiriin.

Edellä olevissa määritelmissä halogeeni tarkoittaa fluoria, klooria, bromia ja jodia; C_{1-4} -alkyyli tarkoittaa suora- ja haaraketjuisia tyydyttyneitä hiilivetyradikaaleja, joissa on 1 - 4 hiiliatomia, kuten esimerkiksi metyyli, etyyli, propyyli, 1-metyylietyyli, butyyli, 1-metyylipropyyli, 2-metyylipropyyli ja 1,1-dimetyylietyyli; C_{1-6} -alkyyli tarkoittaa C_{1-4} -alkyyliä ja niiden korkeampia homologeja, joissa on 5 tai 6 hiiliatomia, ja tällaisia ovat esimerkiksi pentyyli, heksyyli ja vastaavat yhdisteet; C_{1-4} -alkaanidiyyli tarkoittaa kahdenarvoisia suora- tai haaraketjuisia hiilivetyradikaaleja, joissa on 1 - 4 hiiliatomia, kuten esimerkiksi 1,2-etaanidiyyli, 1,3-propaanidiyyli, 1,4-butaanidiyyli ja niiden haaroittuneet isomeerit; C_{3-6} -sykloalkyyli tarkoittaa syklopropyyliä, syklobutyyliä, syklopentyyliä tai sykloheksyyliä.

Edellä mainitut farmaseuttisesti hyväksyttävät happoadditiosuolat käsittävät terapeuttisesti vaikuttavia myrkyttömiä happoadditiosuolamuotoja, joita kaavan (I-a) tai (I-b) mukaiset yhdisteet pystyvät muodostamaan. Mainitut suolat voidaan tarkoituksenmukaisesti saada siten, että käsitellään kaavan (I-a) tai (I-b) mukaisten yhdisteiden emäsmuotoa sopivilla hapoilla, kuten epäorgaanisilla hapoilla, esimerkiksi vetyhalogeenihapoilla, esim. klorivety-, vetybromidi- ja vastaavilla hapoilla, rikkipollalla, typpihapolla, fosforihapolla ja vastaavilla hapoil-

la; tai orgaanisilla hapoilla, kuten esimerkiksi etikka-, hydroksietikka-, propioni-, 2-hydroksipropioni-, 2-okso-
 propioni-, propaanidi-, meripihka-, (Z)-2-maleiini-,
 (E)-2-fumaari-, 2-hydroksimeripihka-, 2,3-dihydroksimeri-
 5 pihka-, 2-hydroksi-1,2,3-propaanitrikarboksyyli-, metaani-
 sulfoni-, etaanisulfoni-, bentseenisulfoni-, 4-metyyli-
 bentseenisulfoni-, sykloheksaanisulfamiini-, 2-hydroksi-
 bentsoe-, 4-amino-2-hydroksibentsoe- ja vastaavilla ha-
 poilla. Päinvastaisesti suolamuoto voidaan muuttaa vapaak-
 10 si emäsmuodoksi käsittelemällä emäksellä. Termi additio-
 suola käsittää myös hydraatit ja liuotinadditiomuodot,
 joita kaavan (I-a) ja (I-b) mukaiset yhdisteet voivat muo-
 dostaa. Esimerkkeinä tällaisista muodoista ovat esim. hydra-
 raatit, alkoholaatit ja vastaavat muodot.

15 Termillä "stereokemialliset isomeerimuodot", jota
 on käytetty tässä edellä, tarkoitetaan kaikkia mahdollisia
 isomeerimuotoja, joita kaavan (I) mukaisilla yhdisteillä
 voi olla. Ellei toisin ole mainittu tai osoitettu, yhdis-
 teiden kemiallinen merkitseminen ilmoittaa kaikkien mah-
 20 dollisten stereokemiallisten isomeerimuotojen seoksen, ja
 mainitut seokset sisältävät kaikkia emäksisen molekyyli-
 rakenteen diastereomeerejä ja enantiomeerejä. Kaavan (I)
 mukaisten yhdisteiden stereokemialliset isomeerimuodot
 kuuluvat luonnollisesti tämän keksinnön suojapiiriin.

25 Mielenkiintoisia yhdisteitä ovat kaavan (I-a) mu-
 kaiset yhdisteet, joissa R^1 on radikaali $-C(=X)NR^{16}R^{17}$, jos-
 sa X on O tai S, R^{16} ja R^{17} ovat kumpikin toisistaan riippu-
 matta vety tai C_{1-4} -alkyyli; R^2 ja R^3 ovat halogeenejä ja R^4
 on vety tai halogeeni.

30 Vielä kiinnostavampia ovat ne mielenkiintoiset yh-
 disteet, joiden kaava on (I-a), jossa R^1 on radikaali
 $-CONH_2$; R^8 on halogeeni, C_{1-4} -alkyyli tai C_{1-4} -alkyylikarbo-
 nyyli ja R^7 on vety, kun R^5 ja R^6 muodostavat yhdessä kah-
 denarvoisen radikaalin, jonka kaava on $(C=O)-O-CH_2-$,
 35 $-(C=O)-O-(CH_2)_2-$, $-(C=O)-(CH_2)_2-$, $-(C=O)-(CH_2)_3-$, $-(C=O)-$

$\text{CH}_2\text{-O-}$, $\text{-(C=O)-(CH}_2\text{)}_2\text{-O-}$, $\text{-O-(CH}_2\text{)}_2\text{-}$, $\text{-O-(CH}_2\text{)}_3\text{-}$ tai $\text{-(N}\rightarrow\text{O)=CH-CH=CH-}$; tai

R^6 ja R^7 muodostavat yhdessä kahdenarvoisen radikaalin, jonka kaava on $\text{-(CH}_2\text{)}_m$, jossa m on 3 tai 4 ja R^5 on vety tai C_{1-4} -alkyylikarbonyyli.

Erityisesti kiinnostavia yhdisteitä ovat ne kiinnostavat yhdisteet, joiden kaava on (I-a), jossa R^8 on fluori, kloori, bromi, metyyli tai metyylikarbonyyli; ja R^7 on vety, kun R^5 ja R^6 muodostavat yhdessä kahdenarvoisen radikaalin, jonka kaava on $\text{-(C=O)-O-CH}_2\text{-}$, $\text{-(X=O)-(CH}_2\text{)}_2\text{-}$, $\text{-(C=O)-CH}_2\text{-O-}$, $\text{-O-(CH}_2\text{)}_2\text{-}$ tai $\text{-(N}\rightarrow\text{O)=CH-CH=CH-}$; tai R^6 ja R^7 muodostavat yhdessä kahdenarvoisen radikaalin, jonka kaava on $\text{-(CH}_2\text{)}_3\text{-}$ ja R^5 on vety.

Edullisia kaavan (I-a) mukaisia yhdisteitä ovat:
 α -[(6-asetyyli-2,3-dihydro-1H-inden-5-yyli)amino]-2,6-diklooribentseeniasetamidi;

2,6-dikloori- α -[(5-kloori-2,3-dihydro-7-bentsofuranyyli)amino]bentseeniasetamidi;

2,6-dikloori- α -[(2,3-dihydro-6-metyyli-3-okso-1H-inden-4-yyli)amino]bentseeniasetamidi;

2,6-dikloori- α -(8-kinolinyyliamino)bentseeniasetamidi-1-oksidi;

2,6-dikloori- α -[(2,3-dihydro-3-okso-4-bentsofuranyyli)amino]bentseeniasetamidi;

niiden farmaseuttisesti hyväksyttävät happoadditiosuolat ja stereokemialliset isomeerimuodot.

Muita mielenkiintoisia yhdisteitä ovat ne kaavan (I-b) mukaiset yhdisteet, joissa R^9 on syklopropyyli tai radikaali -Alk-R^{19} , R^{10} ja R^{11} ovat halogeeneja ja R^{12} on vety tai halogeeni.

Vielä kiinnostavampia yhdisteitä ovat ne kiinnostavat yhdisteet, joiden kaava on (I-b), jossa R^9 on syklopropyyli, metyyli, etyyli tai hydroksimetyyli; R^{13} on C_{1-4} -alkyylioksi, nitro tai C_{1-4} -alkyylikarbonyyli ja R^{14} ja R^{15} ovat toisistaan riippumatta kumpikin vety tai C_{1-4} -alkyyli.

Erityisesti kiinnostavia yhdisteitä ovat ne kaavan (I-b) mukaiset mielenkiintoisemmat yhdisteet, joissa R^{13} on nitro tai metyylikarbonyyli ja R^{14} ja R^{15} ovat vetyjä.

Edullisia kaavan (I-b) mukaisia yhdisteitä ovat:

5 2,6-dikloori- α -metyyli-N-(2-nitrofenyyli)bentseeni-metanamiini.

1-[2-[[1-(2,6-dikloorifenyyli)etyyli]amino]fenyyli]etanoni;

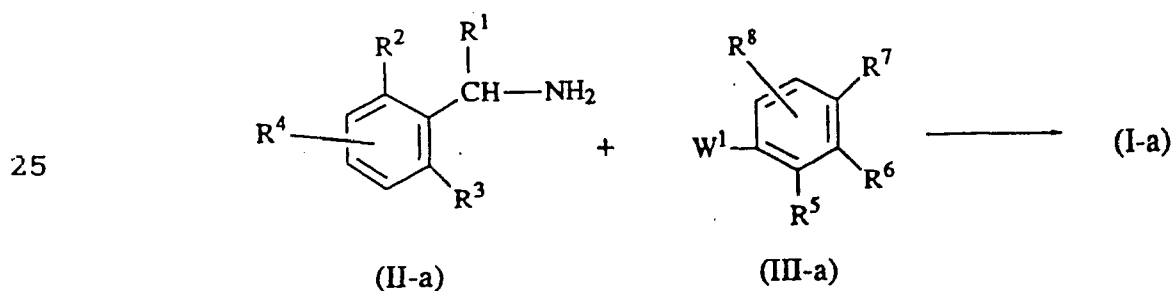
10 2,6-dikloori- β -[(2-nitrofenyyli)amino]bentseenietanoli;

1-[2-[[-(2,6-dikloorifenyyli)propyyli]amino]fenyyli]etanoni;

1-[2-[[syklopropyyli(2,6-dikloorifenyyli)metyyli]-amino]fenyyli]etanoni;

15 niiden farmaseuttisesti hyväksyttävät happoadditiosuolat ja stereokemialliset isomeerimuodot,

20 Kaavan (I-a) mukaiset yhdisteet valmistetaan yleensä siten, että saatetaan kaavan (II-a) mukainen välituote reagoimaan sopivan kaavan (III-a) mukaisen bisyklisen johdannaisen kanssa



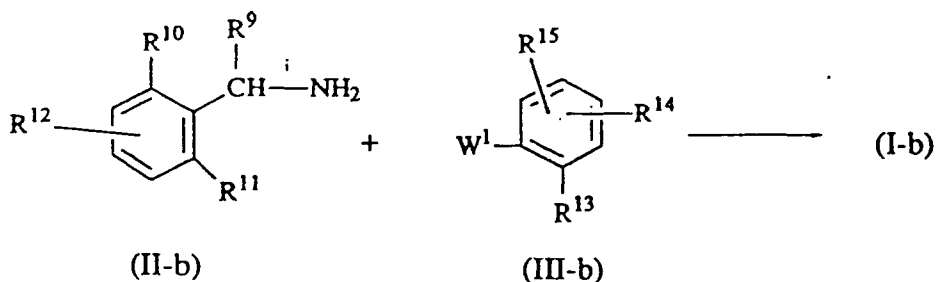
30 Kaavassa (III-a) W^1 on reaktiivinen lähtevä ryhmä, kuten esimerkiksi halogeeni, C_{1-6} -alkyylioksi, aryylioksi, (C_{1-6} -alkyyli- tai -aryyli)sulfonyylioksi, (C_{1-6} -alkyyli- tai -aryyli)sulfonyyli, C_{1-6} -alkyyliitio tai nitro, edullisesti fluori, bromi, kloori, nitro, 4-metyylibentseenisulfonyylioksi, metoksi tai metyyliitio.

35

Kaavan (I-b) mukaiset yhdisteet voidaan valmistaa samalla tavoin saattamalla kaavan (II-b) mukainen välituo- te reagoimaan sopivan bentseenijohdannaisen (III-b) kans- sa.

5

10

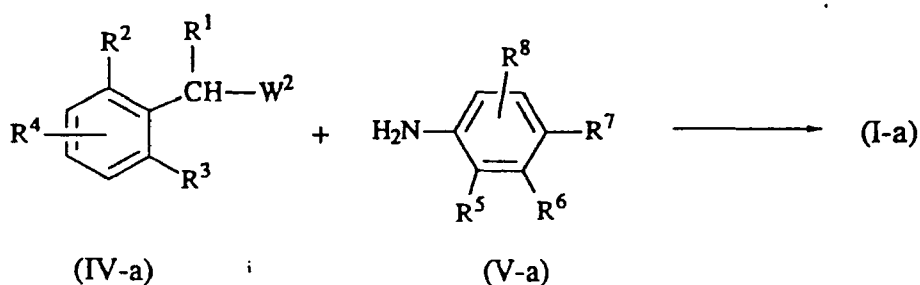


Kaavassa (III-b) W^1 on edellä määriteltä lähtevä ryhmä. Edellä olevat reaktiot suoritetaan siten, että se- koitetaan reagoivia aineita, edullisesti kohotetussa läm- pötilassa ja erityisesti reaktioseoksen palautusjäähdytys- lämpötilassa, jolloin liuottimena voidaan käyttää toista reagoivista aineista, jota on ylimäärin; tai valinnaisesti seoksena sopivan liuottimen, kuten esimerkiksi dipolaari- sen aproottisen liuottimen, esim. N,N-dimetyyliformamidin, N,N-dimetyyliasetamidin, dimetyylisulfoksidin, 1-metyyli- 2-pyrrolidinonin, asetonitriilin kanssa; eetterin, esim. tetrahydrofuraanin, 1,1'-oksibisetaanin, 1,4-dioksaanin ja vastaavien liuottimien kanssa; sekä näiden liuottimien seosten kanssa.

Sopivaa emästä, kuten esimerkiksi alkalimetalli- tai maa-alkalimetallikarbonaattia, -vetykarbonaattia, -hydroksidia, -oksidia, -karboksylaattia, -alkoksidia, -hydridiä tai -amidia, esim. natriumkarbonaattia, natrium- vetykarbonaattia, kaliumkarbonaattia, natriumhydroksidia, kalsiumoksidia, natriumasetaattia, natriummetoksidia ja vastaavia emäksiä, tai orgaanista emästä, kuten esimerkik- si amiinia, esim. N,N-dietyylietanamiinia, N-(1-metyyli- etyyli)-2-propanamiinia, 4-etyylimorfoliinia, 1,4-diat-

sabisyklo[2.2.2]oktaania, pyridiiniä ja vastaavia yhdisteitä voidaan käyttää valinnaisesti reaktionkulun aikana muodostuneen hapon talteen keräämiseksi. Lisäksi voi olla edullista suorittaa mainittu alkylointi inertissä atmosfäärissä, esimerkiksi hapettomassa argon- tai typpikaasussa.

Kaavan (I-a) mukaiset yhdisteet voidaan valmistaa myös alkyloimalla sopivia bisyklisiä johdannaisia tai niiden suoloja alkylointiaineella, jonka kaava on (IV-a), seuraamalla kemiassa tunnettuja N-alkylointimenetelmiä. Kaavassa (IV-a) W^2 on reaktiivinen lähtevä ryhmä, kuten esimerkiksi halogeeni, esim. kloori, bromi tai jodi, sulfonyylioksi-, esim. metaanisulfonyylioksi, trifluorimetaanisulfonyylioksi, bentseenisulfonyylioksi, 4-metyyli-bentseenisulfonyylioksi, naftaleenisulfonyylioksi ja vastaavat reaktiiviset lähtevät ryhmät.



Mainittu N-alkylointireaktio voidaan tarkoituksenmukaisesti suorittaa siten, että sekoitetaan reagoivia aineita valinnaisesti reaktioinertissä liuottimessa, kuten esimerkiksi aromaattisessa liuottimessa, esim. bentseenissä, metyylibentseenissä, klooribentseenissä, metoksibentseenissä ja vastaavissa liuottimissa; ketonissa, esim. 2-propanonissa, 4-metyyli-2-pentanonissa ja vastaavissa liuottimissa; eetterissä, esim. 1,1'-oksibisetaanissa, tetrahydrofuraanissa, 1,4-dioksaanissa ja vastaavissa liuottimissa; dipolaarisessa aproottisessa liuottimessa,

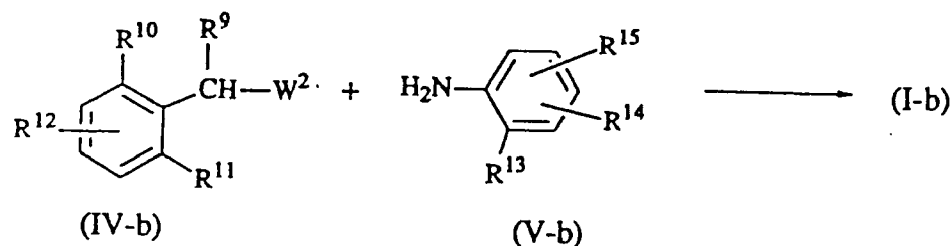
esim. N,N-dimetyyliformamidissa, N,N-dimetyyliasetamidissa, dimetyylisulfoksidissa, pyridiinissä, asetonitriilissä ja vastaavissa liuottimissa; tai näiden liuottimien seoksessa.

5 Sopivaa emästä, kuten esimerkiksi alkalimetallitai maa-alkalimetallikarbonaattia, -vetykarbonaattia, -hydroksidia, -oksidia, -karboksylaattia, -alkoksidia, -hydridiä tai -amidia, esim. natriumkarbonaattia, natriumvetykarbonaattia, kaliumkarbonaattia, natriumhydroksidia, 10 kalsiumoksidia, natriumasetaattia, natriummetoksidia ja vastaavia emäksiä, tai orgaanista emästä, kuten esimerkiksi amiinia, esim. N,N-dietyylietanamiinia, N-(1-metyylietyyli)-2-propanamiinia, 4-etyylimorfoliinia, 1,4-diat-sabisyklo[2.2.2]oktaania, pyridiiniä ja vastaavia yhdis- 15 teitä voidaan käyttää valinnaisesti reaktionkulun aikana muodostuneen hapon talteen keräämiseksi. Lisäksi voi olla edullista suorittaa mainittu alkylointi inertissä atmosfäärissä, esimerkiksi hapettomassa argon- tai typpikaasussa.

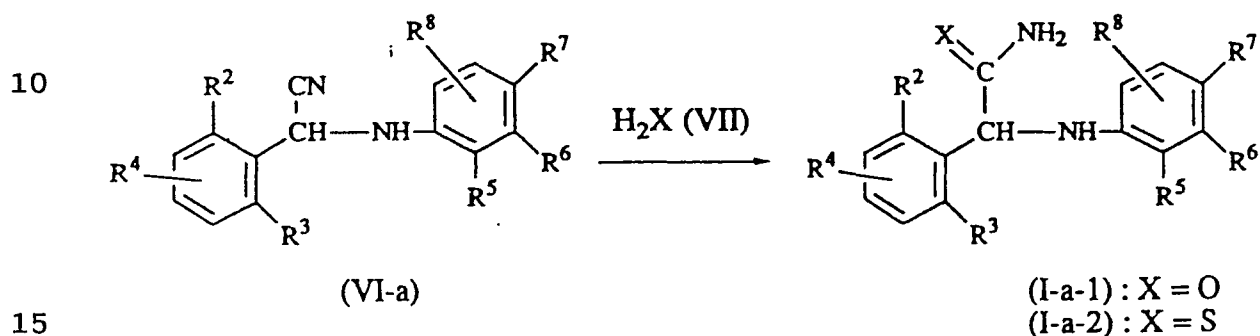
20 Tehokkaassa vaihtoehdossa edellä oleville N-alkylointireaktioille yhtä reagoivista aineista käytetään liuottimena ja reaktio suoritetaan kuumentamalla ja sekoittamalla tätä reaktioseosta kohotetussa lämpötilassa.

25 Kaavan (I-b) mukaiset yhdisteet voidaan valmistaa samalla tavoin, saattamalla kaavan (V-b) mukainen väli-tuote tai sen suola reagoimaan alkylointiaineen (IV-b) kanssa, jossa W^2 on kuten määriteltiin kaavalle (IV-a).

30



Kaavan (I-a) mukaiset yhdisteet, joissa R^1 on radi-
kaali, jonka kaava on $-C(=X)NH_2$ ja mainitut yhdisteet kuva-
taan kaavalla (I-a-1), kun X on O ja kaavalla (I-a-2), kun
X on S, voidaan valmistaa siten, että saatetaan nitrili,
jonka kaava on (VI-a), reagoimaan reagenssin H_2X (VII),
nimittäin veden tai vetysulfidin kanssa sopivissa olosuh-
teissa.

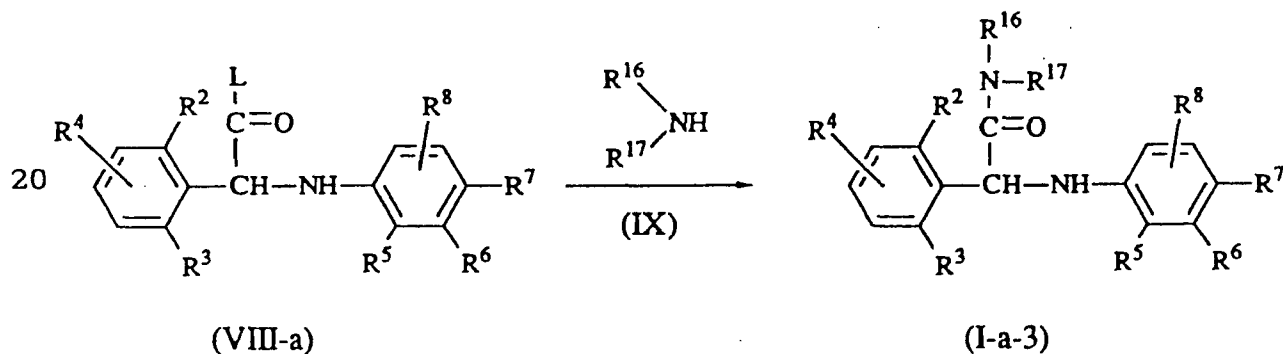


Nitriilin (VI-a) hydrolyysi vastaavaksi amidiksi
(I-a-1) voidaan suorittaa helposti seuraamalla kemiassa
tunnettuja menetelmiä. Edullisesti mainittu hydrolyysi
suoritaan huoneenlämpötilassa tai alhaisessa lämpötilassa,
esimerkiksi 0 °C - huoneenlämpötilassa, väkevässä vahvassa
hapossa, esim. väkevässä rikkihapossa, kloorivetyhapossa,
bromivetyhapossa ja vastaavissa hapoissa, valinnaisesti
siten, että mukana on pieni määrä vettä; tai sekoittamalla
kaavan (VI-a) mukaista nitriiliä karboksyylihapossa, esim.
muurahaishapossa ja vastaavissa hapoissa, antaen samanai-
kaisesti kloorivetyhapon kuplia reaktioseokseen.

Nitriili (VI-a) voidaan tarkoituksenmukaisesti
muuttaa tioamidiksi (I-a-2) reaktiolla vetysulfidin kanssa
sopivassa liuottimessa, esim pyridiinissä, mono-, di- tai
trimetyloidussa pyridiinissä ja vastaavissa liuottimissa,
ja sopivan emäksen, kuten amiinin, esim. N,N-dietyylietan-
amiinin, N-metyylimorfoliinin, N-(1-metyylietyyli)-1-me-
tyylietanamiinin ja vastaavien emästen läsnä ollessa. Tämä

viimeksi mainittu reaktio voidaan tarkoituksenmukaisesti suorittaa huoneenlämpötilassa ja joissakin tapauksissa alemmissa lämpötiloissa, kuten esimerkiksi lämpötilassa, joka on 0 °C - huoneenlämpötila. Kaavan (I-a-2) mukaiset

- 5 tioamidiyhdisteet voidaan tarkoituksenmukaisesti muuttaa vastaaviksi kaavan (I-a-1) mukaisiksi amideiksi reaktiolla hapettimen, kuten esimerkiksi vetyperoksidin kanssa vedessä, valinnaisesti seoksessa reaktioinertin orgaanisen kera-
- 10 lialiuottimen kanssa.
- Kaavan (I-a) mukaiset yhdisteet, joissa R¹ on radi-
- 15 kaali -C(=O)-NR¹⁶R¹⁷, jossa R¹⁶ ja R¹⁷ ovat kumpikin toisistaan riippumatta vety tai C₁₋₄-alkyyli ja mainitut yhdisteet kuvataan kaavalla (I-a-3), voidaan valmistaa siten, että saatetaan kaavan (VIII-a) mukainen aminohappo tai sen johdannainen reagoimaan sopivan amiinin (IX) kanssa.



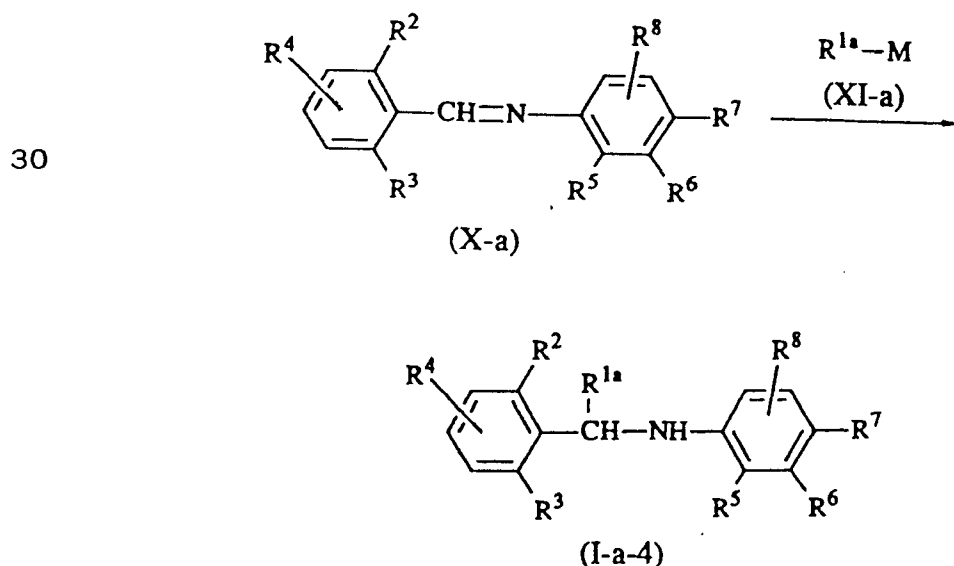
25

- Mainittu kaavan (I-a-3) mukaisten amidien valmistus voidaan tarkoituksenmukaisesti suorittaa kemiassa tunnettuja amidointi- ja transamidointireaktioita käyttäen. Esimerkiksi mainitut amidit voidaan valmistaa siten, että
- 30 saatetaan sopiva karboksyylihappo (L on OH) reagoimaan amiinin (IX) kanssa sellaisen reagenssin läsnä ollessa, joka pystyy edistämään amidointireaktioita. Tyypillisiä esimerkkejä tällaisista reagensseista ovat esimerkiksi disykloheksyylikarbodi-imidi, 2-kloori-1-metyylipyri-
- 35 diniumjodidi, fosforipentoksidi, 1,1'-karbonylibis[1H-

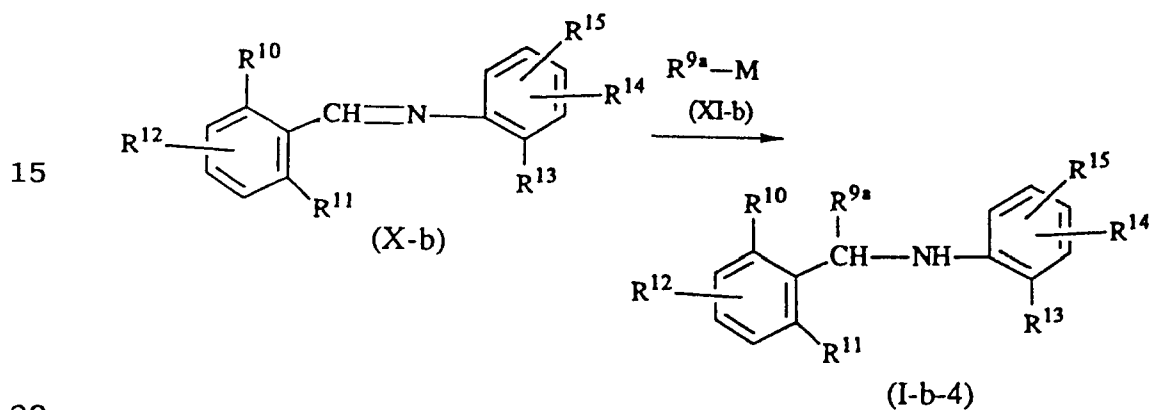
imidatsoli], 1,1'-sulfonyylibis[1H-imidatsoli] ja vastaavat reagenssit.

Vaihtoehtoisesti mainittu karboksyylihapot voidaan muuttaa niiden sopiviksi reaktiivisiksi funktionaalisiksi johdannaisiksi, kuten esimerkiksi asyylihalogenidiksi, symmetriseksi tai seosanhydridiksi, esteriksi, amidiksi, asyyliatsidiksi ja vastaaviksi johdannaisiksi ennenkuin ne saatetaan reagoimaan kaavan (IX) mukaisen amiinin kanssa. Mainittu reaktiiviset funktionaaliset johdannaiset voidaan valmistaa kemiassa tunnettuja menetelmiä käyttäen, saattaen karboksyylihapo reagoimaan halogenointireagenssin, kuten esimerkiksi tionyylikloridin, fosforitrikloridin, polyfosforihapokkeen, fosforyylikloridin, oksalyylikloridin ja vastaavien reagenssien kanssa, tai saattaen mainittu karboksyylihapo reagoimaan asyylihalogenidin, kuten asetyylikloridin, etyylikloroformaatin ja vastaavien halogenidien kanssa.

Kaavan (I-a) mukaiset yhdisteet, joissa R^1 on C_{3-6} -sykloalkyyli tai C_{1-4} -alkyyli ja mainittu radikaalit kuvataan kaavalla R^{1a} ja mainittu yhdisteet kaavalla (I-a-4), voidaan valmistaa siten, että saatetaan kaavan (XI-a) mukainen metallo-orgaaninen reagenssi, jossa R^{1a} on C_{3-6} -sykloalkyyli tai C_{1-4} -alkyyli ja M on metalliryhmä, kuten esimerkiksi litium, halogeenimagnesium, kuparilitium, reagoimaan kaavan (X-a) mukaisen imiinin kanssa, kemiassa tunnettuja menetelmiä seuraten.



Samalla tavoin voidaan valmistaa kaavan (I-b) mukaisia yhdisteitä, joissa R^9 on C_{3-6} -sykloalkyyli tai C_{1-4} -alkyyli ja mainitut radikaalit kuvataan kaavalla R^{9a} ja mainitut yhdisteet kaavalla (I-b-4), saattamalla kaavan (XI-b) mukainen metallo-orgaaninen reagenssi, jonka kaava on (XI-b), jossa M on metalliryhmä, kuten esimerkiksi litium, halogeenimagnesium, kuparilitium, reagoimaan kaavan (X-b) mukaisen imiinin kanssa. Edellä olevissa reaktioissa voi olla välttämätöntä suojata tiettyjen substituenttien tietyt funktionaaliset ryhmät kaavan (X-a) ja (X-b) mukaisissa imiineissä ennen additioreaktiota.



Kaavan (I-a) tai (I-b) mukaiset yhdisteet, joissa R^5 , R^6 , R^7 , R^9 tai R^{13} ovat C_{1-6} -alkyyli- $C(=Y)$, jossa Y on O, voidaan valmistaa hydrolysoimalla vastaava asetaali tai ketaali.

25 Kaavan (I-a) mukaiset yhdisteet, samoin kaavan (I-b) mukaiset yhdisteet, voidaan muuttaa toinen toisikseen seuraamalla kemiassa tunnettuja funktionaalisten ryhmien muutosreaktioita. Esimerkiksi yhdisteet, joissa R^5 , R^6 , R^7 , R^8 tai R^{13} ovat radikaaleja C_{1-6} -alkyyli- $C(=Z)-$, jossa Z on N-OH, N-OCH₃, N-NH₂ tai N-N(CH₃)₂, voidaan valmistaa seuraamalla kemiassa tunnettuja menetelmiä vastaavista yhdisteistä, joissa Z on O, reaktiolla hydroksyyliamiinin, O-metyylihydroksyyliamiinin, hydratsiinin tai di(metyyli)-hydratsiinin tai sen sopivan additiosuolamuodon kanssa.

30

Kaavan (I-a) mukaisten yhdisteiden, joissa R^5 ja R^6 muodostavat yhdessä kahdenarvoisen radikaalin $-C(=O)(CH_2)_2$, $-C(OO)(CH_2)_3$, $-C(=O)(CH_2)_2-O$, $-C(=O=CH_2-O-$ tai $-C(=O)(CH_2)_2-NH_2-$, karbonyyliryhmä voidaan muuttaa metyleeniryhmäksi seuraamalla kemiassa tunnettuja pelkistysmenetelmiä, kuten esimerkiksi reaktiolla sinkkiamalgaaman kanssa hapossa, kuten kloorivetyhapossa.

Keksinnön yhdisteissä on ainakin yksi asymmetrinen hiiliatomi niiden rakenteessa, nimittäin hiiliatomi, jossa on R^1 - ja vastaavasti R^9 -ryhmä. Mainittu kiraalinen keskus ja kaikki muut kiraaliset keskukset, jotka voivat olla mukana, voidaan osoittaa stereokemiallisilla kuvaajilla R ja S.

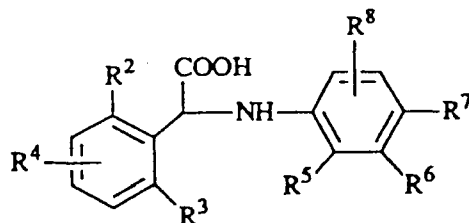
Kaavan (I) mukaisten yhdisteiden puhtaat stereoke-mialliset isomeerimuodot voidaan saada kemiassa tunnettuja menetelmiä hyväksi käyttäen. Diastereoisomeerit voidaan erottaa fysikaalisin menetelmin, kuten selektiivisellä kiteytyksellä ja kromatografiatekniikoilla, esim. vastak-kaisella virranjakelulla, nestekromatografialla ja vastaa-villa menetelmillä. Puhtaat stereokemialliset isomeerimuo-dot voidaan myös johtaa vastaavista sopivien lähtöaineiden puhtaista stereokemiallisista isomeerimuodoista, edellyt-täen, että reaktioissa ilmenee stereospesifisyyttä. Jos halutaan tietty stereoisomeeri, mainittu yhdiste synte-tisoidaan edullisesti stereospesifisillä valmistusmenetel-millä. Näissä menetelmissä käytetään edullisesti enatio-meerisesti puhtaita lähtöaineita. Kaavan (I) mukaisten yhdisteiden stereokemiallisten isomeerimuotojen on luonno-lisesti tarkoitus kuulua keksinnön suojapiiriin.

Kaavan (I) mukaiset yhdisteet, jotka valmistetaan edellä kuvatuilla menetelmillä, ovat tavallisesti enan-tiomeerien raseemisia seoksia, jotka voidaan erottaa toi-nen toisistaan kemiassa tunnettuja hajotusmenetelmiä käyt-täen. Kaavan (I) mukaiset raseemiset seokset, jotka ovat riittävän emäksisiä, voidaan muuttaa vastaaviksi diaste-

reomeerisiksi suolamuodoiksi reaktiolla sopivan kiraalisen hapon kanssa. Mainitut diasterereomeerisuolamuodot erotetaan tämän jälkeen, esimerkiksi selektiivisellä tai jakokiteytyksellä, ja enantiomeerit vapautetaan emäs- tai happopohydrolyysillä.

Eräs mielenkiintoinen tapa kaavan (I) mukaisten yhdisteiden enantiomeerimuotojen erottamiseksi käsittää nestekromatografian, käyttäen kiraalista stationäärifaasia, kuten sopivaa derivatisoitua selluloosaa, esimerkiksi tri(dimetyyli)karbamoyyli)selluloosaa (Chiracel OD[®]) ja samanlaisia kiraalisia stationäärifaaseja.

Vaihtoehtona edellä olevalle kaavan (I) mukaisten yhdisteiden hajottamiselle voidaan mainita myös raseemisten välituotteiden hajottaminen. Erityisesti käyttökelpoisia välituotteita tähän tarkoitukseen ovat kaavan (VIII-a) mukaiset aminohappojohdannaiset, joissa L on hydroksi, ja mainitut yhdisteet kuvataan kaavalla (VIII-a-1).



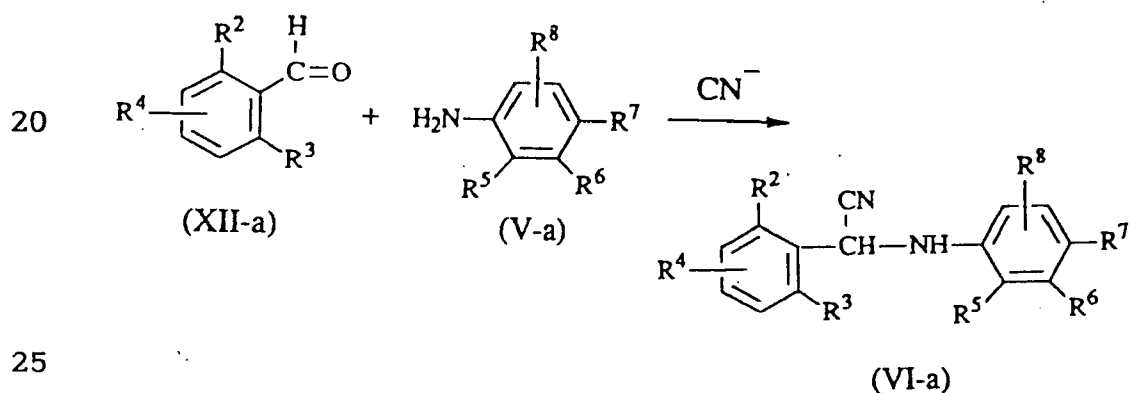
(VIII-a-1)

Kaavan (VIII-a-1) mukaiset aminohapot voidaan tarkoituksenmukaisesti hajottaa siten, että muodostetaan vastaavia diastereoisomeerisuolamuotoja reaktiolla sopivan kiraalisen emäksen, kuten kiraalisten amiinien, esim. α-metyyllibentsyyliamiinin, kinkoniinin ja muiden alkaloidiemästen kanssa. Luonnollisesti mainitut aminohapot voidaan hajottaa myös nestekromatografoimalla, käyttäen sopivaa kiraalista stationäärifaasia.

Kaavan (VIII-a-1) mukaiset enantiomeerimuodot muutetaan kaavan (I-a) mukaisten yhdisteiden enantiomeerimuodoiksi menetelmillä, jotka on kuvattu tässä edempänä muutettaessa kaavan (VIII-a) mukaisia välituotteita kaavan (I-a) mukaisiksi yhdisteiksi.

Jotkut välituotteista ja lähtöaineista, joita on käytetty edellä olevissa valmistuksissa, ovat tunnettuja yhdisteitä, joita voidaan valmistaa kemiassa tunnetuilla menetelmillä, joilla valmistetaan mainittuja tai vastaavia yhdisteitä. Jotkut välituotteet ovat vähemmän yleisiä tai ne ovat uusia, ja joitakin valmistusmenetelmiä kuvataan siten tässä edempänä yksityiskohtaisemmin.

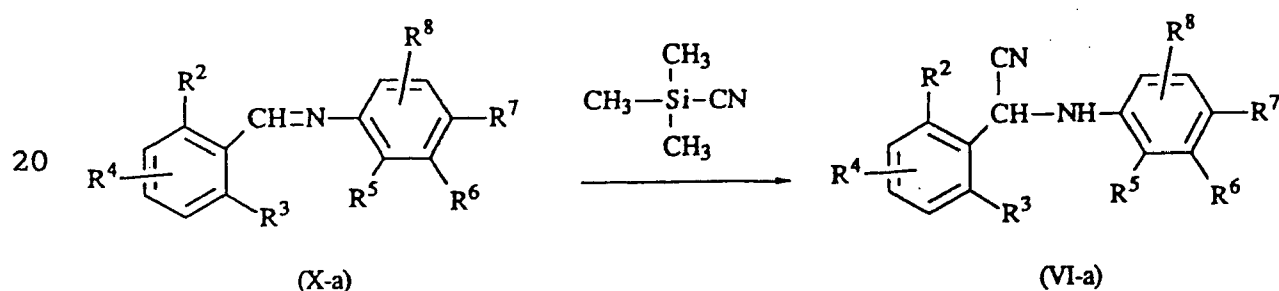
Kaavan (VI-a) mukaiset välituotteet voidaan valmistaa siten, että saatetaan sopiva bentsaldehydi (XII-a) reagoimaan kaavan (V-a) mukaisen bisyklisen aminovälituotteen kanssa syanidisuolan ja sopivan liuottimen läsnä ollessa.



Esimerkkeinä syanidisuoloista voidaan mainita alkalimetalli- ja maa-alkalimetallisyaniidit, esim. natrium- ja kaliumsyanidi. Sopivia liuottimia ovat esimerkiksi vesi; alkoholit, esim. metanoli, etanoli ja vastaavat alkoholit; karboksyylihapot, esim. etikkahappo, erityisesti jääetikkahappo, propionihappo ja vastavat hapot; tai näiden liuottimien seokset. Mainittu reaktio suoritetaan tarkoituksenmukaisesti sekoittaen huoneenlämpötilassa, ja haluttaessa heikosti kuumentaa reagoivia aineita, esimerkiksi

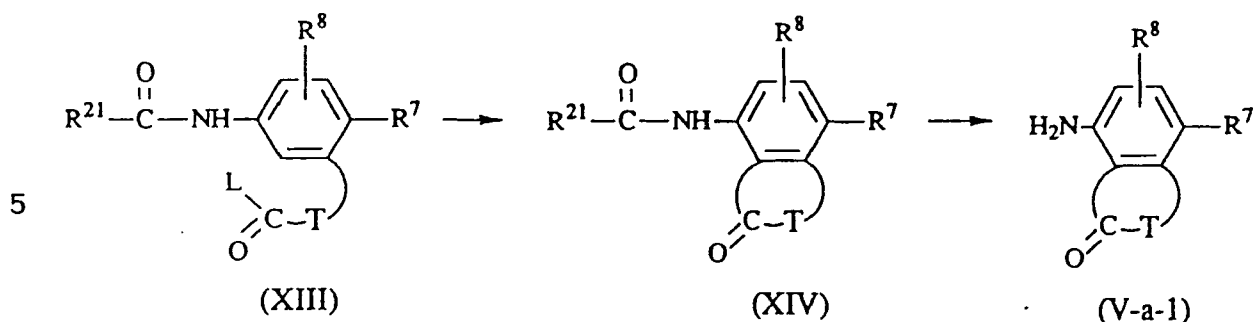
lämpötilassa, joka on 40 - 60 °C, erityisesti noin 50 °C:ssa. Joissakin tapauksissa on edullista suorittaa mainittu reaktio metallisuolan, kuten esimerkiksi vedettömän sinkkikloridin tai vastaavan aineen läsnä ollessa, ei-vesipitoisessa liuottimessa, erityisesti jäätikkahappossa, kuten on kuvattu julkaisussa Chem. Ber., 98, 3902 (1965).

Vaihtoehtoisesti kaavan (X-a) mukainen imiiniväliaine, joka on valmistettu saattamalla aldehydi, jonka kaava on (XI-a), reagoimaan kaavan (V-a) mukaisen amiinin kanssa kemiassa tunnettuja menetelmiä seuraamalla, saateen reagoimaan trimetyylisilyylisyanidin kanssa sopivassa liuottimessa, kuten esimerkiksi halogenoidussa hiilivedyssä, esim. trikloorimetaanissa, sopivan Lewisin happokatalyytin, esim. sinkkijodidin läsnä ollessa.



25 Kaavan (V-a) mukaiset aniliinijohdannaiset, joissa R⁵ ja R⁶ muodostavat yhdessä kahdenarvoisen radikaalin, jonka kaava on -(C=O)-(CH₂)₂-, -(C=O)-(CH₂)₃-, -(C=O)CH₂-O-, (C=O)CH₂-NH-, -(C=O)-(CH₂)₂-O-, ja mainitut radikaalit kuvataan kaavalla -(C=O)-T- ja mainitut johdannaiset kaavalla (V-a-1), voidaan valmistaa siten, että syklisoidaan kaavan (XIII) mukainen väliaine, jossa R²¹ on C₁₋₄-alkyyli, edullisesti metyyli tai etyyli, ja jossa L on hydroksi, halogeeni tai alkyylisilyylioksi, jolloin muodostuu väliaine (XIV), ja tämän jälkeen suoritetaan suojauksen poisto.

35



10 Mainittu syklistointi voidaan suorittaa siten, että
 saatetaan kaavan (XIII) amidit, joissa L on halogeeni tai
 alkyylikarbonyylioksi, reagoimaan Lewisin hapon, kuten
 esimerkiksi aluminiumkloridin, ferrikloridin, sinkkiklori-
 15 din ja vastaavien katalyyttien kanssa reaktioinertissä
 liuottimessa, kuten hiilidisulfidissa tai vastaavassa
 liuottimessa, tai saatetaan kaavan (XIII) mukaiset amidit,
 joissa L on OH, reagoimaan hapon, kuten esimerkiksi poly-
 fosforihapon, rikkihapon tai vastaavien happojen kanssa.
 Mainittu suojauksen poisto voidaan suorittaa kemiassa tun-
 20 nettuja menetelmiä seuraamalla amidien hydrolysoimiseksi,
 ja se voi tapahtua reaktioseoksen vesikäsittelyn aikana.

Kaavan (V-a) ja (V-b) mukaiset aniliinijohdannaiset
 voidaan valmistaa siten, että pelkistetään nitrobentseeni-
 johdannaisia kemiassa tunnettuja menetelmiä seuraamalla.

25 Mainittujen aniliinijohdannaisten asylointi voidaan
 suorittaa siten, että saatetaan suojattu aniliinijohdan-
 nainen, edullisesti amidi, reagoimaan asylointireagenssin,
 kuten esimerkiksi hapon, esim. etikkahapon, propionihapon,
 voihihapon kanssa polyfosforihapon, rikkihapon tai vastaavan
 30 hapon läsnä ollessa; tai happojohdannaisten, kuten asyyli-
 halogenidin tai happoanhydridin ja vastaavien yhdisteiden
 kanssa Lewisin hapon, kuten aluminiumkloridin, ferriklori-
 din ja vastaavien yhdisteiden läsnä ollessa. Mielenkiin-
 toinen vaihtoehto mainitulle asylointireaktiolle on saat-
 35 taa bentseenijohdannainen reagoimaan nitriliin kanssa

Lewisin hapon, kuten esimerkiksi booritrikloridin läsnä ollessa, ja tämän jälkeen hydrolysoida imiininivälituote.

Kaavan (I) mukaisilla yhdisteillä on retrovirusvastaisia ominaisuuksia, erityisesti ihmisen immuunipuutoskato-
 5 tovirusta (HIV) vastaan, joka tunnetaan myös nimillä LAV, HTLV-III tai ARV, joka on hankitun immuunikatosyndrooman (AIDS) etiologinen aine ihmisissä. HIV-virus infektoi ensisijaisesti ihmisen T-4-soluja ja tuhoaa ne tai muuttaa niiden normaalia toimintaa, erityisesti immuunijärjestelmän ohjausta. Tämän tuloksena tartunnan saaneella potilaalla on yhä vähemmän T-4-soluja, jotka ennenkaikkea käyttäytyvät epänormaalisti. Siten immunologinen puolustusjärjestelmä ei pysty taistelemaan infektioita ja kasvaimia vastaan ja HIV-infektoitunut potilas tavallisesti kuolee
 10 opportunistisiin infektioihin, kuten keuhkokuumeeseen, tai syöpiin. Muita tiloja, jotka liittyvät HIV-infektioon, ovat verihitaleiden niukkuus veressä, Kaposin sarkooma ja keskushermoston infektio, jolle on tunnusomaista etenevä hermotupen myeliinikato, mikä johtaa dementiaan ja oireisiin, kuten etenevään puhevaikeuteen, joka johtuu puheli-
 15 hasten toimintahäiriöstä, ataksiaan ja tietämättömyyteen ajasta ja paikasta. HIV-infektioon liittyy edelleen perifeerisen hermoston sairaus, etenevä yleistynyt imusolmukesairaus (PGL) ja AIDS:iin liittyvä kompleksi (ARC).

25 Retrovirusvastaisten, erityisesti HIV-vastaisten ja erikoisesti HIV-1-vastaisten ominaisuuksiensa vuoksi kaavan (I) mukaiset yhdisteet, niiden farmaseuttisesti hyväksyttävät suolat ja niiden stereokemialliset isomeerimuodot ovat käyttökelpoisia hoidettaessa yksilöitä, jotka ovat
 30 saaneet HIV-tartunnan, sekä annettaessa ennaltaehkäisevää hoitoa yksilöille. Yleisesti, esillä olevan keksinnön yhdisteet voivat olla käyttökelpoisia hoidettaessa lämminvierisiä eläimiä, jotka ovat saaneet infektion viruksista, joiden olemassaolo on käänteistranskriptaasientsyymivälitteinen tai on riippuvainen siitä. Olosuhteita, joita voi-
 35

daan estää tai hoitaa esillä olevan keksinnön mukaisilla yhdisteillä, erityisesti olosuhteita, jotka liittyvät HIV- ja muihin patogeenisiin retroviruksiin, ovat AIDS, AIDS:iin liittyvä kompleksi (ARC), etenevä yleistynyt immu-

5 solmukesairaus (PGL), kuin myös krooniset keskushermostosairaudet, jotka ovat retrovirusten aiheuttamia, kuten esimerkiksi HIV-välitteinen dementia ja multippeli skleroosi.

Lisäksi on todettu, että myös kaavan (VI) mukaisilla välituotteilla on retrovirusvastaisia ominaisuuksia, erityisesti HIV:tä ja erikoisesti HIV-1:tä vastaan.

10

Keksinnön yhdisteet voidaan formuloida erilaisiin farmaseuttisiin muotoihin antotarkoituksia varten. Sopivina koostumuksina voidaan mainita kaikki koostumukset, joita tavallisesti käytetään systeemisesti tai paikallisesti annettavien lääkkeiden tapauksissa. Tämän keksinnön farmaseuttisten koostumusten valmistamiseksi tehokas määrä tiettyä yhdistettä, valinnaisesti happoadditiosuolamuodossa, joka toimii vaikuttavana aineosana, yhdistetään perusteelliseksi seokseksi farmaseuttisesti hyväksyttävän kantaja-aineen kanssa, joka kantaja-aine voi olla erilaisissa muodoissa, riippuen valmisteiden muodosta, joka halutaan antaa. Nämä farmaseuttiset koostumukset ovat edullisesti yksikkölääkemuodossa, jotka voidaan sopivasti antaa, erityisesti suun kautta, peräsuoleen, ihon kautta tai ruoansulatuskanavan ulkopuolelle annettavana ruiskeena. Esimerkiksi valmistettaessa koostumuksia suun kautta annettavaan lääke-
 20 muotoon, voidaan käyttää mitä tahansa tavallista farmaseuttista väliainetta, kuten esimerkiksi vettä, glykoleja, öljyjä, alkoholeja ja vastaavia aineita nestemäisten suun kautta nautittavien valmisteiden tapauksessa, jollaisia ovat suspensiot, siirapit, eliksiirit ja liuokset; tai kiinteitä kantaja-aineita, kuten tärkkelyksiä, sokereita, kaoliinia, liukuaineita, sideaineita, hajotusaineita ja
 30 vastaavia aineita jauheiden, pillereiden, kapseleiden ja

35

tablettien tapauksessa. Koska tabletit ja kapselit on helppo antaa, ne ovat edullisin suun kautta annettava lääke-
muoto, ja tässä tapauksessa käytetään luonnollisesti kiin-
teitä farmaseuttisia kantaja-aineita. Ruoansulatuskanavan
5 ulkopuolelle annettavia koostumuksia varten kantaja-aine
käsittää tavallisesti steriiliä vettä, vähintään suurelta
osalta, joskin muita aineosia voidaan käyttää, esimerkiksi
aineita, jotka parantavat liukoisuutta. Voidaan valmistaa
esimerkiksi injektio-
10 liuoksia, joissa kantaja-aine käsittää
suolaliuosta, glukoosiliuosta tai suola- ja glukoosiliuok-
sen seosta. Voidaan valmistaa myös injisoitavia suspensi-
oita, jossa tapauksessa voidaan käyttää sopivia nestemäi-
siä kantaja-aineita, suspensointi- ja vastaavia aineita.
Mukaan kuuluvat myös kiinteämuotoiset valmisteet, jotka on
15 tarkoitettu muutettaviksi nestemäisiksi valmistemuodoiksi
juuri ennen käyttöä. Koostumuksissa, jotka ovat sopivia
annettaviksi ihon kautta, kantaja-aine käsittää luonnolli-
sesti ihon läpi tunkeutumista edistävää ainetta ja/tai
sopivaa kostutusainetta, valinnaaisesti yhdistettynä sopi-
20 vien erilaisten apuaineiden kanssa, joita on hyvin pieninä
osuuksina ja jotka apuaineet eivät aiheuta iholle merkit-
tävää haitallista vaikutusta.

Paikallisesti annettavina sopivina koostumuksina
voidaan mainita kaikki koostumukset, joita tavallisesti
25 käytetään paikallisesti annettaviin lääkkeisiin, esim.
emulsiovoiteet, geelit, voiteet, shampoot, tinktuurat,
tahnat, öljyvoiteet, salvat, jauheet ja vastaavat lääke-
muodot. Mainitut koostumukset voidaan antaa aerosolina,
esim. sellaisena, jossa on ponneainetta, kuten typpeä,
30 hiilidioksidia, freonia, tai jossa ei ole ponneainetta,
kuten pumppusuihkeena, tippoina, liuoksina tai puolikiin-
teänä lääke-
muotona, kuten paksunnettuna koostumuksena,
joka voidaan levittää sienellä. Erityisesti koostumuksia,
puolikiinteitä koostumuksia, kuten salvoja, emulsiovoi-

teita, geelejä, voiteita ja vastaavia lääkemuo-toja, voidaan tarkoituksenmukaisesti käyttää.

On erityisen edullista formuloida edellä mainitut farmaseuttiset koostumukset yksikkölääkemuotoon antamisen
5 helpottamiseksi ja annostuksen yhdenmukaistamiseksi. Yksikkölääkemuodolla tarkoitetaan tässä fyysisesti erillisiä yksiköitä, jotka ovat sopivia yksikköannostuksiin, ja kukin yksikkö sisältää ennalta määrätyn määrän vaikuttavaa aineosaa, jonka on laskettu saavan aikaan haluttu terapeuttinen vaikutus, sekä tarvittavaa farmaseuttista kanta-
10 ja-ainetta. Esimerkkeinä tällaisista yksikkölääkemuodoista ovat tabletit (mukaan lukien päällystämättömät ja päällystetyt tabletit), kapselit, pillerit, jauhepakkaukset, kiekkomaiset tabletit, injektio-liuokset tai -suspensiot ja
15 vastaavat lääkemuodot, sekä niiden jaetut monikerrat.

HIV-infektioiden asiantuntijat voivat helposti määrittää tehokkaan päivittäisen määrän tässä esitettyjen tulosten pohjalta. Yleisesti on ajateltu, että tehokas päivittäinen määrä olisi 0,01 - 50 mg/kg ruumiinpainoa
20 kohden, edullisemmin 0,1 - 10 mg/kg ruumiinpainoa kohden. Voi olla sopivaa antaa haluttu annos kahtena, kolmena tai useampana ala-annoksena sopivin aikaväle-in päivän mittaan. Mainitut ala-annokset voidaan formuloida yksikkölääkemuo-toihin, esimerkiksi siten, että sisältävät 1 - 1 000 mg,
25 ja erityisesti 5 - 200 mg vaikuttavaa aineosaa yksikkölääkemuotoa kohden.

On ilmeistä, että mainittu tehokas päivittäinen määrä voi olla alhaisempi tai korkeampi, riippuen hoidet-tavan potilaan vasteesta ja/tai esillä olevan keksinnön yhdisteitä määräävän lääkärin arviosta. Tehokkaat päivit-täiset määrärajat, jotka edellä mainittiin, ovat siten
30 vain ohjeellisia, eikä niiden tarkoituksena ole rajoittaa keksinnön suo-japiiriä tai käyttöä millään tavoin.

Seuraavien esimerkkien tarkoituksena on valaista,
35 ei rajoittaa esillä olevan keksinnön suo-japiiriä.

Kokeellinen osa

A. Välituotteiden valmistus

Esimerkki 1

a) Sekoitettuun seokseen, jossa oli 10,5 g N-(2,3-dihydro-1H-inden-5-yyli)asetamidia ja 4,7 ml asetyylikloridia 100 ml:ssa hiilidisulfidia, lisättiin vähitellen 17,3 g aluminiumkloridia huoneenlämpötilassa. Kun oli sekoitettu kaksi tuntia palautusjäähdytyslämpötilassa, jäähdytetty reaktioseos kaadettiin 50 ml:aan jäitä/HCl:a. Ero-

10 tettu vesikerros uutettiin dikloorimetaanilla. Uute yhdistettiin aikaisemman orgaanisen kerroksen kanssa, pestiin vedellä, kuivatettiin, suodatettiin ja haihdutettiin. Jäännös puhdistettiin pylväskromatografoimalla (silikageeli; dikloorimetaani/metanoli 99:1). Halutun fraktion eluentti

15 haihdutettiin ja jäännös kiteytettiin 2,2'-oksibispropanista. Kiteytynyt tuote suodatettiin pois ja kuivatettiin, jolloin saatiin 6,3 g (48,3 %) N-(6-asetyyli-2,3-dihydro-1H-inden-5-yyli)asetamidia (välituote 1).

b) Liuosta, jossa oli 6,3 g välituotetta (1)

20 75 ml:ssa 5 N kloorivetyhappoliuosta, kuumennettiin palautusjäähdytyslämpötilassa 45 minuuttia. Jäähdyttämisen jälkeen reaktioseosta käsiteltiin ammoniakilla. Saostunut tuote suodatettiin pois, pestiin vedellä ja liuotettiin dikloorimetaaniin. Vedellä pesun jälkeen erotettu orgaaninen

25 kerros kuivatettiin, suodatettiin ja haihdutettiin, jolloin saatiin 4,2 g (82,7 %) 1-(6-amino-2,3-dihydro-1H-inden-5-yyli)etanonia (välituote 2).

Esimerkki 2

a) Sekoitettuun ja jäähdytettyyn seokseen, jossa

30 oli 32 ml rikkihappoa ja 14 ml vettä, lisättiin 17 g 2,3-dihydro-5-klooribentsofuraania, pitäen lämpötila samanaikaisesti 25 °C:ssa. Kun oli jäähdytetty 0 °C:seen, lisättiin tipoittain 14 ml typpihappoa. Sekoittamista ja jäähdyttämistä 0 °C:ssa jatkettiin 44 tuntia. Reaktioseos

35 laimennettiin vedellä (lämpötila < 10 °C) ja sitä sekoi-

tettiin 15 min. Saostuma suodatettiin pois, pestiin vedellä ja uudelleenkiteytettiin seoksella, jossa oli etyyliasettaattia ja heksaania (30:70), jolloin saatiin 8,9 g (40,5 %) 5-kloori-2,3-dihydro-7-nitrobentsofuraania (väli-

5 tuote 3).

b) Seosta, jossa oli 4,0 g välituotetta (3), 1 ml liuosta, jossa oli tiofeenia 4 % metanolissa, ja 150 ml metanolia, hydrattiin kaksi tuntia ilmanpaineessa ja huoneenlämpötilassa 2 g:n kanssa 5 % platinoitua hiilikatalyyttiä. Katalyytti suodatettiin pois piimaasuodattimen läpi ja pestiin metanolilla. Yhdistetyt suodokset haihdutettiin ja jäännös puhdistettiin pylväskromatografoimalla (silikageeli; etyyliasettaatti/n-heksaani 15:85). Halutun fraktion eluentti haihdutettiin, jolloin saatiin 2,7 g (79,6 %) 5-kloori-2,3-dihydro-7-bentsofuranamiinia (väli-

10

15 tuote 4).

Esimerkki 3

a) Seosta, jossa oli 129 g 2-kloori-1,3-dimetyyli-5-nitrobentseeniä, 125 g 1-bromi-2,5-pyrrolidiinidionia, 12 g dibentsoyyliperoksidia ja 1 200 ml tetrakloorimetäänia, sekoitettiin kaksi tuntia palautusjäähdytyslämpötilassa, käyttäen vedenerotinta. Lisättiin kahdesti ylimääräinen erä, 20 g, dibentsoyyliperoksidia, palautusjäähdytyslämpötilassa kuumentamisen aikana, jota kesti 29 tuntia. Jäähdyttämisen jälkeen reaktioseos pestiin vedellä, se kuivattiin, suodatettiin ja haihdutettiin. Jäännös puhdistettiin pylväskromatografoimalla (silikageeli; CH_2Cl_2 /heksaani 50:50). Halutun fraktion eluentti haihdutettiin, jolloin saatiin 130 g (70,2 %) 1-(bromimetyyli)-2-kloori-3-metyyli-5-nitrobentseeniä (välituote 5).

20

25

30

b) Liuokseen, jossa oli 116 g trietyylimetaanitrikarboksylaattia 750 ml:ssa N,N-dimetyyliformamidissa, lisättiin vähitellen 24 g natriumhydridiä typpi-atmosfäärisä. Kun oli sekoitettu tunti huoneenlämpötilassa, lisättiin tipoittain liuos, jossa oli 130 g välituotetta (9)

35

300 ml:ssa N,N-dimetyyliformamidia. Sekoittamista huoneen-
lämpötilassa jatkettiin yön yli. Reaktioseos haihdutettiin
ja jäännös jaettiin veden ja dikloorimetaanin kesken. Ve-
sikerros erotettiin ja uutettiin uudelleen dikloorimetaa-
nilla (2 x). Yhdistetyt orgaaniset kerrokset pestiin 5 %
5 Na_2CO_3 :lla (vesiliuos) ja vedellä, kuivattiin, suodatet-
tiin ja haihdutettiin. Jäännös puhdistettiin pylväskroma-
tografoimalla (silikageeli; CH_2Cl_2 /heksaani 80:20). Halu-
tun fraktion eluentti haihdutettiin, jolloin saatiin
10 102 g/49,1 %) trietyyli-2-(2-kloori-3-metyyli-5-nitrofe-
nyyli)-1,1,1-etaanitrikarboksylaattia (välituote 6).

c) Seosta, jossa oli 102 g välituotetta (6),
1 000 ml etikkahappoa ja 1 000 ml rikkihappoa, sekoitet-
tiin kolme tuntia palautusjäähdytyslämpötilassa. Jäähdyt-
tämisen jälkeen reaktioseos kaadettiin jääveteen ja tätä
15 kokonaisuutta sekoitettiin yksi tunti. Saostuma suodatet-
tiin pois (*), se uudelleenkiteytettiin 2,2'-oksibispro-
paanista ja kuivattiin tyhjiössä 70 °C:ssa, jolloin saatiin
28 g (46,9 %) tuotetta. Suodoksen (*) vesikerros uutettiin
20 dikloorimetaanilla (2 x). Yhdistetyt uutteen kuivattiin,
suodatettiin ja haihdutettiin, ja jäännös liuotettiin
2,2'-oksibispropaniin. Tämä liuos uutettiin 5 % NaOH:lla
ja uute tehtiin happamaksi HCl:lla. Saostuma suodatettiin
pois ja kuivattiin tyhjiössä 70 °C:ssa, jolloin saatiin
25 vielä 16 g (26,8 %) tuotetta. Kokonaissaanto: 44 g
(73,7 %) 2-kloori-3-metyyli-5-nitrobentseenipropionihappoa
(välituote 7).

d) Seos, jossa oli 28 g välituotetta (7), 400 ml
etikkahappoa, 5 ml liuosta, jossa oli tiofeeniä 4 % me-
30 tanolissa ja 50 ml etikkahappoanhydridiä, hydrattiin il-
manpaineessa huoneenlämpötilassa 5 g:n kanssa 10 % pla-
tinoitua hiilikatalyyttiä. Kun laskettu määrä vetyä oli
kulunut, katalyytti suodatettiin pois ja suodos haihdutet-
tiin. Jäännös haihdutettiin yhdessä metyylibentseenin
35 (2 x) kanssa, jolloin saatiin 28 g (95,2 %) 5-(asetyyli-

amino)-2-kloori-3-metyylibentseenipropionihappoa (väli-
tuote 8).

e) Seosta, jossa oli 28 g välituotetta (8) ja 200 g
polyfosforihappoa, sekoitettiin 1/2 tuntia 120 °C:ssa.
5 Lämmin reaktioseos kaadettiin veteen. Saostuma suodatet-
tiin pois ja liuotettiin seokseen, jossa oli dikloorime-
taania ja metanolia. Tämä liuos pestiin vedellä, kuivat-
tiin, suodatettiin ja haihdutettiin. Jäännös puhdistettiin
pylväskromatografoimalla (silikageeli; CH₂Cl₂/CH₃OH 99:1).
10 Halutun fraktion eluentti haihdutettiin, jolloin saatiin
6,7 g (24,5 %) N-(7-kloori-2,3-dihydro-6-metyyli-3-okso-
1H-inden-4-yyli)asetamidia (välituote 9).

f) Seosta, jossa oli 7,6 g välituotetta (9), 2 ml
liuosta, jossa oli tiofeeniä 4 % metanolissa, 8 g kal-
15 siumoksidia, 250 ml metanolia ja 250 ml tetrahydrofuraa-
nia, hydrattiin ilmanpaineessa ja 50 °C:ssa 4 g:n kanssa
10 % palladioitua hiilikatalyyttiä. Kun laskettu määrä
vetyä oli kulunut, katalyytti suodatettiin pois ja suodos
haihdutettiin. Jäännös kiteytettiin peräkkäin 2,2'-oksi-
20 bispropanista ja asetonitriilistä. Tuote suodatettiin
pois ja kuivattiin tyhjössä 70 °C:ssa, jolloin saatiin 3 g
(46,1 %) tuotetta. Haihduttamalla emäliuokset, saatiin
vielä 2,6 g (40,4 %) N-(2,3-dihydro-6-metyyli-3-okso-1H-
inden-4-yyli)asetamidia (välituote 10).

g) SEosta, jossa oli 3 g välituotetta (10) ja 50 ml
25 5 N HCl:a, sekoitettiin yksi tunti palautusjäähdytyslämpö-
tilassa. Jäähdyttämisen jälkeen reaktioseos tehtiin emäk-
siseksi ammoniakilla. Tuote uutettiin dikloorimetaanilla
(2 x) ja yhdistetyt uutteet kuivattiin, suodatettiin ja
30 haihdutettiin, jolloin saatiin 1,2 g (49,6 %) 7-amino-2,3-
dihydro-5-metyyli-1H-inden-1-onia (välituote 11).

Esimerkki 4

a) 1,2-dikloorietaania (70 ml) sekoitettiin ja jää-
hdytettiin 0 - 5 °C:seen, typpivirtauksessa. Booritriklo-
35 ridin (0,06 mol) annettiin kuplia 1,2-dikloorietaanin läpi

30 minuutin ajan. Liuos, jossa oli 2-kloori-5-metoksibentseeniamiinia (0,055 mol) 1,2-dikloorietaanissa (20 ml), lisättiin tipoittain $< 5\text{ }^{\circ}\text{C}$:ssa. Reaktioseosta sekoitettiin 15 minuuttia $< 15\text{ }^{\circ}\text{C}$:ssa (suspensio). 2-klooriasetonitriiliä (0,13 mol) lisättiin tipoittain $< 5\text{ }^{\circ}\text{C}$:ssa. Syntynyt seos lisättiin tipoittain liuokseen, jossa oli alumiinikloridia (0,06 mol) 1,2-dikloorietaanissa (20 ml), jota sekoitettiin $5\text{ }^{\circ}\text{C}$:ssa. Kun lisäys oli suoritettu $5 - 10\text{ }^{\circ}\text{C}$:ssa, reaktioseosta sekoitettiin 30 minuuttia huoneenlämpötilassa. Sitten reaktioseosta sekoitettiin palautusjäähdytyslämpötilassa kolme tuntia. Reaktioseos jäähdytettiin. Lisättiin tipoittain 2 N HCl:a (220 ml), jäähdyttäen seosta samalla jäähautella (lämpötila kohosi $30\text{ }^{\circ}\text{C}$:seen, syntyi saostuma). Lisättiin vettä (50 ml) ja 1,2-dikloorietaania (20 ml). Reaktioseos lämmitettiin $80\text{ }^{\circ}\text{C}$:seen ja sitä sekoitettiin tässä lämpötilassa 30 minuuttia. Orgaaninen kerros erotettiin. Vesikerros uutettiin 1,2-dikloorietaanilla (2 x 50 ml). Orgaaninen kerros erotettiin, yhdistettiin aikasemman orgaanisen faasin kanssa, pestiin vedellä, kuivattiin (MgSO_4), suodatettiin ja liuotin haihdutettiin. Jäännös suspensioitiin heksaaniin, se suodatettiin pois ja kuivattiin (tyhjä; $60\text{ }^{\circ}\text{C}$), jolloin saatiin 11,6 g 1-(2-amino-3-kloori-6-metoksifenyyli)-2-kloorietanonia (90 % epäpuhdasta tuotetta). Näyte (3 g) uudelleenkiteytettiin 2,2'-oksibispropanista. Kiteet suodatettiin pois ja kuivattiin (tyhjä; $60\text{ }^{\circ}\text{C}$), jolloin saatiin 1,6 g (48 %) 1-(2-amino-3-kloori-6-metoksifenyyli)-2-kloorietanonia; s.p. $111,9\text{ }^{\circ}\text{C}$ (välituote 12).

b) Aluminiumkloridia (0,82 mol) suspensioitiin CH_2Cl_2 :een (425 ml). Välituote (12) (0,27 mol), joka oli CH_2Cl_2 :ssa (500 ml), lisättiin tipoittain (lämpötila nousi $30\text{ }^{\circ}\text{C}$:seen) ja seosta sekoitettiin ja kuumennettiin palautusjäähdytyslämpötilassa kuusi tuntia. Seos jäähdytettiin, se hajoitettiin 2 N HCl:lla (1 l) ja lisättiin CH_2Cl_2 :ta ja CH_3OH :ta. Orgaaninen kerros erotettiin ja vesikerros uutet-

tiin CH_2Cl_2 :lla. Yhdistetyt orgaaniset kerrokset kuivattiin (MgSO_4), suodatettiin ja haihdutettiin. Jäännös puhdistettiin pylväskromatografoimalla silikageelillä (eluentti: heksaani/etyyliasetatti 50/50). Puhtaat fraktiot kerättiin talteen ja haihdutettiin, jolloin saatiin 20 g fraktiota 1 ja 10 g fraktiota 2 (yhteensä: 60 %). Näytettä (10 g) fraktiosta 1 keitettiin CH_3OH :ssa ja lisättiin N,N-dietyylietanamiinia. Seos jäähdytettiin 0 °C:seen ja suodatettiin. Saostuma kiteytettiin CH_3OH :sta, se jäähdytettiin 0 °C:seen, suodatettiin ja kuivattiin tyhjässä 40 °C:ssa, jolloin saatiin 7,4 g (44,8 %) 4-amino-5-kloori-3(2H)-bentsofuranonia; s.p. 160,0 °C (välituote 13).

c) Seosta, jossa oli välituotetta (13) (0,087 mol) ja kaliumasetattia (10 g) metanolissa (250 ml), hydrattiin 50 °C:ssa palladioidun hiilen (5 g) toimiessa katalyyttinä, tiofeenin (0,5 ml) läsnä ollessa. Kun vety oli käytetty (1 ekv.), katalyytti suodatettiin pois ja suodos haihdutettiin. Jäännös puhdistettiin pylväskromatografoimalla silikageelillä (eluentti: CH_2Cl_2). Puhtaat fraktiot otettiin talteen ja liuotin haihdutettiin, jolloin saatiin 98,4 g (65 %) 4-amino-3(2H)-bentsofuranonia (välituote 14).

d) Seosta, jossa oli välituotetta (14) (0,01 mol) ja 2,6-diklooribentsaldehydiä (0,01 mol) metyylibentseenissä (100 ml), sekoitettiin ja kuumennettiin palautusjäähdytyslämpötilassa 20 tuntia, käyttäen vedenerotinta. Reaktioseos jäähdytettiin ja liuotin haihdutettiin. Jäännöstä sekoitettiin kiehuvaan 2,2'-oksibispropanissa, se jäähdytettiin ja syntynyt saostuma suodatettiin pois, sitä sekoitettiin kiehuvaan 2-propanolissa, se jäähdytettiin, suodatettiin pois ja kuivattiin (tyhjä; 70 °C), jolloin saatiin 1,8 g (60 %) tuotetta. Näytettä (1 g) sekoitettiin kiehuvaan CH_3CN :ssa, se suodatettiin lämpimänä ja kuivattiin (tyhjä; 70 °C), jolloin saatiin 0,5 g (29,4 %)

4-[[(2,6-dikloorifenyyli)metyleeni]amino]-3(2H)-bentsofuranonia (välituote 15).

Samalla tavoin valmistettiin myös:

5 7-[[(2,6-dikloorifenyyli)metyleeni]amino]-1(3H)-isobentsofuranoni (välituote 16).

Esimerkki 5

10 Liuosta, jossa oli 3,5 g välituotetta (2) ja 4,72 g 2,6-diklooribentsaldehydiä 100 ml:ssa etikkahappoa, sekoitettiin kaksi tuntia huoneenlämpötilassa. 1,75 g kaliumsy-
15 anidia lisättiin, ja kun oli sekoitettu 20 tuntia huoneenlämpötilassa, reaktioseos kaadettiin veteen. Saostunut tuote suodatettiin pois, se pestiin vedellä ja uudelleen-
kitytettiin 2-propanolista. Tuote suodatettiin pois ja kuivattiin, jolloin saatiin 6 g (83,5 %) ($\pm$)- α -[(6-asetyy-
15 li-2,3-dihydro-1H-inden-5-yyli)amino]-2,6-diklooribentseeniasetonitriiliä (välituote 17).

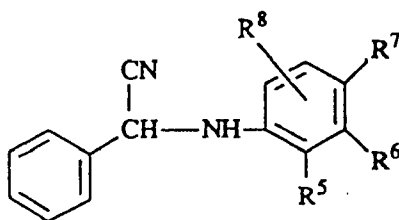
Esimerkki 6

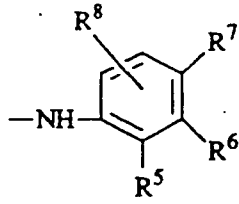
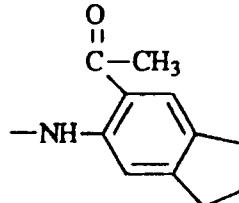
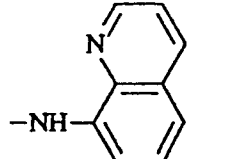
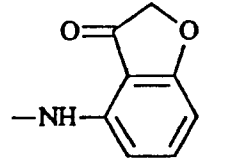
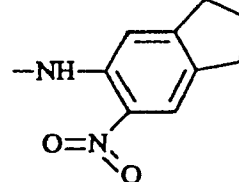
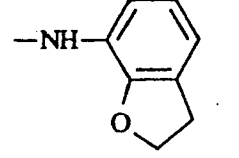
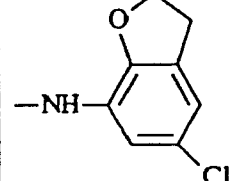
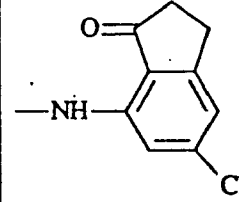
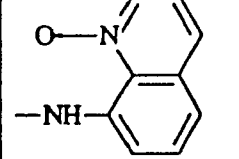
20 Seosta, jossa oli 15,3 g 2,6-diklooribentsaldehydiä, 10 g 8-kinoliiniamiinia, 175 ml etikkahappoa ja 16,7 g sinkki(II)kloridia, sekoitettiin yksi tunti huoneenlämpötilassa. Lisättiin 7 g kaliumsy-
25 anidia ja sekoittamista huoneenlämpötilassa jatkettiin neljä tuntia. Saostuma suodatettiin pois ja liuotettiin dikloorimetaaniin. Liukenematon tuote suodatettiin pois* ja sekoitettiin 24
30 tuntia 60 °C:ssa 300 ml:ssa etikkahappoa, yhdessä 7 g:n kanssa kaliumsy-
anidia. Saatiin ensimmäinen tuotefraktio, 5,6 g (20,2 %). Suodos* pestiin vedellä, kuivattiin, suodatettiin ja haihdutettiin. Jäännös jauhettiin peräkkäin
kuivaksi 2,2'-oksibispropanissa ja uudelleenkitytettiin
asetonitriilistä, jolloin saatiin vielä tuotefraktio,
0,9 g (3,9 %). Kokonaissaanto: 5,5 g (24,1 %) 2,6-dikloori-
 α -(8-kinolinyyliamino)bentseeniasetonitriiliä;
s.p. 160,6 °C (välituote 18).

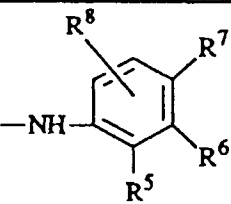
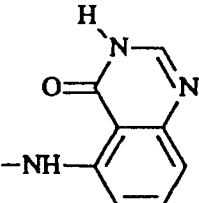
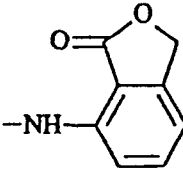
Esimerkki 7

- Seosta, jossa oli välituotetta (15) (0,0043 mol), trimetyylisilaanikarbonitriiliä (0,065 mol) ja sinkkijodidia (katalyyttinen määrä) trikloorimetaanissa (20 ml),
- 5 sekoitettiin 20 tuntia huoneenlämpötilassa. Lisättiin vielä trimetyylisilaanikarbonitriiliä (1,1 ml). Lisättiin samoin vielä sinkkijodidia (katalyyttinen määrä). Reaktioseosta sekoitettiin huoneenlämpötilassa viikonlopun yli. Reaktioseos kaadettiin veteen. Kerrokset erotettiin.
- 10 Vesikerros uutettiin CH_2Cl_2 :lla. Orgaaninen kerros erotettiin, kuivattiin (MgSO_4), suodatettiin ja liuotin haihdutettiin. Jäännös puhdistettiin pylväskromatografoimalla silikageelillä (eluentti: CH_2Cl_2 /heksaani 7/3). Kaksi haluttua fraktiota otettiin talteen ja liuotin haihdutettiin.
- 15 Ensimmäistä pylväsfraktiota (0,3 g) sekoitettiin kiehuvaassa 2,2'-oksibispropanissa, se suodatettiin ja kuivattiin (tyhjö; 70 °C), jolloin saatiin 0,25 g (18 %) ($\pm$)-2,6-dikloori- α -[(2,3-dihydro-3-okso-4-bentsofuranyyli)amino]bentseeniasetonitriiliä.
- 20 Valmistettiin seuraavat kaavan (VI-a) mukaiset välituotteet:

25



	Välituote nro	Esim. nro		Fysikaali- set tiedot Sp. °C
5	17	5		-
10	18	6		160,6°C
15	19	7		161,9°C
20	20	6		-
25	21	5		79,5°C
30	22	5		-
35	23	5		133,0°C
	24	5		184,0°C

5	Välituote nro	Esim. nro		Fysikaaliset tiedot Sp. °C
10	25	5		256,3°C
15	26	6		208,4°C

Esimerkki 8

a) 2-metyyli-2-(2-nitrofenyyli)-1,3-dioksolaania (0,132 mol) liuotettiin tetrahydrofuraaniin (600 ml) ja tätä liuosta hydrattiin platinoidun aktiivihhiilikatalyytin (4 g) kanssa kalsiumoksidin (10 g) ja tiofeenin (3 ml) läsnä ollessa. Kun H₂ oli käytetty (3 ekv.), katalyytti suodatettiin pois seliitillä ja pestiin tetrahydrofuraalilla. Suodos haihdutettiin. Jäännös uudelleenkiteytettiin n-heksaanista. Kiteet suodatettiin pois ja kuivattiin, jolloin saatiin 18,5 g (78 %) 2-(2-metyyli-1,3-dioksolan-2-yyli)bentseeniamiinia (välituote 27).

b) Liuosta, jossa oli 2,6-diklooribentsaldehydiä (0,028 mol) ja välituotetta (27) (0,028 mol) metyylibentseenissä (100 ml), sekoitettiin ja kuumennettiin palautus-jäähdytyslämpötilassa, käyttäen Dean-Stark-vedenerotinta. Liuotin haihdutettiin. Jäännös kiteytyi seisotettaessa. Kiteet suodatettiin ja kuivattiin, jolloin saatiin N-[(2,6-dikloorifenyyli)metyleenin]-2-(2-metyyli-1,3-dioksolan-2-yyli)bentseeniamiinia (välituote 28).

c) Reaktio suoritettiin N_2 -virtauksessa. Liuos, jossa oli bromisyklopropania (0,064 mol) 1,1'-oksibisetaanissa (48 ml), lisättiin tipoittain suspensioon, jossa oli litiumia (0,12 mol) 1,1'-oksibisetaanissa (48 ml, kuivaa) ja jota sekoitettiin 0 °C:ssa. Reaktioseosta sekoitettiin 90 minuuttia 4 - 5 °C:ssa (jäähaude). Liuos, jossa oli välituotetta (28) (0,048 mol) 1,1'-oksibisetaanissa (48 ml), lisättiin (eksotermisen lämpötilan nousu). Reaktioseosta sekoitettiin kolme tuntia huoneenlämpötilassa. Reaktioseos jäädytettiin. Lisättiin vettä. Orgaaninen kerros erotettiin. Vesikerros uutettiin CH_2Cl_2 :lla, suodatettiin ja liuotin haihdutettiin. Jäännös puhdistettiin kaksi kertaa pylväskromatografoimalla silikageelillä (eluentti: CH_2Cl_2 /heksaani 50/50). Puhtaat fraktiot otettiin talteen ja liuotin haihdutettiin. Jäännös jauhettiin kuivaksi 2,2'-oksibispropanissa. Kiinteä aine suodatettiin pois ja kuivattiin, jolloin saatiin 4,8 g (26,5 %) ($\pm$)-2,6-dikloori- α -syklopropyyli-N-[2-(2-metyyli-1,3-dioksolan-2-yyli)fenyyli]bentseenimetanamiinia; s.p. 150,7 °C (välituote 29).

B. Lopputuotteiden valmistus

Esimerkki 9

2,2 g välituotetta (23) liuotettiin 50 ml:aan muurahaishappoa. HCl:n annettiin kuplia tämän liuoksen läpi 15 minuutin ajan. Reaktioseosta sekoitettiin huoneenlämpötilassa yksi tunti. Reaktioseos kaadettiin veteen ja syntynyt saostuma suodatettiin pois ja kiteytettiin asetonitrilistä. Kiteet suodatettiin ja kuivattiin tyhjiössä 70 °C:ssa, jolloin saatiin 0,4 g (19 %) ($\pm$)-2,6-dikloori- α -[(2,3-dihydro-6-metyyli-3-okso-1H-inden-4-yyli)amino]-bentseeniasetamidia; s.p. 249,5 °C (yhdiste 1).

Esimerkki 10

Natriumhydroksidia (2,5 ml) lisättiin suspensioon, jossa oli välituotetta (19) (0,006 mol) etanolissa (60 ml). Lisättiin tipoittain 30 % vetyperoksidia 0 -

5 °C:ssa, ja reaktioseosta sekoitettiin kolme tuntia 60 °C:ssa. Liuotin haihdutettiin. Jäännös jaettiin CH₂Cl₂:n ja H₂O:n kesken. Kerrokset erotettiin. Vesikerros uutettiin kahdesti CHCl₃:lla. Orgaaninen kerros erotettiin, kuivatettiin (MgSO₄), suodatettiin ja liuotin haihdutettiin. Jäännös puhdistettiin pylväskromatografoimalla silikageelillä (eluentti: CH₂Cl₂/CH₃OH 98/2). Puhtaat fraktiot otettiin talteen ja liuotin haihdutettiin. Jäännös kiteytettiin CH₃CN:stä. Kiteet suodatettiin pois ja uudelleenkiteytettiin CH₃OH:sta. Kiteet suodatettiin ja kuivattiin (tyhjö; 80 °C), jolloin saatiin 0,32 g (15 %) (±)-2,6-dikloori-α-[(2,3-dihydro-3-okso-4-bentsofuranyyli)amino]bentseeni-asetamidia; s.p. 245,4 °C (yhdiste 9).

Esimerkki 11

Seosta, jossa oli 5,5 g 1,3-dikloori-2-(1-bromietyyli)bentseeniä ja 2,9 g 2-(metyylikarbonyyli)bentseeniamiinia, sekoitettiin 8 tuntia 100 °C:ssa. Jäähdyttämisen jälkeen reaktioseos puhdistettiin pylväskromatografoimalla (silikageeli; CH₂Cl₂/heksaani 50/50). Halutun fraktion eluentti haihdutettiin ja jäännös jauhettiin kuivaksi heksaanissa. Tuote suodatettiin pois ja kuivattiin tyhjössä 60 °C:ssa, jolloin saatiin 1,05 g (16,2 %) (±)-1-[2-[[1-(2,6-dikloorifenyyli)etyyli]amino]fenyyli]etanonia; s.p. 122,8 °C (yhdiste 10).

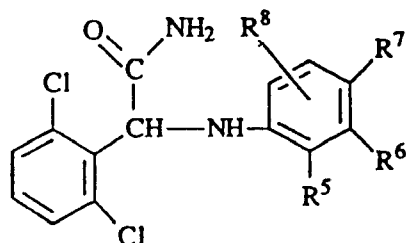
Esimerkki 12

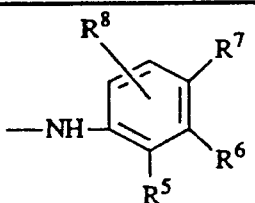
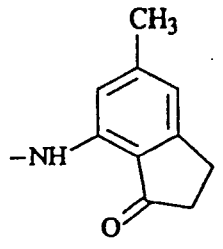
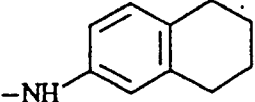
Seosta, jossa oli 1,03 g α-amino-2,6-diklooribentseenietanolia ja 0,7 g 1-fluori-2-nitrobentseeniä, sekoitettiin kolme tuntia 110 °C:ssa. Reaktioseos puhdistettiin pylväskromatografoimalla (silikageeli; CH₂Cl₂/CH₃OH 98:2). Halutun fraktion eluentti haihdutettiin ja jäännös kiteytettiin asetonitriilistä. Tuote suodatettiin ja kuivatettiin, jolloin saatiin 0,4g (24,4 %) (±)-2,6-dikloori-β-[(2-nitrofenyyli)amino]bentseenietanolia; s.p. 127,6 °C (yhdiste 12).

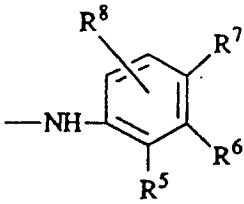
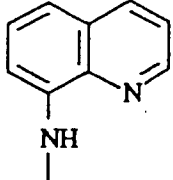
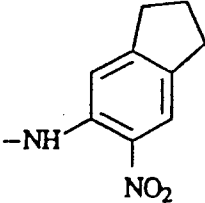
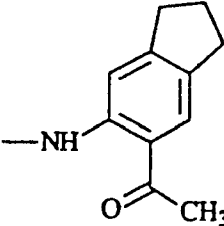
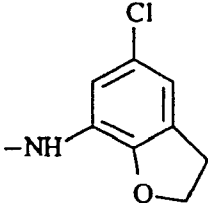
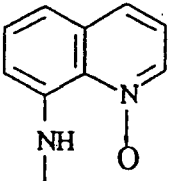
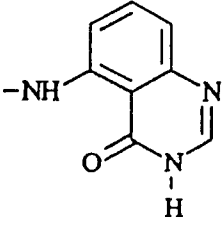
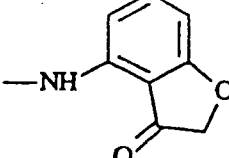
Esimerkki 13

Seosta, jossa oli välituotetta (29) (0,0053 mol) metanolissa (100 ml) ja 6 N kloorivetyhapossa (2 ml), sekoitettiin kaksi tuntia huoneenlämpötilassa. Liuotin haihdutettiin osittain. Syntynyt saostuma suodatettiin pois ja uudelleenkiteytettiin CH_3CN :sta. Kiteet suodatettiin pois ja kuivattiin, jolloin saatiin 1,1 g (61,1 %) $(\pm)$ -1-[2-[[syklopropyyli-(2,6-dikloorifenyyli)metyyli]amino]fenyyli]etanonia; s.p. 116,5 °C (yhdiste 14).

Valmistettiin seuraavat kaavan (I-a) mukaiset yhdisteet:

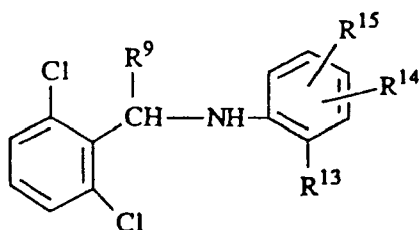


Yhdiste nro	Esim. nro		Fysikaalliset tiedot Sp. °C
1	9		249,5°C
2	9		151°C

	Yhdiste nro	Esim. nro		Fysikaaliset tiedot Sp. °C
5	3	9		221,1°C
10	4	9		265,0°C
15	5	9		237,4°C
20	6	9		201,5°C
25	7	9		258,0°C
30	8	9		274,3°C
35	9	10		245,4°C

Valmistettiin seuraavat kaavan (I-b) mukaiset yhdisteet:

5



10

15

20

25

30

Yhdiste nro	Esim. nro	R ⁹		Fysikaaliset tiedot Sp. °C
10	11	CH ₃		122,8°C
11	11	CH ₂ CH ₃		100,7°C
12	12	CH ₂ OH		127,6°C
13	12	CH ₃		141,8°C
14	13	cycloC ₃ H ₅		116,5°C

C. Farmakologinen esimerkki

Esimerkki 14

Käytettiin nopeaa, herkkää ja automatisoitua koemetelmää HIV-vastaisten aineiden arvioimiseksi. HIV-1:n muuttama T-4-solulinja, MT-4, joka on aikaisemmin osoitettu (Koyanagi et al., Int. J. Cancer, 36, 445-451, 1985) erittäin herkäksi ja ehdolliseksi HIV-infektiolle, toimi kohdesolulinjana. HIV:llä aiheutetun sytopaattisen vaikutuksen estoa käytettiin päätepisteenä. Sekä HIV- että valeinfektoidujen solujen elinkyky määritettiin spektrofotometrisesti 3-(4,5-dimetyyli-tiatsol-2-yyli)-2,5-difenyylitetratsoliumbromidin (MTT) in situ vähentymisen kautta. 50 % sytotoksinen annos (CD_{50} $\mu\text{g/ml}$) määriteltiin yhdisteen konsentraationa, joka pienentää valeinfektoidun kontrollinäytteen absorbanssia 50 %. Prosentuaalinen suojaus, joka saatiin yhdisteellä HIV-infektoiduissa soluissa, laskettiin seuraavalla kaavalla:

$$\frac{(OD_T)_{HIV} - (OD_C)_{HIV}}{(OD_C)_{VALE} - (OD_C)_{HIV}} \quad \%$$

jossa $(OD_T)_{HIV}$ on optinen tiheys, joka on mitattu annettulla koeyhdisteen konsentraatiolla HIV-infektoiduissa soluissa; $(OD_C)_{HIV}$ on optinen tiheys, joka on mitattu käsittelemättömille HIV-infektoiduille kontrollisoluille; $(OD_C)_{VALE}$ on optinen tiheys, joka on mitattu käsittelemättömille valeinfektoiduille kontrollisoluille; kaikki optiset tiheysarvot määritettiin aallonpituudella 540 nm. Annos, jolla saatiin 50 % suoja edellä olevan kaavan mukaan, määriteltiin 50 % tehokkaana annoksena (ED_{50} $\mu\text{g/ml}$). CD_{50} :n suhde ED_{50} :een määriteltiin selektiivisyysindeksinä (SI). Kaavan (I) mukaisten yhdisteiden osoitettiin estävän

HIV-1:tä tehokkaasti. Erityiset arvot luetellaan alla olevassa taulukossa 1.

Taulukko 1

5	Yhdiste nro	CD ₅₀ (µg/ml)	ED ₅₀ (µg/ml)	SI
	1	207	0,0038	54560
	5	10	0,2	50
10	6	0,87	0,079	11
	7	53	0,047	3255
	9	168,7	0,12	1405
	10	5	0,022	227
15	11	6,9	0,52	13
	12	4,3	0,18	25
	13	0,13	0,021	6
20	14	4,1	0,15	27

D. Koostumusesimerkit

"Vaikuttava aineosa (V.A.), jota käytetään kaikkialla näissä esimerkeissä, koskee kaavan (I) tai (VI) mukaista yhdistettä, sen farmaseuttisesti hyväksyttävää happoadditiosuolaa tai stereokemiallista isomeerimuotoa."

Esimerkki 8

Suun kautta nautittavat tipat

500 g V.A.:ta liuotettiin 0,5 l:aan 2-hydrok-sipropionihappoa ja 1,5 l:aan polyetyleeniglykolia 60 - 80 °C:ssa. Kun oli jäädytetty 30 - 40 °C:seen, lisättiin 35 l polyetyleeniglykolia ja seosta sekoitettiin hyvin. Sitten lisättiin liuos, jossa oli 1750 g natriumsakkarinia 2,5 l:ssa puhdistettua vettä, ja samalla kun sekoitettiin, lisättiin 2,5 l kaakaoaromia ja polyetyleenigly-

koliala q.s. siten, että tilavuudeksi saatiin 50 l, ja näin saatiin suun kautta nautittava tippaliuos, joka käsitti 10 mg/ml V.A.:ta. Syntynyt liuos täytettiin sopiviin astioihin.

5 **Esimerkki 9**

Suun kautta nautittava liuos

9 g metyyli-4-hydroksibentsoaattia ja 1 g propyyli-4-hydroksibentsoaattia liuotettiin 4 ml:aan kiehuvaa puhdistettua vettä. 3 l:aan tätä liuosta liuotettiin ensin 10 g 2,3-dihydroksimeripihkahappoa ja sen jälkeen 20 g V.A.:ta. Viimeksi mainittu liuos yhdistettiin jäljellä olevan osan kanssa ensin mainittua liuosta ja tähän lisättiin 12 l 1,2,3-propaanitriolia ja 3 l 70 % sorbitoliliuosta. 40 g natriumsakkariinia liuotettiin 0,5 l:aan vettä ja lisättiin 2 ml vadelma- ja 2 ml karhunmarjaesanssia. Viimeksi mainittu liuos yhdistettiin aikaisemman liuoksen kanssa, lisättiin vettä q.s. siten, että tilavuudeksi saatiin 20 l, jolloin saatiin suun kautta nautittava liuos, joka käsitti 5 mg vaikuttavaa aineosaa teelusikallista kohden (5 ml). Syntynyt liuos täytettiin sopiviin astioihin.

Esimerkki 10

Kapselit

20 g V.A.:ta, 6 g natriumlauryylisulfaattia, 56 g tärkkelystä, 56 g laktoosia, 0,8 g kolloidista silikonidioksidia ja 1,2 g magnesiumstearaattia sekoitettiin voimakkaasti yhteen. Syntynyt seos täytettiin sitten 1 000 sopivaan kovaan gelatiinikapseliin, joista kukin käsitti 20 mg vaikuttavaa aineosaa.

30 **Esimerkki 11**

Kalvopäällysteiset tabletit

Tablettiytimien valmistus

Seosta, jossa oli 100 g V.A.:ta, 570 g laktoosia ja 200 g tärkkelystä, sekoitettiin hyvin ja tämän jälkeen 35 kostutettiin liuoksella, jossa oli 5 g natriumdodekyyli-

sulfaattia ja 10 g polyvinyylipyrrolidonia noin 200 ml:ssa vettä. Kosteaa jauheseos siivilöitiin, kuivattiin ja siivilöitiin uudelleen. Sitten lisättiin 100 g mikrokiteistä selluloosaa ja 15 g hydrattua kasvisöljyä. Tämä kokonaisuus sekoitettiin hyvin ja puristettiin tableteiksi, jolloin saatiin 10 000 tablettia, joista kukin sisälsi 10 mg vaikuttavaa aineosaa.

Päällystys

Liuokseen, jossa oli 10 g metyyliiselluloosaa 75 ml:ssa denaturoitua etanolia, lisättiin liuos, jossa oli 5 g etyyliiselluloosaa 150 ml:ssa dikloorimetaania. Sitten lisättiin 75 ml dikloorimetaania ja 2,5 ml 1,2,3-propaanitriolia. Viimeksi mainittu liuos lisättiin aikaisempaan liuokseen ja sitten lisättiin 2,5 g magnesiumoktadekanoaattia, 5 g polyvinyylipyrrolidonia ja 30 ml väkevää värisuspensiota, ja tämä kokonaisuus homogenisoitiin. Tablettiytimet päällystettiin näin saadulla seoksella päällystyslaitteessa.

Esimerkki 12

Injektioliuos

1,8 g metyyli-4-hydroksibentsoaattia ja 0,2 g propyyli-4-hydroksibentsoaattia liuotettiin noin 0,5 l:aan kiehuvaan injektiokelpoista vettä. Kun oli jäähdytetty noin 50 °C:seen, lisättiin, samalla sekoittaen, 4 g maitohappoa, 0,05 g propyleeniglykolia ja 4 g V.A.:ta. Liuos jäähdytettiin huoneenlämpötilaan ja siihen lisättiin injektiokelpoista vettä q.s. ad 1 l, jolloin saatiin liuos, jossa oli 4 mg/ml V.A.:ta. Liuos steriloitiin suodattamalla (USP XVII, s. 811) ja täytettiin steriileihin säilytysastioihin.

Esimerkki 13

Peräpuikot

3 g V.A.:ta liuotettiin liuokseen, jossa oli 3 g 2,3-dihydroksimeripihkahappoa 25 ml:ssa polyetyleeniglykolia 400:a. 12 g pinta-aktiivista ainetta (SPAN®) ja tri-

glyseridejä (Witepsol 555^R) q.s. ad 300 g sulatettiin yhteen. Viimeksi mainittu seos sekoitettiin hyvin aikaisemman liuoksen kanssa. Näin saatu seos kaadettiin muotteihin lämpötilassa, joka oli 37 - 38 °C, jolloin muodostui 100 peräpuikkoa, joista kukin sisälsi 30 mg/ml V.A.:ta.

Esimerkki 14

Injektioliuos

60 g V.A.:ta ja 12 g bentsyylialkoholia sekoitettiin hyvin ja lisättiin seesamiöljyä q.s. ad 1 l, jolloin saatiin liuos, jossa oli 60 mg/ml V.A.:ta. Liuos steriloidiin ja täytettiin steriileihin astioihin.

Esimerkki 15

2 % emulsiovoide

75 mg stearyylialkoholia, 20 mg alkoholia, 20 mg sorbitaanimonostearaattia ja 10 mg isopropyylimyristaattia laitetaan seinämiltään kaksikerroksiseen astiaan ja kuumennetaan, kunnes seos on täydellisesti sulanut. Tämä seos lisätään erikseen valmistettuun seokseen, jossa on puhdistettua vettä, 200 mg propyleeniglykolia ja 15 mg polysorbaatti 60:a, jonka lämpötila on 70 - 75 °C, käyttäen nesteille tarkoitettua homogenisaattoria. Syntyneen emulsion annetaan jäähtyä alle 25 °C:seen, sekoittaen samalla koko ajan. Liuos, jossa on 20 mg kaavan (I) mukaista vaikuttavaa aineosaa, 1 mg polysorbaatti 80:a ja 637 mg puhdistettua vettä, ja liuos, jossa on 2 mg vedetöntä natriumsulfiittia puhdistetussa vedessä, lisätään seuraavaksi emulsioon, sekoittaen koko ajan. Emulsiovoide homogenisoidaan ja täytetään sopiviin putkiin.

Esimerkki 16

Aerosolit

a) Liuokseen, jossa on 2,5 mg vaikuttavaa aineosaa 0,7 ml:ssa vettä, lisätään 730 µg 0,1 N kloorivetyhappoliuosta. Kun on sekoitettu 10 minuuttia huoneenlämpötilassa, näin saadun liuoksen pH säädetään arvoon 5,5 lisäämällä 0,1 N natriumhydroksidiliuosta. Sitten lisätään peräkkäin

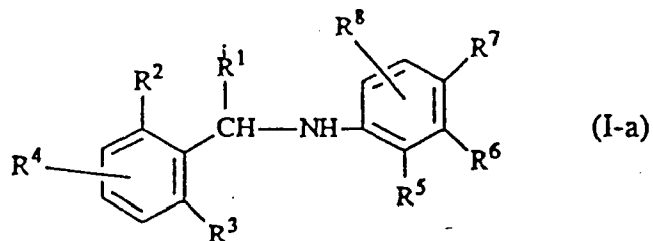
4 mg natriumkloridia ja 0,15 mg fenyylimerkuriasetaattia ja tätä kokonaisuutta sekoitetaan täydellisen liuoksen saamiseksi. Sitten lisätään tislattua vettä siten, että tilavuudeksi saadaan 1,0 ml. Liuos täytetään lasipulloon, joka on suljettu mekaanisella pumpulla, josta saadaan an-
5 nosteltaessa 0,1 ml yhdellä painalluksella.

b) Liuokseen, jossa on 2 mg vaikuttavaa aineosaa 0,7 ml:ssa tislattua vettä, lisätään 600 µg 0,1 N kloorivetyhappoliuosta. Kun on sekoitettu 10 minuuttia huoneen-
10 lämpötilassa, 10 mg polyvinyylialkoholia liuotetaan seokseen ja näin saadun liuoksen pH säädetään arvoon 5,5 lisäämällä 0,1 N natriumhydroksidiliuosta. Sitten lisätään peräkkäin 4 mg natriumkloridia ja 2 mg fenyylietyylialko-
15 holia, ja tätä kokonaisuutta sekoitetaan täydellisen liuoksen saamiseksi. Tislattua vettä lisätään siten, että tilavuudeksi saadaan 1,0 ml, joka täytetään lasipulloon, joka on suljettu mekaanisella pumppusuihkeella, josta an-
nosteltaessa saadaan 0,1 ml yhdellä painalluksella.

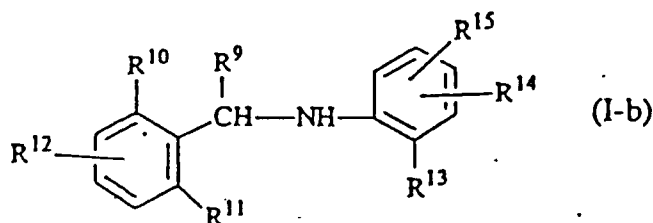
Patenttivaatimukset:

1. Menetelmä yhdisteen valmistamiseksi, jolla on

5 kaava



tai



20 tai sen farmaseuttisesti hyväksyttävän happoadditiosuolan
tai stereokemiallisen isomeerimuodon valmistamiseksi, jos-
sa

R^1 on - trifluorimetyyli; metyylikarbonyyli tai
 C_{3-6} -sykloalkyyli; tai

25 - radikaali $-C(=X)-NR^{16}R^{17}$, jossa X on O tai S ja
 R^{16} ja R^{17} ovat kumpikin toisistaan riippumatta vety tai
 C_{1-4} -alkyyli; tai

- radikaali $-Alk-R^{18}$, jossa Alk on C_{1-4} -alkaanidiyyli
ja R^{18} on vety tai hydroksi;

30 R^2 ja R^3 ovat kumpikin toisistaan riippumatta halo-
geeni tai metyyli;

R^4 on vety, hydroksi, halogeeni, nitro tai trifluo-
rimetyyli;

35 R^8 on vety, C_{1-6} -alkyylioksi, C_{1-6} -alkyyli, halogeeni,
nitro, aminokarbonyyli tai radikaali C_{1-6} -alkyyli- $(C=Z)-$,
jossa Z on O, N-OH, N-OCH₃, N-NH₂ tai N-N(CH₃)₂;

R^7 on vety, jossa tapauksessa R^5 ja R^6 muodostavat yhdessä kahdenarvoisen radikaalin, jonka kaava on $(CH_2)_m$, jossa m on 3 tai 4, $-(C=O)-O-CH_2-$, $-(C=O)-O-(CH_2)_2-$, $-(C=O)-(CH_2)_2-$, $-(C=O)-(CH_2)_3-$, $-(C=O)-CH_2-O-$, $-(C=O)-CH_2-NH-$,
 5 $-(C=O)-(CH_2)_2-O-$, $-O-(CH_2)_2-$, $-O-(CH_2)_3-$, $-N=CH-CH=CH-$, $-(N\rightarrow O)=CH-CH=CH-$ tai $-(C=O)-NH-CH=N-$, jossa yksi tai kaksi vetyatomia voidaan valinnaisesti korvata C_{1-4} -alkyyylillä; tai

R^6 ja R^7 muodostavat yhdessä kahdenarvoisen radikaalin, jonka kaava on $-(CH_2)_m$, jossa m on 3 tai 4 ja jossa yksi tai kaksi vetyatomia voidaan valinnaisesti korvata C_{1-4} -alkyyylillä, jossa tapauksessa R^5 on vety, C_{1-6} -alkyylioksi, C_{1-6} -alkyyli, halogeeni, nitro, aminokarbonyyli tai radikaali C_{1-6} -alkyyli- $(C=Z)$, jossa Z on kuten edellä määriteltiin;
 15

R^9 on - trifluorimetyyli, metyylikarbonyyli tai C_{3-6} -sykloalkyyli; tai

- radikaali $-Alk-R^{19}$, jossa Alk on C_{1-4} -alkaanidiyyli ja R^{19} on vety tai hydroksi;

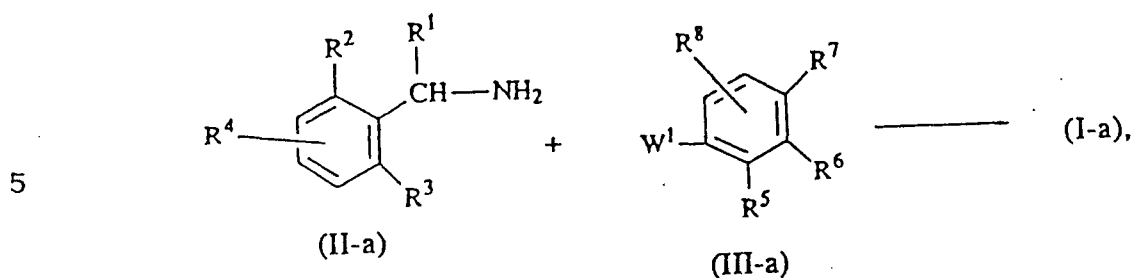
20 R^{10} ja R^{11} ovat kumpikin toisistaan riippumatta halogeeni tai metyyli;

R^{12} on vety, hydroksi, halogeeni, nitro tai trifluorimetyyli;

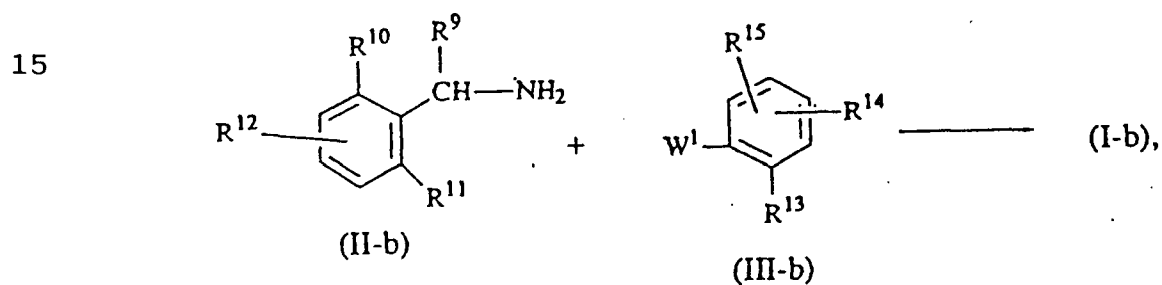
R^{13} on C_{1-6} -alkyylioksi, nitro, trifluorimetoksi, 2,2,2-trifluorietoksi, (trifluorimetyyli)karbonyyli, aminokarbonyyli, (syklopropyyli)karbonyyli tai radikaali C_{1-6} -alkyyli- $C(=Z)-$, jossa Z on kuten edellä määriteltiin ja

30 R^{14} ja R^{15} ovat kumpikin toisistaan riippumatta vety, halogeeni, C_{1-4} -alkyyli, nitro, C_{1-4} -alkyylioksi tai trifluorimetyyli, t u n n e t t u siitä, että

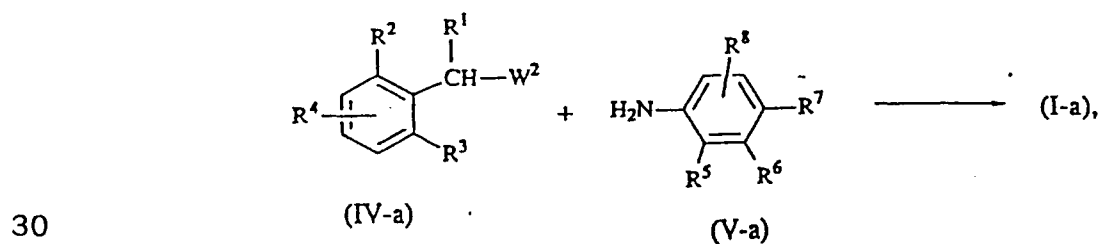
a) saatetaan kaavan (II-a) mukainen välituote reagoimaan sopivan bisyklisen johdannaisen kanssa, jonka kaava on (III-a), jossa W^1 on reaktiivinen lähtevä ryhmä, jolloin saadaan yhdisteitä, joiden kaava on (I-a)



10 b) saatetaan kaavan (II-b) mukainen välituote reagoimaan sopivan bentseenijohdannaisen (III-b) kanssa, jossa W^1 on reaktiivinen lähtevä ryhmä, jolloin saadaan yhdisteitä, joiden kaava on (I-b)

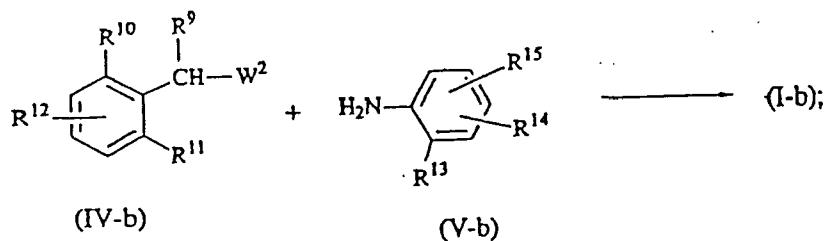


c) N-alkyloidaan sopivan kaavan (V-a) mukainen bisyklinen johdannainen tai sen suola alkylointireagenssillä, jonka kaava on (IV-a), jolloin saadaan yhdiste, jonka kaava on (I-a)

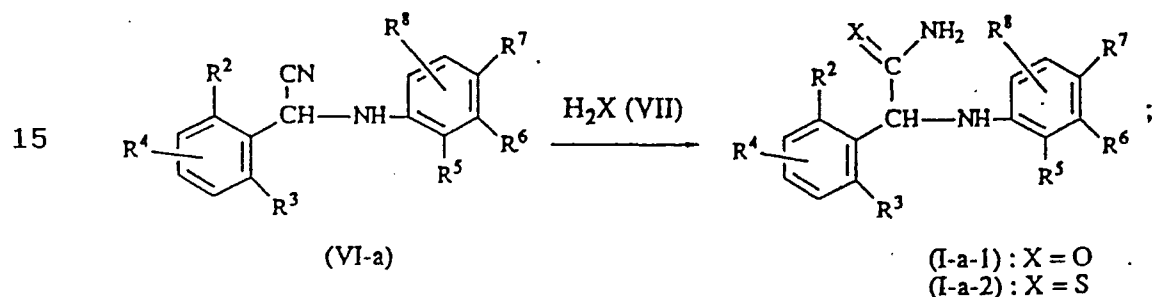


35 d) N-alkyloidaan sopivan kaavan (V-b) mukainen johdannainen tai sen suola alkylointireagenssillä, jonka kaava on (IV-b), jolloin saadaan yhdiste, jonka kaava on (I-b)

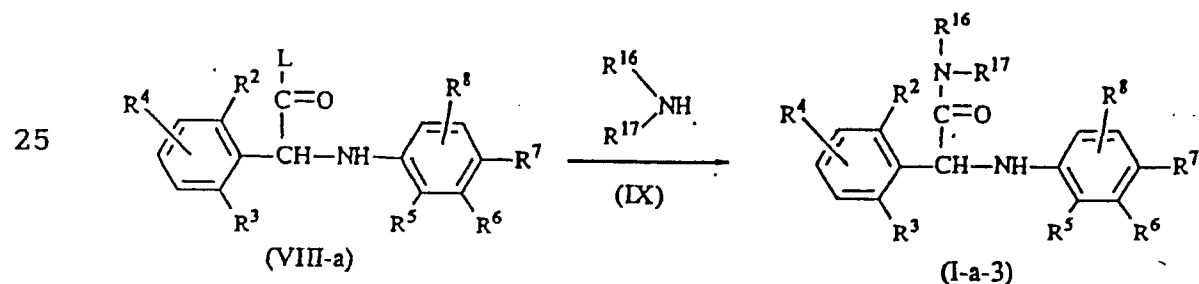
5



10 e) saateaan kaavan (VI-a) mukainen nitrili reagoi-
maan reagenssin H_2X (VII), nimittäin veden tai vetysulfidin
kanssa, sopivissa olosuhteissa, jolloin saadaan yhdistei-
tä, joiden kaava on (I-a-1) tai (I-a-2)

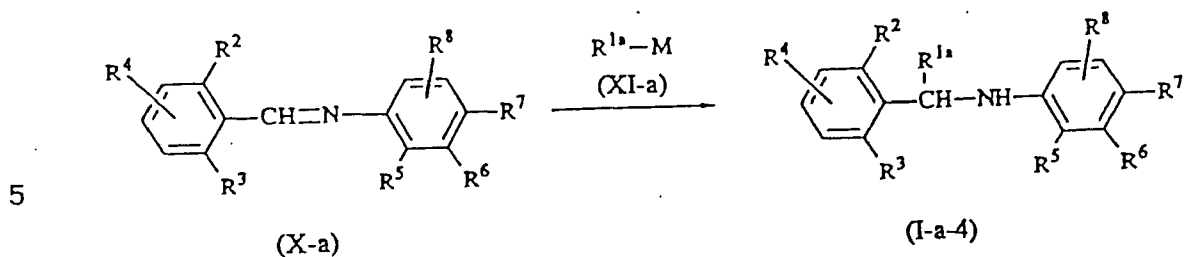


20 f) saatetaan aminohappo tai sen johdannainen, jonka
kaava on (VIII-a), reagoimaan sopivan amiinin (IX) kanssa.

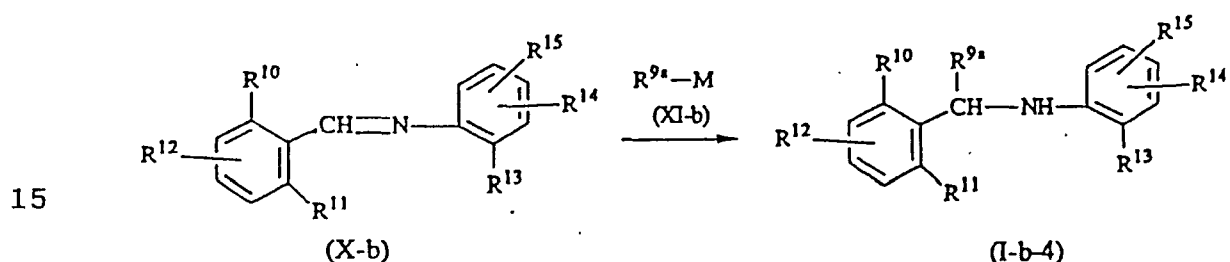


30

g) saatetaan kaavan (X-a) mukainen imiini reagoi-
maan metallo-orgaanisen reagenssin kanssa, jonka kaava on
(XI-a), jolloin saadaan yhdiste, jonka kaava on (I-a-4)



h) saatetaan kaavan (X-b) mukainen imiini reagoi-
maan metallo-orgaanisen reagenssin kanssa, jonka kaava on
10 (XI-b), jolloin saadaan yhdiste, jonka kaava on (I-b-4)



ja valinnaisesti muutetaan kaavan (I) mukaiset yhdisteet
toinen toisikseen seuraamalla funktionaalisen ryhmän muu-
20 tosreaktioita; ja haluttaessa muutetaan kaavan (I) mukai-
set yhdisteet terapeuttisesti vaikuttavaan myrkyttömään
happoadditiosuolamuotoon käsittelemällä hapolla; tai päin-
vastaisesti, muutetaan happoadditiosuolamuoto vapaaksi
emäkseksi emäksellä; ja/tai valmistetaan niiden stereoke-
25 miallisia isomeerimuotoja.

2. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, t u n-
n e t t u siitä, että valmistetaan yhdiste, joka määri-
tellään kaavalla (I-a), jossa R^1 on radikaali $-\text{C}(=\text{x})\text{NR}^{16}\text{R}^{17}$,
jossa X on O tai S, R^{16} ja R^{17} ovat kumpikin toisistaan
30 riippumatta vety tai C_{1-4} -alkyyli; R^2 ja R^3 ovat halogeenejä
ja R^4 on vety tai halogeeni.

3. Patenttivaatimuksen 2 mukainen menetelmä, t u n-
n e t t u siitä, että valmistetaan yhdiste, joka on
 α -[(6-asetyyli-2,3-dihydro-1H-inden-5-yyli)amino]-
35 2,6-diklooribentseeniasetamidi;

2,6-dikloori- α -[(5-kloori-2,3-dihydro-7-bentsofura-
ranyyli)amino]bentseeniasetamidi;

2,6-dikloori- α -[(2,3-dihydro-6-metyyli-3-okso-1H-
inden-4-yyli)amino]bentseeniasetamidi;

5 2,6-dikloori- α -(8-kinolinyyliamino)bentseeniaset-
amidi-1-oksidi;

2,6-dikloori- α -[(2,3-dihydro-3-okso-4-bentsofura-
nyyli)amino]bentseeniasetamidi;

10 niiden farmaseuttisesti hyväksyttävät happoadditio-
suolat ja stereokemialliset isomeerimuodot.

4. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, t u n-
n e t t u siitä, että valmistetaan yhdiste, joka määri-
tellään kaavalla (I-b), jossa R^9 on syklopropyyli tai radi-
kaali $-Alk-R^{19}$, jossa R^{10} ja R^{11} ovat halogeenejä ja R^{12} on
15 vety tai halogeeni.

5. Patenttivaatimuksen 4 mukainen menetelmä, t u n-
n e t t u siitä, että valmistetaan yhdiste, joka joka on

2,6-dikloori- α -metyyli-N-(2-nitrofenyyli)bentseeni-
metanamiini;

20 1-[2-[[1-(2,6-dikloorifenyyli)etyyli]amino]fenyy-
li]etanoni;

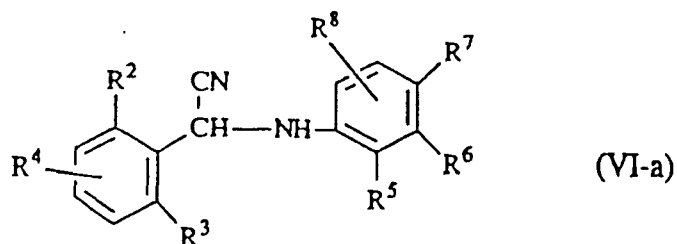
2,6-dikloori- β -[(2-nitrofenyyli)amino]bentseenieta-
noli;

25 1-[2-[[-(2,6-dikloorifenyyli)propyyli]amino]fenyy-
li]etanoni;

1-[2-[[syklopropyyli(2,6-dikloorifenyyli)metyyli]-
amino]fenyyli]etanoni;

niiden farmaseuttisesti hyväksyttävät happoaddi-
tiosuolat ja stereokemialliset isomeerimuodot,

30 6. Yhdiste, jonka kaava on (VI-a)



sen farmaseuttisesti hyväksyttävä happoadditiosuola tai stereokemiallinen isomeerimuoto, jossa

R^2 ja R^3 ovat kumpikin toisistaan riippumatta halogeeni tai metyyli;

5 R^4 on vety, hydroksi, halogeeni, nitro tai trifluorimetyyli;

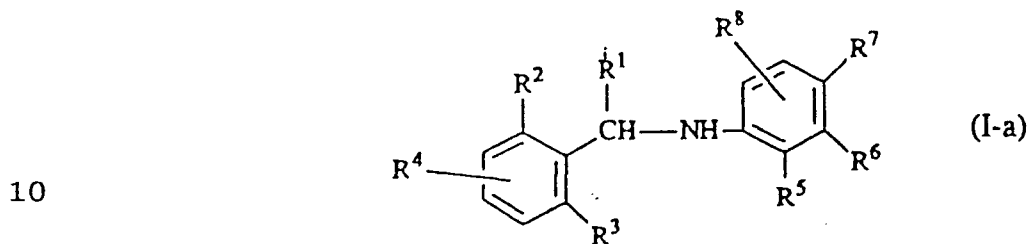
R^8 on vety, C_{1-6} -alkyylioksi, C_{1-6} -alkyyli, halogeeni, nitro, aminokarbonyyli tai radikaali C_{1-6} -alkyyli-(C=Z)-, jossa Z on O, N-OH, N-OCH₃, N-NH₂ tai N-N(CH₃)₂;

10 R^7 on vety, jossa tapauksessa R^5 ja R^6 muodostavat yhdessä kahdenarvoisen radikaalin, jonka kaava on $(CH_2)_m$, jossa m on 3 tai 4, $-(C=O)-O-CH_2-$, $-(C=O)-O-(CH_2)_2-$, $-(C=O)-(CH_2)_2-$, $-(C=O)-(CH_2)_3-$, $-(C=O)-CH_2-O-$, $-(C=O)-CH_2-NH-$, $-(C=O)-(CH_2)_2-O-$, $-O-(CH_2)_2-$, $-O-(CH_2)_3-$, $-N=CH-CH=CH-$,
15 $-(N\rightarrow O)=CH-CH=CH-$ tai $-(C=O)-NH-CH=N-$, jossa yksi tai kaksi vetyatomia voidaan valinnaisesti korvata C_{1-4} -alkyyllillä; tai

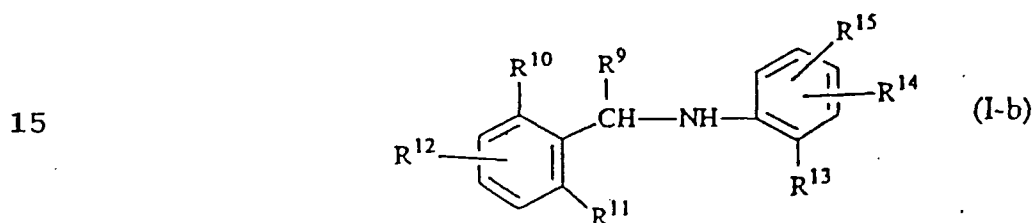
R^6 ja R^7 muodostavat yhdessä kahdenarvoisen radikaalin, jonka kaava on $-(CH_2)_m$, jossa m on 3 tai 4 ja jossa
20 yksi tai kaksi vetyatomia voidaan valinnaisesti korvata C_{1-4} -alkyyllillä, jossa tapauksessa R^5 on vety, C_{1-6} -alkyylioksi, C_{1-6} -alkyyli, halogeeni, nitro, aminokarbonyyli tai radikaali C_{1-6} -alkyyli-(C=Z), jossa Z on kuten edellä määriteltiin.

Patentkrav:

1. Förfarande för framställning av en förening med
5 formeln



eller



ett farmaceutiskt godtagbart syraadditionssalt eller en
20 stereokemiskt isomerisk form därav, vari
R¹ är

- trifluormetyl; metylkarbonyl eller C₃₋₆-cykloal-
kyl; eller

25 - en radikal -C(=X)-NR¹⁶R¹⁷, vari X är O eller S och
R¹⁶ och R¹⁷ envar självständigt är väte eller C₁₋₄-alkyl;
eller

- en radikal -Alk-R¹⁸, vari Alk är C₁₋₄-alkandiyl och
R¹⁸ är väte eller hydroxi;

30 R² och R³ är envar självständigt halogen eller me-
tyl;

R⁴ är väte, hydroxi, halogen, nitro eller trifluor-
metyl;

35 R⁸ är väte, C₁₋₆-alkyloxi, C₁₋₆-alkyl, halogen, nitro,
aminokarbonyl eller radikal C₁₋₆-alkyl-(C=Z)-, vari Z är O,
N-OH, N-OCH₃, N-NH₂ eller N-N(CH₃)₂;

R^7 är väte, i vilket fall R^5 och R^6 tillsammans bildar en bivalent radikal med formeln $(CH_2)_m$, vari m är 3 eller 4, $-(C=O)-O-CH_2-$, $-(C=O)-O-(CH_2)_2-$, $-(C=O)-(CH_2)_2-$, $-(C=O)-(CH_2)_3-$, $-(C=O)-CH_2-O-$, $-(C=O)-CH_2-NH-$, $-(C=O)-(CH_2)_2-O-$, $-O-(CH_2)_2-$, $-O-(CH_2)_3-$, $-N=CH-CH=CH-$, $-(N\rightarrow O)=CH-CH=CH-$ eller $-(C=O)-NH-CH=N-$, vari en eller två väteatomer valfritt kan ersättas med C_{1-4} -alkyl; eller R^6 och R^7 bildar tillsammans en bivalent radikal med formeln $-(CH_2)_m-$, vari m är 3 eller 4 och vari en eller två väteatomer valfritt kan ersättas med C_{1-4} -alkyl, i vilket fall R^5 är väte, C_{1-6} -alkyloxi, C_{1-6} -alkyl, halogen, nitro, aminokarbonyl, eller en radikal C_{1-6} -alkyl- $(C=Z)$, vari Z är såsom definierats;

R^9 är
 - trifluorimetyl, metylkarbonyl eller C_{3-6} -cykloalkyl; eller

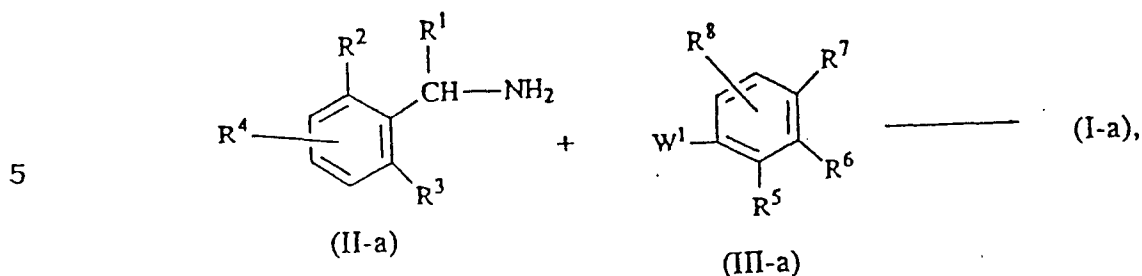
- en radikal $-Alk-R^{19}$, vari Alk är C_{1-4} -alkandiyl; och R^{19} är väte eller hydroxi;

R^{10} och R^{11} är envar självständigt halogen eller metyl;

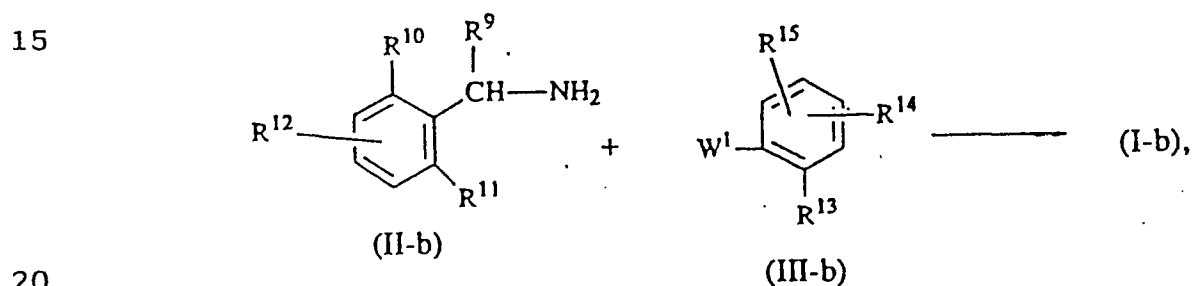
R^{12} är väte, hydroxi, halogen, nitro eller trifluormetyl;

R^{13} är C_{1-6} -alkyloxi, nitro, trifluormetoxi, 2,2,2-trifluoretoxi, (trifluormetyl)karbonyl, aminokarbonyl, (cyklopropyl)karbonyl eller en radikal C_{1-6} -alkyl- $C(=Z)-$ vari Z är såsom ovan definierats; och R^{14} och R^{15} är envar självständigt väte, halogen, C_{1-4} -alkyl, nitro, C_{1-4} -alkyloxi eller trifluormetyl, k ä n n e t e c k n a t av, att man

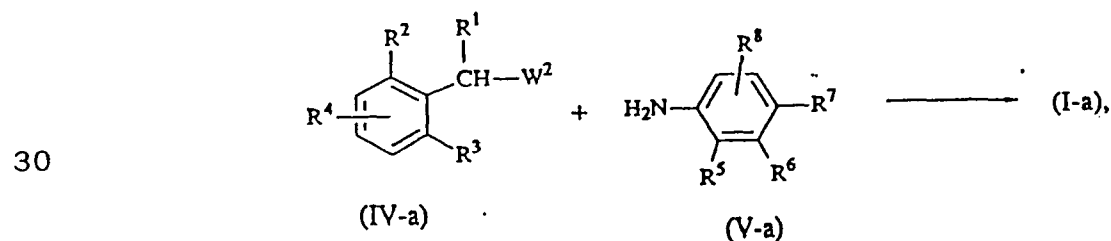
a) omsätter en mellanprodukt med formeln (II-a) med ett lämpligt bicykliskt derivat med formeln (III-a), vari W^1 är en reaktiv avgående grupp, varvid man erhåller föreningar med formeln (I-a)



10 b) omsätter en mellanprodukt med formeln (II-b) med ett lämpligt benserivat (III-b), vari W^1 är en reaktiv avgående grupp, varvid man erhåller föreningar med formeln (I-b)

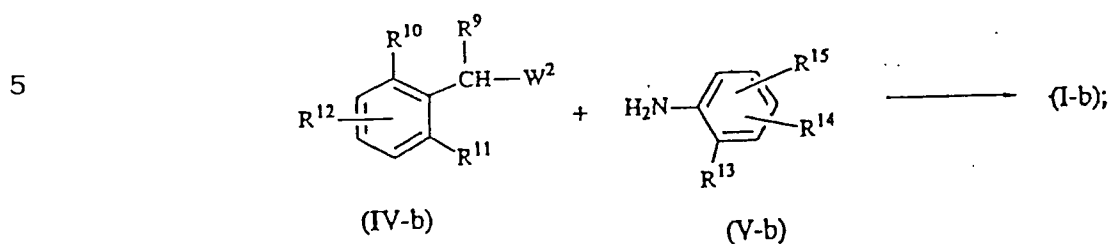


25 c) N-alkylerar ett lämpligt bicykliskt derivat med formeln (V-a) eller ett salt därav, med en alkyleringsreaktant med formeln (IV-a), varvid man erhåller en förening med formeln (I-a)

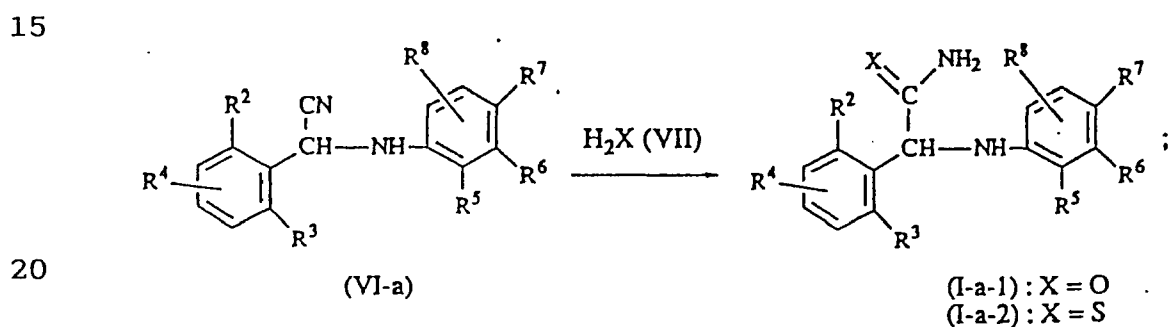


35 d) N-alkylerar ett lämpligt derivat med formeln (V-b) eller ett salt därav, med en alkyleringsreaktant med

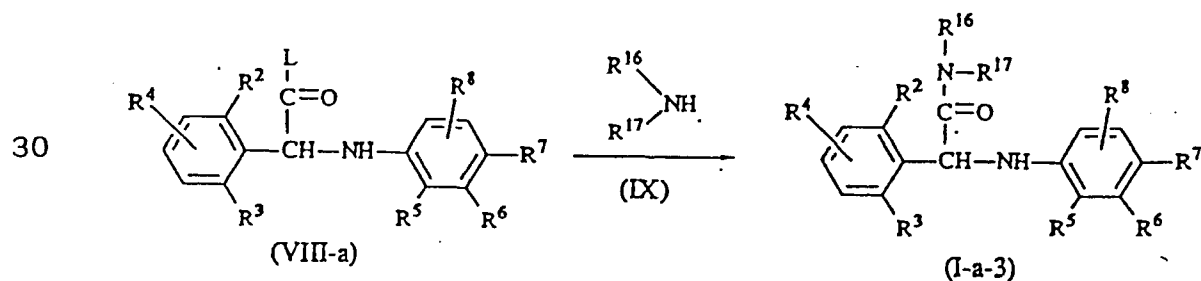
formeln (IV-b), varvid man erhåller en förening med formeln (I-b)



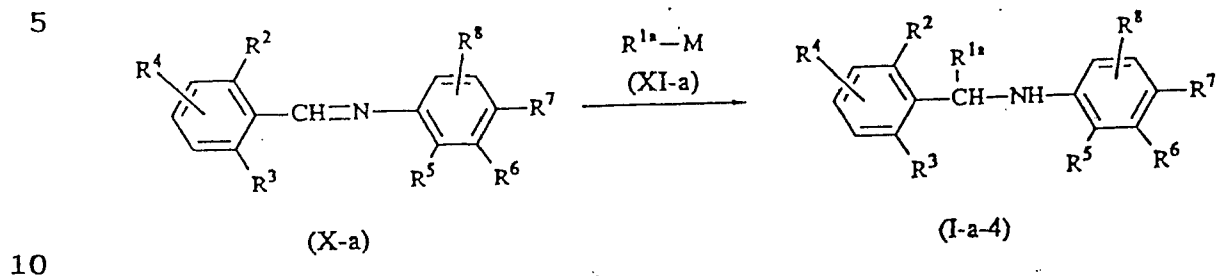
10 e) omsätter en nitril med formeln (VI-a) med en reaktant H_2X (VII), nämligen vatten eller svavelväte, under lämpliga förhållanden, varvid man erhåller föreningar med formeln (I-a-1) eller (I-a-2)



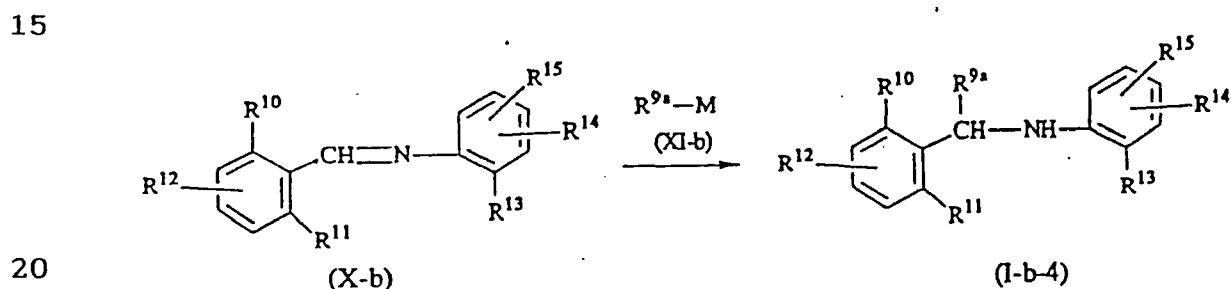
25 f) Omsätter en aminosyra eller ett derivat därav med formeln (VIII-a) med ett lämpligt amin (IX)



g) omsätter ett imin med formeln (X-a) med en organometallisk reaktant med formeln (XI-a), varvid man erhåller en förening med formeln (I-a-4)



h) uppvärmer ett imin med formeln (X-b) med en organometallisk reaktant med formeln (XI-b), varvid man erhåller en förening med formeln (I-b-4)



och, valfritt, omvandlar föreningarna med formeln (I) till en annan efter transformeringsreaktioner av funktionella grupper; och, om önskvärt, omvandlar föreningarna med formeln (I) till en terapeutiskt aktiv giftfri syraadditions-saltform genom behandling med en syra; eller omvänt, omvandlar syraadditionssaltet till en fri bas med alkali; och/eller framställer stereokemiskt isomeriska former därav.

30 2. Förfarande enligt patentkrav 1, k ä n n e -
t e c k n a t av, att man framställer en förening, som
definieras med formeln (I-a), vari R^1 är en radikal $-C(=X)-NR^{16}R^{17}$, vari X är O eller S, R^{16} och R^{17} är envar självständigt väte eller C_{1-4} -alkyl; R^2 och R^3 är halogen; och R^4 är
35 väte eller halogen.

3. Förfarande enligt patentkrav 2, k ä n n e -
t e c k n a t av, att man framställer en förening, som
 α -[(6-asetyl-2,3-dihydro-1H-inden-5-yl)amino]-2,6-
diklorbensenasetamid;

5 2,6-diklor- α -[(5-klor-2,3-dihydro-7-bentsofuranyl)-
amino]bensenasetamid;

2,6-diklor- α -[(2,3-dihydro-6-metyl-3-oxo-1H-inden-
4-yl)amino]bensenasetamid;

10 2,6-diklor- α -(8-kinolinylamino)bensenasetamid-1-
oxidi;

2,6-diklor- α -[(2,3-dihydro-3-oxo-4-bentsofuranyl)-
amino]bensenasetamid; eller

ett farmaceutiskt godtagbart syraadditionssalt eller en
stereokemiskt isomerisk form därav.

15 4. Förfarande enligt patentkrav 1, k ä n n e -
t e c k n a t av, att man framställer en förening, som
definieras med formeln (I-b) och vari R^9 är cyklopropyl
eller en radikal $-Alk-R^{19}$, vari R^{10} och R^{11} är halogen; och
 R^{12} är väte eller halogen.

20 5. Förfarande enligt patentkrav 4, k ä n n e -
t e c k n a t av, att man framställer en förening, som är
2,6-diklor- α -metyl-N-(2-nitrofenyl)bensenmetanamiini;

1-[2-[[1-(2,6-diklorfenyl)etyl]amino]fenyl]etanon;

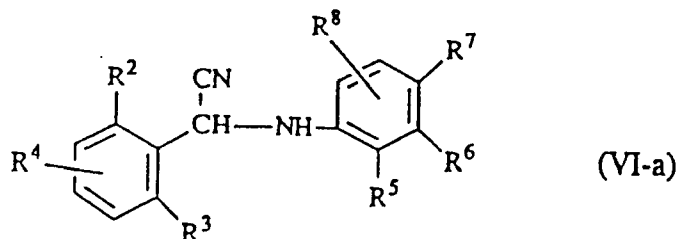
2,6-diklor- β -[(2-nitrofenyl)amino]bensenetanol;

25 1-[2-[-(2,6-diklorfenyl)propyl]amino]fenyl]etanon;

1-[2-[[cyklopropyl(2,6-diklorfenyl)metyl]amino]fenyl]eta-
non; eller ett farmaceutiskt godtagbart syraadditionssalt
eller en stereokemiskt isomerisk form därav.

6. Förening med formeln (VI-a)

30



- ett farmaceutiskt godtagbart syraadditionsalt eller en stereokemiskt isomerisk form därav, vari
- R^2 och R^3 är självständigt halogen eller metyl;
- R^4 är väte, hydroxi, halogen, nitro eller trifluormetyl;
- 5 R^8 är väte, C_{1-6} -alkyloxi, C_{1-6} -alkyl, halogen, nitro, amino-karbonyl, eller en radikal C_{1-6} -alkyl-(C=Z)-, vari Z är O, N-OH, N-OCH₃, N-NH₂ eller N-N(CH₃)₂;
- R^7 är väte, i vilket fall R^5 och R^6 tillsammans bildar en bivalent radikal med formeln $(CH_2)_m$, vari m är 3 eller 4,
- 10 $-(C=O)-O-CH_2-$, $-(C=O)-O-(CH_2)_2-$, $-(C=O)-(CH_2)_2-$, $-(C=O)-(CH_2)_3-$, $-(C=O)-CH_2-O-$, $-(C=O)-CH_2-NH-$, $-(C=O)-(CH_2)_2-O-$, $-O-(CH_2)_2-$, $-O-(CH_2)_3-$, $-N=CH-CH=CH-$, $-(N\rightarrow O)=CH-CH=CH-$ eller $-(C=O)-NH-CH=N-$,
- vari en eller två väteatomer valfritt kan ersättas med C_{1-4} -alkyl; eller R^6 och R^7 bildar tillsammans en bivalent radikal med formeln $-(CH_2)_m-$, vari m är 3 eller 4 och vari en eller två väteatomer valfritt kan ersättas med C_{1-4} -alkyl,
- 15 i vilket fall R^5 är väte, C_{1-6} -alkyloxi, C_{1-6} -alkyl, halogen, nitro, aminokarbonyl eller en radikal C_{1-6} -alkyl (C=Z), vari
- 20 Z är såsom ovan definierats.