

(19)



SUOMI - FINLAND

(FI)

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

(10) **FI 910299 A7**

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

(21) Patentihakemus - Patentansökan - Patent application 910299

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

C07C225/28

C07C229/18

C07C229/42

C07C229/54

C07C229/66

C07C311/37

C07C237/30

C07D213/74

C07D307/14

C07D307/52

(22) Tekemispäivä - Ingivningsdag - Filing date 21.01.1991

(23) Saapumispäivä - Ankomstdag - Reception date 21.01.1991

(41) Tullut julkiseksi - Blivit offentlig - Available to the public 23.07.1991

(43) Julkaisupäivä - Publiceringsdag - Publication date 13.06.2019

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

22.01.1990 JP 12341

(71) Hakija - Sökande - Applicant

**1 •Pfizer Inc.,** 235 East 42nd Street, New York, NY 10017, AMERIKAN YHDYSVALLAT, (US)

(72) Keksijä - Uppfinnare - Inventor

**1 •Ikeda, Takafumi,** Japan, JAPANI, (JP)

**2 •Wakabayashi, Hiroaki,** Japan, JAPANI, (JP)

**3 •Nakane, Masami,** Japan, JAPANI, (JP)

(74) Asiamies - Ombud - Agent

**Kolster Oy Ab,** Salmisaarenaukio 1, 00180 Helsinki

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

**Antiallergisia ja anti-inflammatorisia bentsokinoneita**

**Antiallergiska och antiinflammatoriska benzokinoner**

## Antiallergisia ja anti-inflammatorisia bentsokinoneita

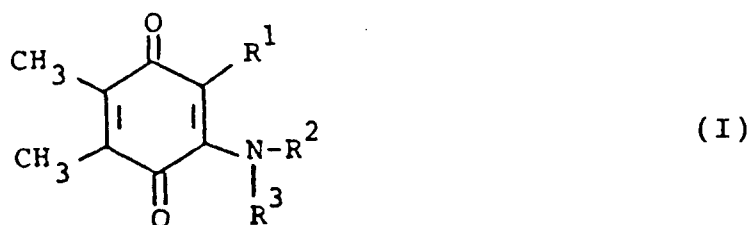
Tämä keksintö koskee uusia bentsokinoniyhdisteitä ja niiden käyttöä. Tämän keksinnön mukaiset uudet yhdisteet ovat sekä sykloksigenaasi (CO) että lipoksigenaasi (LO) entsyymien inhibiittoreita, ja niitä käytetään allergia- ja tulehdustilojen hoidossa ja lievityksessä nisäkkäillä käsittäen ihmiset.

Arakidonihappo tunnetaan useiden endogeenisten metaboliittiryhmien, prostaglandiinien käsittäen prostasykliinit, tromboksaanien ja leukotrieenien biologisena prekursorina. Ensimmäinen vaihe arakidonihapon aineenvaihdunnassa on vapauttaa esteröity arakidonihappo ja sille sukua olevat tyydyttymättömät rasvahapot solukalvon fosfolipideistä fosfolipaasin toiminnan kautta. Vapaat rasvahapot metaboloituvat sitten syklo-oksigenaasilla, jolloin saadaan aikaan prostaglandiineja ja tromboksaaneja, tai lipoksigenaasilla, jolloin muodostuu hydroperoksisirasvahappoja, jotka voidaan muuttaa edelleen leukotrieeneiksi. Prostaglandiinit osoittavat omaavansa monelaisia fysiologisia vaikutuksia niiden rakenteesta riippuen. Esimerkiksi PGE ja PGA estävät vatsahapon erityystä kuten myös laskevat valtimon verenpainetta. Tromboksaani, erityisesti, tromboksaani A<sub>2</sub> on tehokas verisuonia supistava ja verihiutaleita aggretoiva aine. Leukotrieenit ovat anafylaksian hitaasti reagoivien aineiden (SRS-A), jotka ovat kemiallisia välittäjäaineita allergisessa bronkiaalisessa astmassa, biologinen lähde.

Asperiini ja useimmat muut ei-steroidiset anti-inflammatoriset lääkkeet estävät syklo-oksigenaasientsyymiä. Sekä anti-inflammatorinen että analgeettinen aktiivisuus, joka liittyy näihin lääkkeisiin, selittyy näiden syklo-oksigenaasin toiminnan estolla. Erään aineen, AA861 [2,3,5-trimetyyli-6-(12-hydroksi-5,10-syklohdekadiynyli)-1,4-bentsokinonin] lipoksigenaasia estävää aktiivisuutta

on selostettu [katso, Yoshimoto et al., Biochem, et Biophys. 713, 470 - 473 (1982)]. CGS-5391B [(C. E. Hock et al., Prostaglandins, 28, 557 - 571 (1984)] on äskettäin tullut tunnetuksi yhdistyneenä syklo-oksigenaasin ja lipoksigenaasin inhibiittorina. Sitä paitsi PCT hakemusjulkaisussa PCT/JP84/00452 (WO 85/01289) ja JP-patenttijulkaisussa nro 107 958/1988 kuvataan ja vaatimukset kohdistuvat lukuisiin bentsoksatsoloni- ja bentsotiatsolonijohdannaisiin, jotka ovat käyttökelpoisia hoidettaessa tulehdustiloja ja verisuonitukoksia.

Tämän keksinnön mukaiset yhdisteet ovat yhdisteitä, joilla on kaava



tai niiden farmaseuttisesti hyväksyttäviä suoloja, jossa:

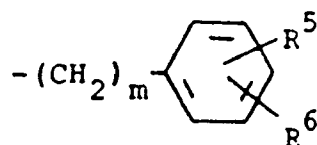
$R^1$  on vety, alkyyli, jossa on 1 - 5 hiiliatomia, sykloalkyyli, jossa on 3 - 7 hiiliatomia, fenyylialkyyli, jossa on 7 - 9 hiiliatomia,  $-COR^4$ , jossa  $R^4$  on alkyyli, jossa on 1 - 5 hiiliatomia, fenyyli, hydroksi, amino, alkoksi, jossa on 1 - 5 hiiliatomia, omega-karboksialkyyli, jossa on 2 - 5 hiiliatomia, omega-alkoksikarbonyylialkyyli, jossa on 3 - 8 hiiliatomia tai  $-CH(OZ)R^8$ , jossa  $R^8$  on vety, alkyyli, jossa on 1 - 3 hiiliatomia, omega-karboksialkyyli, jossa on 2 - 5 hiiliatomia tai omega-alkoksikarbonyyli, jossa on 3 - 8 hiiliatomia ja Z on vety tai metoksietoksimetyyli;

$R^2$  on vety tai fenyyli;

$R^3$  on (a) sykloalkyyli, jossa on 3 - 7 hiiliatomia, (b) sykloalkyylialkyyli, jossa on 5 - 7 hiiliatomia ja,

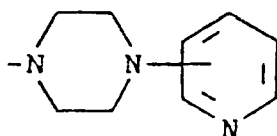
joka valinnaisesti sisältää happi-, rikki- tai typpiä atomin renkaan jäsenenä, (c) kaavan

5



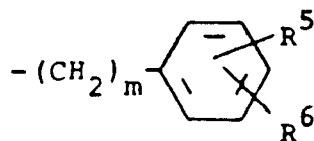
mukainen ryhmä, jossa m on kokonaisluku 0 - 3 ja  $\text{R}^5$  ja  $\text{R}^6$  ovat kumpikin vety, halo, karboksi, karbamoyyli, karboalkoksi, jossa on 2 - 5 hiiliatomia, alkoksikarbonyylimetyyli, jossa on 3 - 5 hiiliatomia tai sulfamoyyli tai (d) substituoitu alkyylili, jossa on kaava  $\text{R}^7$ -alkyyli, jossa mainittu alkyylili sisältää 5 - 12 hiiliatomia ja  $\text{R}^7$  on hydroksi, karboksi, karboalkoksi, jossa on 2 - 4 hiiliatomia, hydroksialkoksi, jossa on 2 - 4 hiiliatomia tai furyyli; ja  $\text{R}^2$  ja  $\text{R}^3$  yhdessä typpiä atomin kanssa, johon ne ovat liittyneet, muodostavat rakenteen, jolla on kaava

20



Edullinen ryhmä yhdisteitä ovat ne, jossa  $\text{R}^1$  ja  $\text{R}^2$  ovat kumpikin vetyjä. Erityisen edullinen yhdiste tässä ryhmässä on yhdiste, jossa  $\text{R}^3$  on kaavan

25

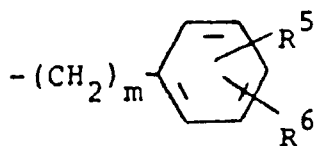


mukainen ryhmä, jossa m on 0 ja  $\text{R}^5$  ja  $\text{R}^6$  ovat kumpikin vetyjä tai jossa  $\text{R}^3$  on 2-furfuryyli.

30

Toinen ryhmän edullisia yhdisteitä ovat ne, jossa  $\text{R}^1$  on  $-\text{COR}^4$  tai  $-\text{CH}(\text{OZ})\text{R}^8$ , jossa  $\text{R}^4$  on alkyylili, jossa on 1 - 5 hiiliatomia,  $\text{R}^8$  on alkyylili, jossa on 1 - 3 hiiliatomia tai vety, Z on vety ja  $\text{R}^2$  on vety. Erityisen edullinen yhdiste tässä ryhmässä on yhdiste, jossa  $\text{R}^1$  on  $-\text{COR}^4$ , jossa  $\text{R}^4$  on metyyli ja  $\text{R}^3$  on kaavan

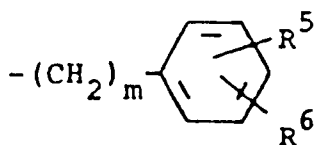
35



5

mukainen ryhmä, jossa  $m$  on 0 ja  $\text{R}^5$  ja  $\text{R}^6$  ovat kumpikin vetyjä ja  $\text{R}^1$  on  $-\text{CH}(\text{OZ})\text{R}^8$ , jossa  $\text{R}^8$  on vety tai metyyli ja  $\text{R}^3$  on kaavan

10

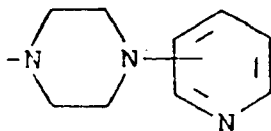


15

mukainen ryhmä, jossa  $m$  on 0 ja  $\text{R}^5$  ja  $\text{R}^6$  ovat kumpikin vetyjä.

Kolmas ryhmä edullisia yhdisteitä ovat ne, jossa  $\text{R}^2$  ja  $\text{R}^3$  muodostavat yhdessä typpiä atomin kanssa, johon ne ovat liittyneet, kaavan

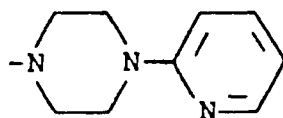
20



25

mukaisen rakenteen. Erityisen edullinen tämän ryhmän yhdiste on yhdiste, jossa  $\text{R}^1$  on vety ja  $\text{R}^2$  ja  $\text{R}^3$  muodostavat yhdessä typpiä atomin kanssa, johon ne ovat liittyneet, rakenteen, jolla on kaava

30



Tämä keksintö sisältää menetelmän hoitaa allergiaa tai tulehdusta ihmisillä, jotka tarvitsevat tällaista hoitoa, mikä käsittää sen, että antiallergisesti tai anti-

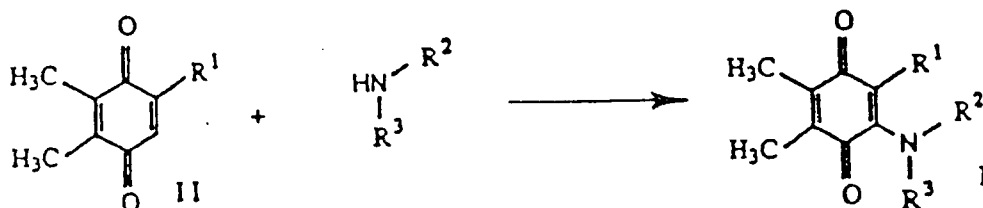
inflammatorisesti tehokas määrä kaavan I mukaista yhdistettä annostellaan mainituille ihmisille.

Tämä keksintö sisältää myös ihmisille annosteltavan farmaseuttisen koostumuksen, joka käsittää kaavan I mukaisen yhdisteen ja farmaseuttisesti hyväksyttävän kantajan tai laimentimen.

Termi "halo" sisältää fluorin, kloorin, bromin ja jodin.

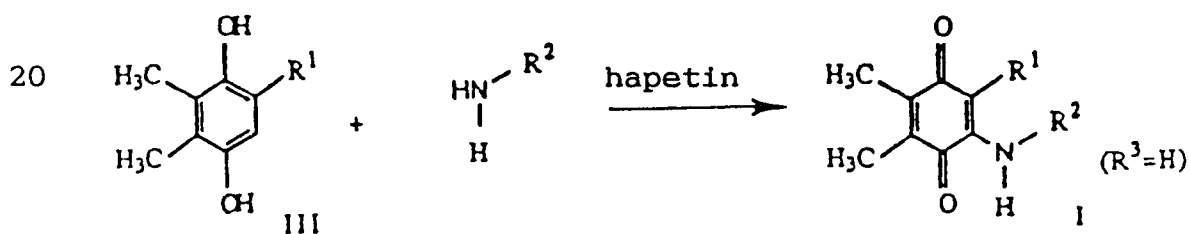
Kaavan I mukaisten yhdisteiden farmaseuttisesti hyväksyttävät suolat ovat muodostuneet hapoista, jotka muodostavat myrkyttömiä happo-additiosuoloja, esimerkiksi, hydrokloridi, hydrobromidi, sulfaatti tai bisulfaatti, fosfaatti, asetaatti, sitraatti, fumaraatti, glukonaatti, laktaatti, maleaatti, sukkinaatti, tartraatti, metaanisulfonaatti, bentseenisulfonaatti, tolueenisulfonaatti ja formaatti suoloja. Orgaanisten ja epäorgaanisten emästen suoloja on mahdollista muodostaa silloin, kun  $R^1$  tai  $R^2$  sisältävät karboksiryhmän. Näihin sisältyvät sellaiset orgaaniset emäkset kuten trietyyliamiini, etanoliamiini ja trietanoliamiini, ja sellaiset epäorgaaniset emäkset kuten alkalimetallihydroksidit tai maa-alkalimetallihydroksidit. On edullista, että kaikki nämä suolat ovat farmaseuttisesti hyväksyttäviä.

Kaavan I mukaiset yhdisteet voidaan valmistaa luku-  
kuisilla eri reiteillä. Eräässä suoritusmuodossa yhdisteet valmistetaan 2-substituoidusta tai 2-substituoimattomasta 5,6-dimetyyli-*bentso*sokinonista (II) ja substituoidusta amiinista seuraavan reaktion mukaan:



Yllä olevassa kaaviossa  $R^1$ ,  $R^2$  ja  $R^3$  ovat kuten aikaisemmin on määritetty. Amiinin substituentit  $R^2$  ja  $R^3$  ovat edullisesti vety, alkyyli tai aralkyyli ryhmä. Reaktio suoritetaan edullisesti ympäristön lämpötilassa hapettimen läsnäollessa. Hapetin voi olla bentsokinoni (II) itsessään. Korkeampia lämpötiloja voidaan käyttää ilman erityistä haittaa. Sopivia liuottimia, jotka eivät reagoi reagoivien aineiden ja/tai tuotteiden kanssa ovat, esimerkiksi metanoli, etanoli, dikloorimetaani ja kloroformi. Kun käytetään edullista lämpötilaa, reaktio on oleellisesti kulunut loppuun muutamassa tunnissa. Lopussa tuote (I) voidaan erottaa ja/tai puhdistaa tavanomaisesti, esim. uudelleenkiteyttämällä tai kromatografisesti.

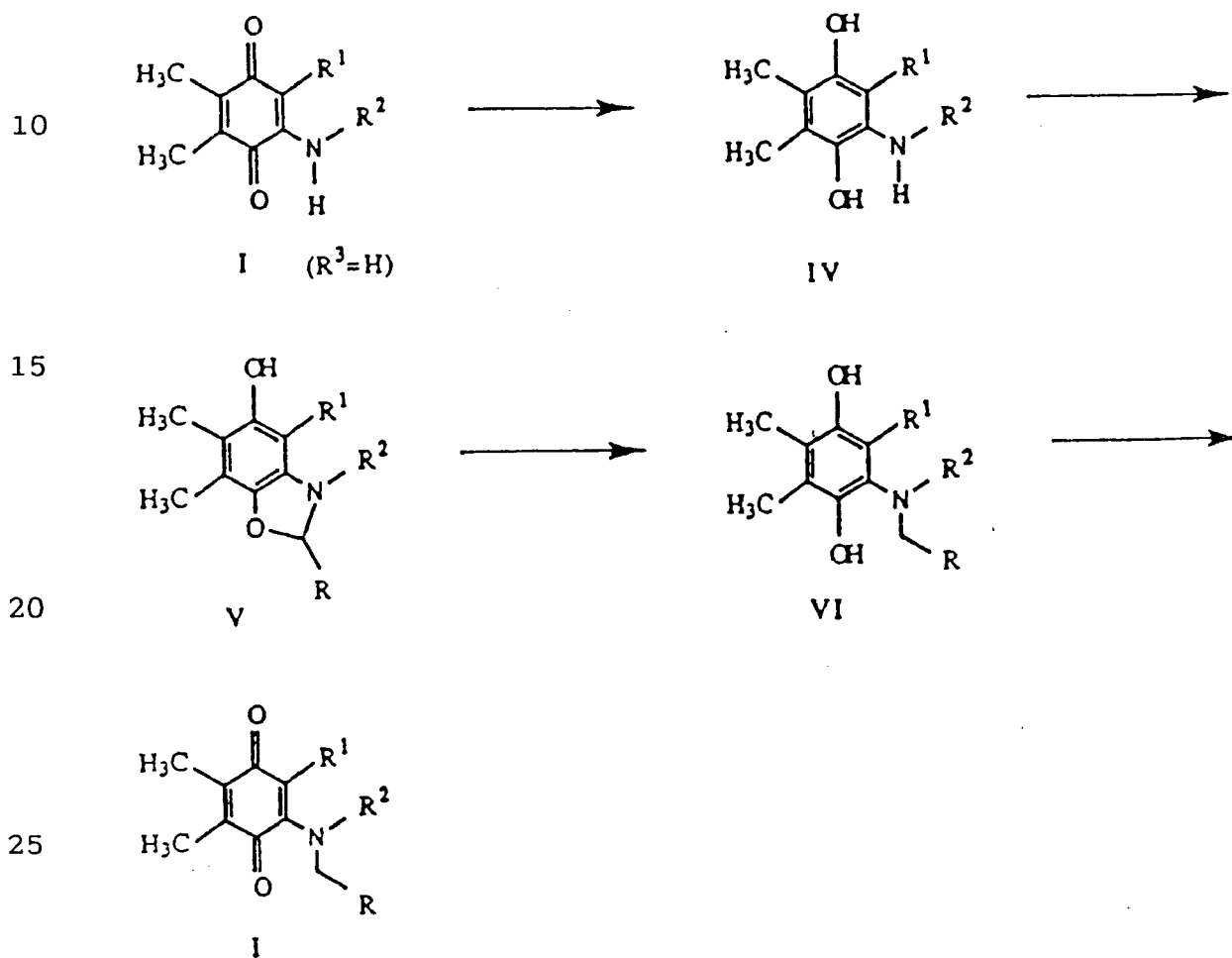
Toisessa suoritusmuodossa kaavan (I) mukaiset yhdisteet valmistetaan seuraavan reaktion mukaan käyttämällä 2-substituoitua tai substituoimatonta 5,6-dimetyylihydrokinonia (III) ja substituoitua amiinia:



Yllä olevassa kaaviossa  $R^1$  ja  $R^2$  ovat kuten aikaisemmin on määritetty. Amiinin substituentti  $R^2$  on edullisesti aryyli ryhmä. Reaktio suoritetaan edullisesti ympäristön lämpötilassa hapettimen läsnäollessa. Hapetin on edullisesti natriumjodaatti, vaikka natriumperjodaattia, natriumkloraattia tai mangaanidioksidia voidaan myös käyttää. Sopiva liuotin, jotka eivät reagoi reagoivien aineiden ja/tai tuotteiden kanssa on, esimerkiksi vesipitoinen metanoli. Reaktio vaatii yleensä aikaa useista tunneista useisiin päiviin, kun käytetään edullista lämpötilaa. Kaavan (I) mukainen tuote eristetään standardimenetelmin ja

puhdistetaan tavanomaisin keinoin, kuten uudelleenkiteyttämällä tai kromatografisesti.

Toisessa suoritussuorituksessa kaavan (I) mukaiset yhdisteet ( $R^1$  on alkyylili, aryylialkyyli tai  $R^7$  alkyylili) valmistetaan myös kaavan (I) mukaisista yhdisteistä ( $R^3$  on vety) seuraavan menetelmän mukaan:



Amiinisubstituenteista  $R^2$  on edullisesti aryyli ja  $RCH_2$  on aralkyyli tai  $R^7$  alkyylili. Yllä olevassa kaavassa  $R^1$ ,  $R^2$  ja  $R^7$  ovat kuten aikaisemmin on määritetty. Ensimmäinen vaihe sisältää yhdisteiden (I) ( $R^3=H$ ) ryhmän käsittelyn pelkistimellä. Edullinen pelkistin on natriumhydrosulfiitti, vaikka katalyyttistä hydrausta, kuten palladium-hiili-katalyytin läsnäollessa, voidaan myös käyttää. Reaktio suori-

taan edullisesti ympäristön lämpötilassa. Sopivia liuottimia, jotka eivät reagoi reagoivien aineiden ja/tai tuotteiden kanssa ovat, esimerkiksi, dietyylieetteri/vesi tai etyyliasetaatti/vesi. Reaktio vaatii yleensä aikaa useita tunteja, kun käytetään edullista lämpötilaa. Lopussa tuote (IV) voidaan erottaa ja/tai puhdistaa tavanomaisesti, esim. uudelleenkiteyttämällä. On tarkoituksenmukaisempaa altistaa tuote toisen vaiheen reaktio-olosuhteille kuin eristää tuote.

10 Toinen vaihe sisältää aldehydillä dehydratoivan reaktion hapon läsnäollessa. Happo voi olla joko proottinen tai ei-proottinen, kuten p-tolueenisulfonihappo, kamferisulfonihappo tai borotrifluoridieteraatti. Reaktiolle edullinen lämpötila on 0 - 110 °C:seen. Tuotteen (V) puhdistus voidaan suorittaa tavanomaisin keinoin, kuten uudelleenkiteyttämällä tai kromatografisesti. Kolmas vaihe sisältää C-N sidoksen pelkistyksen reaktiolla sopivan vetylähteen kanssa. Esimerkiksi yhdiste (V) voidaan pelkistää käyttämällä metallihydridejä. Tässä pelkistyksessä käytettäviin sopiviin hydrideihin kuuluvat natriumborohydridi, natriumsyanoborohydridi tai litiumsyanooborohydridi. Tämä reaktio suoritetaan ympäristön lämpötilassa, hydridiylimäärällä esim. etikkahapossa. Reaktiolle edullinen lämpötila on 15 - 50 °C:seen. Pelkistys on tavallisesti kulu-

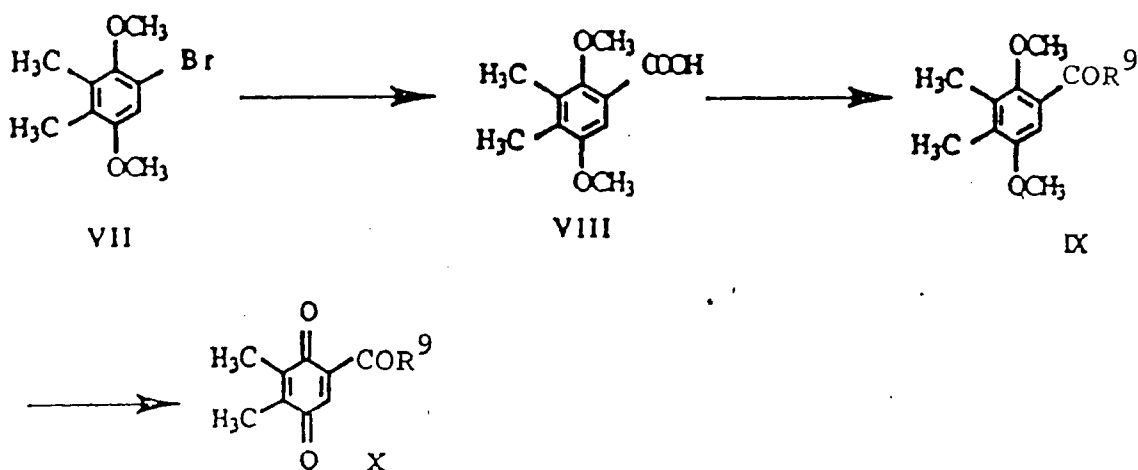
25 nut loppuun tunnissa. Lopussa tuote (VI) voidaan erottaa ja/tai puhdistaa tavanomaisesti, esim. uudelleenkiteyttämällä. On tarkoituksenmukaisempaa altistaa tämä tuote neljännen vaiheen reaktio-olosuhteille kuin eristää se. Neljäs vaihe sisältää hydrokinoni(VI)osan hapetuksen sopival-

30 la hapettimella. Esimerkiksi yhdiste (VI) voidaan hapettaa rautakloridilla, mangaanidioksidilla, natriumperjodaatilla tai natriumjodaatilla. Reaktio suoritetaan edullisesti ympäristön lämpötilassa. Sopivia liuottimia, jotka eivät reagoi reagoivien aineiden ja/tai tuotteiden kanssa ovat, esimerkiksi vesi ja/tai metanoli. Kaavan (I) mukainen tuo-

35

te eristetään standardi-menetelmin ja se puhdistetaan tavanomaisin keinoin, kuten uudelleenkiteyttämällä tai kromatografisesti.

Lähtöaineen (II) ( $R^1=H$ ) tai (III) ( $R^1=COCH_3$ ) ovat joko tunnettuja yhdisteitä tai ne voidaan valmistaa menetelmillä, joita on kuvattu tekniikan tason viitejulkaisuissa, katso esim. Etsuro Kurosawa, Bull. Chem. Soc. of Japan, 34, 300 (1961). Toiset lähtöaineet voidaan valmistaa seuraavalla menetelmällä.



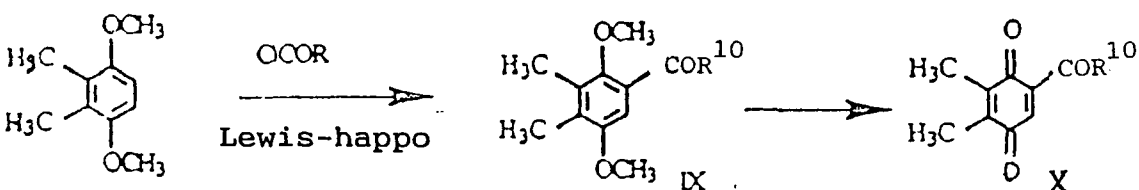
Yllä olevassa kaaviossa  $COR^9$  vastaa aikaisemmin määriteltä  $R^1$ :stä tai se voi olla funktionaalinen ryhmä, joka voidaan muuttaa  $R^1$ :ksi. Ensimmäinen vaihe sisältää yhdisteiden (VII) ryhmän käsittelyn metaloivalla aineella, jota seuraa käsittely hiilidioksidilla. Edullisia metalointiaineita ovat alkyyllilitium tai -magnesium. Sopivia liuottimia, jotka eivät reagoi reagoivien aineiden ja/tai tuotteiden kanssa ovat, esimerkiksi dietyylieetteri, tetrahydrofuraani ja alemmat hiilivedyt. Lopussa tuote (VIII) voidaan eristää ja/tai puhdistaa tavanomaisesti, esim. uudelleenkiteyttämällä. Toinen vaihe sisältää amidoimisen esteröinnin. Nämä reaktio-olosuhteet voidaan johtaa standardimenetelmin, esimerkiksi viitejulkaisusta "Comprehensive Organic Chemistry" Sir Deric Barton, F.R.S ja W. David

Ollins, F.R.S. Eds., Pergamon press, 1979, vol. 2, ss, 869 ja 957.

Kolmas vaihe sisältää yhdisteiden (IX) ryhmän käsittelyn hapettimella. Edullinen hapetin on esimerkiksi seriumammoniumnitraatti. Hapetus on tavallisesti kulunut loppuun muutamassa sekunnissa ympäristön lämpötilassa. Kaavan (X) mukainen tuote eristetään standardi-menetelmin ja se puhdistetaan tavanomaisin keinoin, kuten uudelleen-

kiteyttämällä tai kromatografisesti.

Lähtöaine voidaan valmistaa myös seuraavan reaktio-



Yllä olevassa kaaviossa COR<sup>10</sup> vastaa aikaisemmin määritettyä R<sup>1</sup>:stä tai se voi olla funktionaalinen ryhmä, joka voidaan muuttaa R<sup>1</sup>:ksi. Tässä erityisessä reaktiossa hyväksyttäviä Lewis-happokatalyyttejä tai liuottimia on kuvattu tekniikan tason kirjallisuudessa, kuten julkaisussa "Organic Chemistry", Jerry March, Ed., John Wiley & Sons, Inc., 1985, ss, 484. Asyloitua tuotetta (IX) voidaan käsitellä hapettimella. Edullinen hapetin on, esimerkiksi, seriumammoniumnitraatti. Hapetus on tavallisesti kulunut loppuun muutamassa sekunnissa ympäristön lämpötilassa. Kaavan (X) mukainen tuote eristetään standardi-menetelmin ja se puhdistetaan tavanomaisin keinoin, kuten uudelleen-

kiteyttämällä tai kromatografisesti.

Uusien kaavan (I) mukaisten yhdisteiden farmaseut-

tisesti hyväksyttävät suolat ovat helposti valmistettavis-

sa saattamalla mainittu yhdiste kosketuksiin stökiometri-

sen määrän kanssa sopivaa mineraali- tai orgaanista happoa

tai emästä joko vesipitoisessa liuottimessa tai sopivassa

orgaanisessa liuottimessa. Suola saadaan sitten saostamalla tai haihduttamalla liuotin. Erityisen edullinen suola aikaisemmin lueteltujen suolojen joukosta on hydrokloriditai natriumsuola.

5           Kaavan (I) mukaiset yhdisteet omaavat syklo-oksigenaasin toimintaa kuten myös lipoksigenaasin toimintaa estävän aktiivisuuden. Tämä aktiivisuus on osoitettu soluviljelmäkokeella, jossa käytetään rotan vatsakalvon ontelossa olevia soluja, ja joka määrittää mainittujen yhdisteiden vaikutuksen arakidonihapon aineenvaihduntaan.

10           Kaavan (I) mukaisten yhdisteiden kyky estää molempia entsyymejä tekee niistä käyttökelpoisia säätelemään oireita, jotka aiheutuvat endogeenisistä metaboliiteista, jotka saavat alkunsa arakidonihaposta nisäkäskehossa.

15           Yhdisteet ovat sentähden arvokkaita sellaisten sairaustilojen estossa ja hoidossa, joissa mainitun arakidonihappometaboliitin kasaantuminen on sairauden aiheuttava tekijä, esim. allergisessa bronkiaalisessa astmassa, ihosairauksissa, nivelreumassa, luu-niveltulehduksessa ja verisuonitukosten muodostumisessa.

20           Koska tavanomaiset ei-steroidiset tulehdusaineet, kuten asperiini, ainoastaan estävät syklo-oksigenaasin, ne estävät tulehdustilat kuten niillä on myös tapana aiheuttaa haitallinen gastrointestinaalinen reaktio entsyymi-inhibiition avulla. Tämän keksinnön mukaiset yhdisteet ovat

25           kuitenkin gastrointestinaalisesti soluja suojelevia, sen lisäksi, että ne omaavat anti-allergeenisia ja anti-inflammatorisia aktiivisuuksia. Täten niillä on vähemmän haittavaikutuksia ja ne ovat arvokkaita käytettäviksi turvallisina lääkkeinä.

30           Kun kaavan (I) mukaista yhdistettä tai sen farmaseuttisesti hyväksyttävää suolaa käytetään joko anti-allergeenisena aineena tai anti-inflammatorisena aineena, se voidaan annostella ihmiskohteeseen joko yksinään, tai

35           edullisesti yhdessä farmaseuttisesti hyväksyttävien kan-

tajien tai laimentimien kanssa farmaseuttisessa koostumuksessa pysyvän farmaseuttisen käytännön mukaisesti. Yhdiste voidaan annostella käyttämällä erilaisia tavanomaisia annosteluteitä, käsittäen oraalisen, parentaalisen ja inhalation kautta annostelun. Kun yhdisteet annostellaan oraalisesti annosalue on 0,1 - 1,0 mg/kg hoidettavan kohteen ruumiinpainoa kohti päivässä yhtenä tai jaettuina annoksina. Haluttaessa parentaalista annostelua tehokas annos on 0,1 - 1,0 mg/kg hoidettavan kohteen ruumiinpainoa kohti päivässä. Joissain tapauksissa on tarpeellista käyttää näistä rajoista poikkeavia annoksia, sillä annos vaihtelee ilman muuta yksittäisen potilaan iän, painon ja vasteen mukaan, kuten myös potilaan oireiden vakavuuden ja tietyn annosteltavan yhdisteen tehon mukaan.

Oraalisessa annostelussa kaavan (I) mukaiset yhdisteet voidaan annostella esimerkiksi tabletteina, jauheina, pastilleina, siirappeina tai kapseleina, tai vesipitoisina liuoksina tai suspensioina. Oraalisesti käytettäviin tabletteihin tavallisesti käytettyihin kantajiin kuuluvat laktoosi ja maissitärkkelys ja voiteluaineita, kuten magnesiumstearaattia, lisätään niihin tavallisesti. Kapseleissa hyödyllisiä laimentimia ovat laktoosi ja kuivattu maissitärkkelys. Milloin oraaliseen käyttöön tarvitaan vesipitoisia suspensioita, aktiivinen aineosa yhdistetään emulgoivilla ja suspendoivilla aineilla. Haluttaessa voidaan lisätä tiettyjä makeutus- ja/tai aromiaineita. Intramuskulaariseen, intraperitonaaliseen, subkutaaniseen ja intravenöösiin käyttöön valmistetaan tavallisesti aktiivisen aineosan steriilejä liuoksia ja liuoksien pH täytyy olla sopivasti säädetty ja puskuroitu.

Esillä olevaa keksintöä kuvataan seuraavilla esimerkeillä. Tulee kuitenkin ymmärtää, että esimerkit ovat ainoastaan kuvaavia ja, että keksintö ei rajoitu näiden esimerkkien tiettyihin yksityiskohtiin. Protonin ydinmagneettisen resonanssin spektri (NMR) määritettiin taajuus-

della 70 MHz liuoksille deuterokloroformissa ( $\text{CDCl}_3$ ), ellei toisin mainita ja piikkien asemat ilmaistaan miljoonasosina (ppm) tetrametyylisilaanista alaspäin. Piikkien muoto ilmaistaan seuraavasti: s, singletti; d, dupletti; t, tripletti; q, kvartetti; m, mulkiplletti; b, leveä.

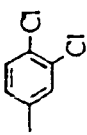
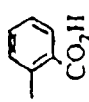
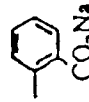
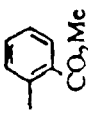
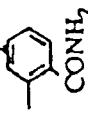
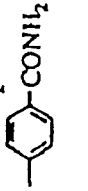
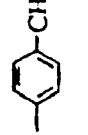
#### Esimerkki 1

##### 2-anilino-5,6-dimetyyli-1,4-bentsokinoni

2,3-dimetyylihydrokinonin (13,8 g, 0,1 mol) ja aniliinin (18,6 g, 0,2 mol) sekoitettuun liuokseen metanolissa (600 ml) lisättiin natriumjodaattia (59,4 g, 0,3 mol) vedessä (600 ml) huoneen lämpötilassa. Seosta sekoitettiin 17 tuntia. Seos väkevöitiin (poistettiin 600 ml liuotinta) ja uutettiin kloroformilla (700 ml x 3). Yhdistetyt orgaaniset kerrokset kuivattiin ja väkevöitiin tumman purppuran punaiseksi öljyksi. Öljyn annettiin seistä yön yli. Jäännös jähmettyi ja se suspendoitiin heksaaniin. Muodostuneet määrät sakat kerättiin imusuodatuksella ja sakat suspendoitiin di-isopropyylietteriin. Sakka kerättiin imusuodatuksella. Kiinteä aine pestiin di-isopropyylietterillä, jolloin saatiin tumman ruskea kiinteä aine (11,7 g). Tämä (1,05 g) liuotettiin metanoliin (40 ml) ja liuokseen lisättiin aktiivihieletä (290 mg). Seosta sekoitettiin 50 °C:ssa 10 minuuttia ja se suodatettiin celiitin läpi. Jäännös pestiin metanolilla (10 l). Yhdistetyt suodokset väkevöitiin tyhjöissä. Uudelleenkiteyttämällä metanolista saatiin otsikon mukaisen yhdisteen punaisenruskeita hiutalemaisista kiteistä (500 mg, 47,6 %). Niitä kuivattiin 50 °C:ssa kolme tuntia, jolloin saatiin tuote, sp. 115,0 - 115,7 °C/dec. Emäliuoksesta saatiin myös toinen saanto (350 mg, 33 %).

$^1\text{H-NMR}$  (270 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,42 - 7,33 (3H, m; ph-H x 2+NH), 7,22 - 7,12 (3H, m, ph-H), 6,15 (1H, s, H-3), 2,06 - 2,03 (6H, m,  $\text{CH}_3$  x 2) IR (KBr)  $\nu$  3300, 1670, 1645.

Seuraavat yhdisteet valmistettiin samalla tavalla.

| Esim.          | R <sup>1</sup>    | R <sup>2</sup> | R <sup>3</sup>                                                                                                             | Sp.               | IR(KBr, cm <sup>-1</sup> )           | <sup>1</sup> H NMR(270MHz, CDCl <sub>3</sub> , δ)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
|----------------|-------------------|----------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------|--------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 2              | H                 | H              |                                         | 199- 200 °C       | 1670, 1640, 1620<br>1600, 1590       | 7,44 (d, 1H, J=9Hz), 7,32 (d, 1H, J=3Hz)<br>7,05 (dd, 1H, J=3, 9Hz), 6,13 (s, 1H)<br>2,07(m, 6H)<br>13,6 (br s, 1H), 10,6 (s, 1H)<br>8,02 (dd, 1H, J=1, 8Hz), 7,57-7,68 (m, 2H)<br>7,17 (ddd, 1H, 1, 6, 8Hz), 6,32 (s, 1H)<br>1,99 (br s, 6H)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
| 3 <sup>a</sup> | H                 | H              | <br>CO <sub>2</sub> H                   | 210- 215 °C       | 1690, 1670, 1640<br>1620, 1600, 1580 | 13,5 (s, 1H), 7,97 (br d, 1H, J=7Hz)<br>7,29-7,38 (m, 2H)<br>6,95 (ddd, 1H, J=2, 5, 8Hz)<br>6,24 (s, 1H), 1,97 (br s, 6H)<br>8,08 (br s, 1H), 7,50-7,58 (m, 2H)<br>7,10 (ddd, 1H, J=3,5,8 Hz), 6,43 (s, 1H)<br>3,96 (s, 3H), 2,07 (br s, 6H)<br>10,43 (br s, 1H), 7,46-7,61 (m, 3H)<br>7,11 (ddd, 1H, J=2, 6, 8 Hz), 6,34 (s, 1H)<br>5,90 (br s, 2H), 2,06 (s, 6H)<br>9,01 (br s, 1H), 7,90 (br s, 1H)<br>7,88 (d, 2H, J=9 Hz), 7,40 (d, 2H, J=9 Hz)<br>7,25 (br s, 1H), 6,05 (s, 1H)<br>1,99 (br s, 3H), 1,97 (br s, 3H)<br>7,30 (d, 2H, J=8,4 Hz), 7,16 (d, 2H, J=8,4 Hz)<br>6,13 (s, 1H), 3,71 (s, 3H)<br>3,69 (s, 2H), 2,06 (br s, 6H)<br>12,97 (br s, 1H), 7,22-7,41 (m, 3H)<br>7,06 (d, 2H, J=6,8 Hz), 2,63 (s, 3H)<br>2,10 (br s, 3H), 1,96 (br s, 3H) |
| 4 <sup>a</sup> | H                 | H              | <br>CO <sub>2</sub> Na                  | >300 °C           | 3500(br), 1670<br>1650, 1610, 1590   |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
| 5              | H                 | H              | <br>CO <sub>2</sub> Me                  | 167- 170 °C       | 1700, 1680, 1610<br>1600, 1580       |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
| 6              | H                 | H              | <br>CONH <sub>2</sub>                   | 200 °C (dec)      | 3400, 3200, 1660<br>1650, 1610, 1580 |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
| 7 <sup>a</sup> | H                 | H              | <br>CONH <sub>2</sub>                   | 211- 215 °C (dec) | 3440, 3320, 3200<br>1660, 1640, 1600 |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
| 8              | H                 | H              | <br>CH <sub>2</sub> CO <sub>2</sub> Me | 101,1-101,6 °C    | 1660, 1642, 1610.                    |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
| 9              | COCH <sub>3</sub> | H              |                                       | 115,4-116,3 °C    | 1675, 1625, 1605                     |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
| 10             | COPh              | H              |                                       | 143,3-143,5 °C    | 3340, 1665, 1642                     |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |

a) Näytteen <sup>1</sup>H-NMR-spektri määritettiin DMSO-d<sub>6</sub>:ssa.

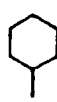
**Esimerkki 11****Bentsyyliamino-5,6-dimetyyli-1,4-bentsokinoni**

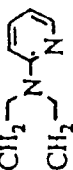
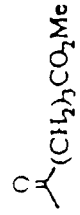
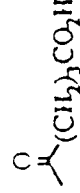
Liuokseen, joka sisälsi 2,3-dimetyyli-1,4-bentsokinonia (2,72 g, 20 mmol) metanolissa (50 ml) lisättiin  
5 bentsyyliamiinia (2,14 g, 12 mmol) huoneen lämpötilassa. Yhden tunnin sekoittamisen jälkeen poistettiin liuotin ja jäännös puhdistettiin silikageelipylväskromatografisesti (250 g, eluoitu heksaani/etyyliasetaatilla). Etyyliasetaatista ja di-isopropyylieetteristä uudelleenkiteyttämisen  
10 jälkeen saatiin otsikon yhdistettä kastanjanvärisinä neulasina (0,82 g, 34 %) sp. 110 - 111 °C.

$^1\text{H-NMR}$  (270 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,36 - 7,26 (5H, m; Ph-H x 5), 5,93 (1H, br s; NH), 5,48 (1H, s; H-3), 4,28 (2H, d,  $J = 5,9$  Hz,  $\text{CH}_2$ ), 2,03 (3H, br s,  $\text{CH}_3$ ), 2,00 (3H, br s,  $\text{CH}_3$ ).  
15

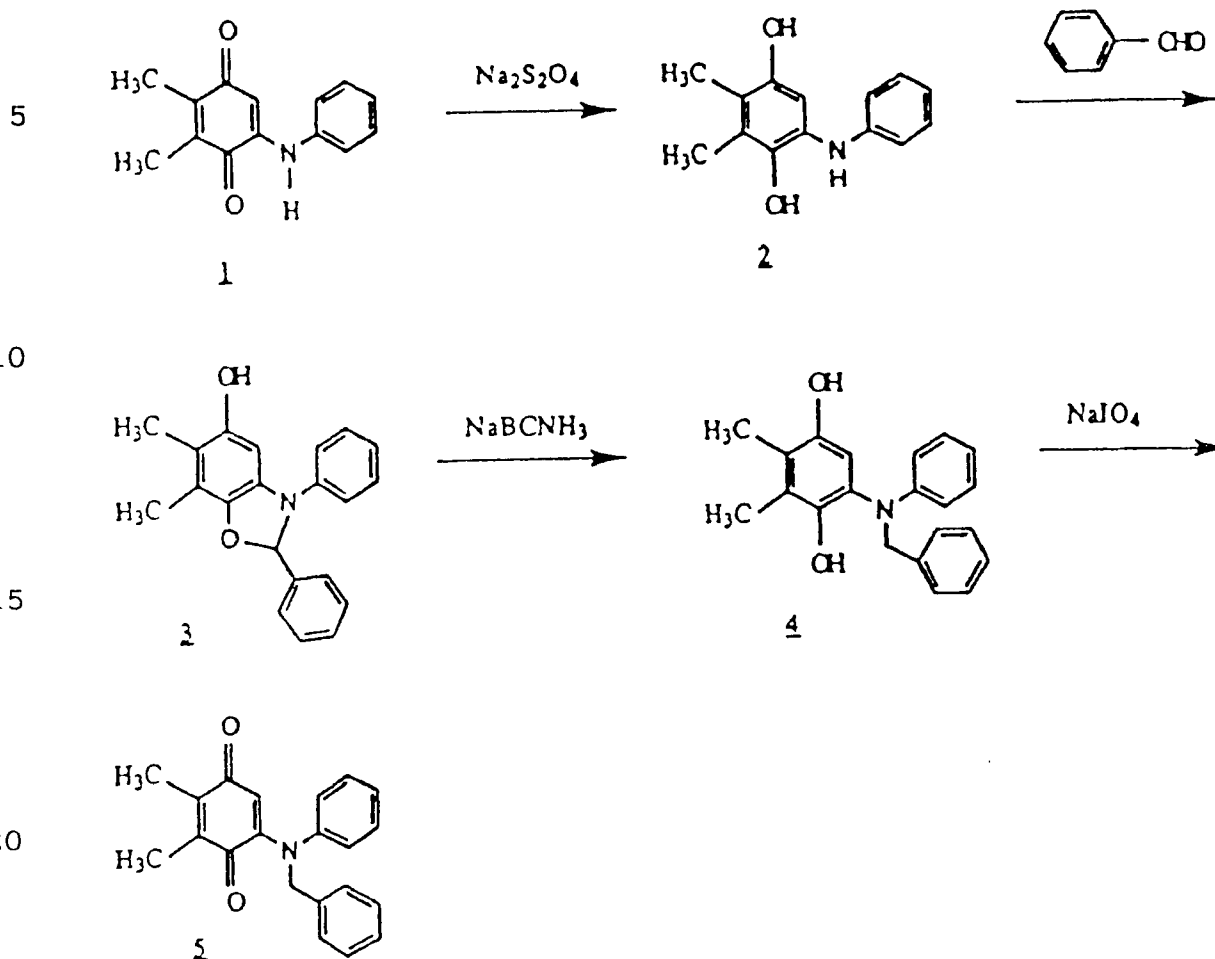
IR (KBr)  $\nu$  3300, 1670, 1650.

Seuraavat yhdisteet valmistettiin samalla tavalla.

| Esim. | R <sup>1</sup> | R <sup>2</sup> | R <sup>3</sup>                                                                        | Sp.           | IR(KBr, cm <sup>-1</sup> )           | <sup>1</sup> H NMR(270MHz, CDCl <sub>3</sub> , δ)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
|-------|----------------|----------------|---------------------------------------------------------------------------------------|---------------|--------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 12    | H              | H              |    | 147- 148 °C   | 3380, 1660, 1640<br>1600             | 7,38 (dd, 1H, J= 1, 2 Hz)<br>6,34 (dd, 1H, J= 2, 3 Hz)<br>6,28 (dd, 1H, J= 1, 3 Hz), 5,86 (br s, 1H)<br>5,55 (s, 1H), 4,26 (d, 2H, J=6 Hz)<br>2,03 (br s, 3H), 1,99 (br s, 3H)<br>5,54 (br s, 1H), 5,44 (s, 1H)<br>3,15 (m, 1H), 2,04 (br d, 3H, J=1 Hz)<br>1,98 (br d, 3H, J=1 Hz), 1,98-2,04 (m, 2H)<br>1,50-1,74 (m, 3H), 1,21-1,38 (m, 5H)<br>5,89 (br s, 1H), 5,45 (s, 1H)<br>4,10 (ddd, 1H, J=4, 7, 14 Hz)<br>3,74-3,94 (m, 2H)<br>3,22 (ddd, 1H, J=4, 6, 14 Hz)<br>3,07 (ddd, 1H, J=6, 7, 14 Hz)<br>2,04 (br s, 3H), 1,98 (br s, 3H)<br>1,88-2,10 (m, 2H), 1,50-1,64 (m, 2H)<br>5,61 (br s, 1H), 5,42 (s, 1H)<br>3,65 (t, 2H, J=6 Hz), 3,08 (q, 2H, J=6 Hz)<br>2,04 (br s, 3H), 1,98 (br s, 3H)<br>1,38-1,72 (m, 8H)<br>5,91 (br s, 1H), 5,45 (s, 1H)<br>3,68-3,80 (m, 4H), 3,58-3,62 (m, 2H)<br>3,28 (q, 2H, J= 6 Hz), 2,04 (br s, 3H)<br>1,99 (br s, 3H), 1,87 (t, 1H, J= 6Hz)<br>5,60 (br s, 1H), 5,43 (s, 1H)<br>3,10 (q, 2H, J=7 Hz), 2,38 (t, 2H, J=7Hz)<br>2,04 (br s, 3H), 1,98 (br s, 3H)<br>1,61-1,74 (m, 4H), 1,40-1,49 (m, 2H)<br>5,56 (br s, 1H), 5,42 (s, 1H), 3,68 (s, 3H)<br>3,08 (q, 2H, J=7 Hz), 2,33 (t, 2H, J=7 Hz)<br>2,04 (br s, 3H), 1,98 (br s, 3H)<br>1,56-1,72 (m, 4H), 1,36-1,50 (m, 2H)<br>7,24-7,39 (m, 5H), 5,73 (br s, 1H)<br>4,63 (d, 2H, J=6 Hz), 2,05 (s, 3H)<br>2,03 (br s, 3H), 1,98 (br s, 3H) |
| 13    | H              | H              |    | 112- 113 °C   | 3380, 2950, 2860<br>1660, 1640, 1600 |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
| 14    | H              | H              |    | 92- 94 °C     | 1670, 1640, 1600<br>1520             |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
| 15    | H              | H              | (CH <sub>2</sub> ) <sub>6</sub> -OH                                                   | 68- 71°C      | 3400, 2950, 2870<br>1660, 1640, 1600 |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
| 16    | H              | H              |   | 82,0- 83,5 °C | 3380, 2930, 2870<br>1660, 1640, 1600 |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
| 17    | H              | H              | (CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub> -CO <sub>2</sub> H                                    | 98- 99 °C     | 3400, 3280, 1740<br>1680, 1640, 1600 |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
| 18    | H              | H              | (CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub> -CO <sub>2</sub> Me                                   | 70- 72 °C     | 3250, 2950, 1740<br>1660, 1640, 1600 |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
| 19    | Me             | H              |  | 103- 104 °C   | 3380, 1640, 1580<br>1510             |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |

| Esim. | R <sup>1</sup>                                                                      | R <sup>2</sup>  | R <sup>3</sup>                                                                      | Sp.               | IR(KBr, cm <sup>-1</sup> )     | <sup>1</sup> H NMR(270MHz, CDCl <sub>3</sub> , δ)                                                                                                        |
|-------|-------------------------------------------------------------------------------------|-----------------|-------------------------------------------------------------------------------------|-------------------|--------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 20    | H                                                                                   | CH <sub>2</sub> |  | 108.0-109.9 °C    | 3350, 1742, 1650<br>1610       | 8.42 (br d, 1H, J=4 Hz)<br>7.52 (ddd, 1H, J=9.1, 7.3, 2.2 Hz)<br>6.62-6.69 (m, 2H), 5.76 (s, 1H)<br>3.68-3.73 (m, 2H), 3.57-3.52 (m, 2H)<br>2.01 (s, 6H) |
| 21    | CO <sub>2</sub> Me                                                                  | H               |  | 134- 136 °C       | 3270, 1720, 1590<br>1510       | 7.88 (br s, 1H), 7.09-7.40 (m, 5H)<br>3.21 (s, 3H), 2.10 (br d, 3H)<br>2.07 (br d, 3H)                                                                   |
| 22    | CO <sub>2</sub> NH <sub>2</sub>                                                     | H               |  | 188- 200 °C       | 3300(br), 1670<br>1570(br)     | 13.40 (br s, 1H), 9.42 (br s, 1H)<br>7.21-7.09 (m, 5H), 5.54 (br s, 1H)<br>2.08 (br s, 3H), 1.94 (br s, 3H)                                              |
| 23    |  | H               |  | 104- 104.5 °C     | 1750, 1660, 1600<br>1590       | 7.03-7.40 (m, 6H), 3.67 (s, 3H)<br>3.07 (t, 2H, J=7 Hz), 2.38 (t, 2H, J=7 Hz)<br>2.08 (br s, 3H), 1.96 (br s, 3H)<br>1.95 (quin, 2H, J=7 Hz)             |
| 24    |  | H               |  | 157- 159 °C       | 1720, 1670, 1600<br>1580, 1300 | 12.56 (br s, 1H), 7.24-7.40 (m, 3H)<br>7.03-7.08 (m, 2H), 3.10 (t, 2H, J= 7 Hz)<br>2.43 (t, 2H, J= 7 Hz), 2.08 (br s, 3H)                                |
| 25    | CH <sub>2</sub> OH                                                                  | H               | Me                                                                                  | 131- 133 °C (dec) | 3460, 3360, 1590<br>1530       | 1.96 (br s, 3H), 1.93 (quin, 2H, J=7 Hz)<br>4.63 (d, 2H, J=7 Hz), 3.25 (d, 3H, J=6 Hz)<br>2.28 (t, 1H, J=7 Hz), 2.05 (br d, 3H)<br>1.99 (br s, 3H)       |

## Esimerkki 26



2-anilino-5,6-dimetyyli-bentsokinonin (1) (2,24 g, 0,01 mol) sekoitettuun liuokseen dietyylieetterissä (100 ml) lisättiin natriumhydrosulfaatin (6,96 g, 0,04 mol) vesi (20 ml) liuos. Seosta sekoitettiin voimakkaasti 2,5 tuntia typpi-ilmakehässä. Orgaaninen kerros pestiin kyllästetyllä suolaliuoksella ja se kuivattiin magnesiumsulfaatilla. Liuos väkevöitiin, jolloin saatiin tumman purppuran värisen öljy (2). Seokseen lisättiin bentseeniä (32 ml), bentsaldehydiä (1,1 ml, 10,8 mmol) ja katalyyttinen määrä kamferisulfonihappoa. Seosta sekoitettiin 2 tuntia palautusjäähdyttären typpi-ilmakehässä. Seos pestiin natriumbikarbonaattiliuoksella ja sen jälkeen kyllästetyl-

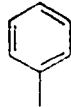
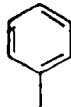
lä suolaliuoksella. Liuos kuivattiin ja väkevöitiin, jolloin saatiin punaisenruskea amorfinen kiinteä aine. Tämä uudelleenkiteytettiin etanolista, jolloin saatiin vaalean purppuran värinen kiinteä aine (3) (1,7 g, 76 %:n saanto).

5 Sp. 148,5 - 149,0 °C.

<sup>1</sup>H-NMR (270 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,52 - 7,57 (m, 2H), 7,35 - 7,42 (m, 3H), 7,20 - 7,28 (m, 2H), 7,07 (br d, 2H, J = 7,7 Hz), 6,97 (br t, 1H, J = 7,6 Hz), 6,71 (s, 2H), 6,55 (s, 1H), 4,33 (s, 1H, OH), 2,11 (s, 3H), 2,10 (s, 3H). IR (KBr) ν 1600, 1513.

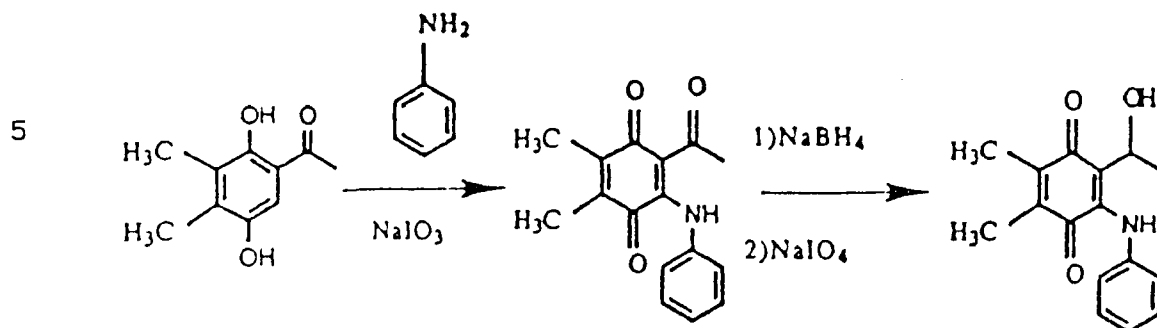
Asetaalin (3) (1 g, 3 mmol) sekoitettuun liuokseen etikkahapossa (4 ml) lisättiin natriumsyanoborohydridiä (300 mg, 4,7 mmol) huoneen lämpötilassa. Seosta sekoitettiin 20 minuuttia ja sitten se uutettiin eetterillä. Uute pestiin kyllästetyllä suolaliuoksella ja se kuivattiin magnesiumsulfaatilla. Liuos väkevöitiin tyhjässä, jolloin saatiin vaalean punaisenruskea öljy (4) (1 g). Tämä hydrokinoni liuotettiin metanoliin (10 ml), ja sitten liuokseen lisättiin natriumjodaattia (1 g, 5 mmol) vedessä (10 ml). Seosta sekoitettiin 2 tuntia. Tähän seokseen lisättiin natriumperjodaattia (600 mg, 2,8 mmol) hapetuksen loppuun saattamiseksi. Seosta sekoitettiin 1 minuuttia ja sitten seos laimennettiin vedellä (50 ml) ja etyyliasetaatilla (100 ml). Erotettu orgaaninen kerros pestiin kyllästetyllä suolaliuoksella ja kuivattiin magnesiumsulfaatilla. Liuos väkevöitiin tyhjässä, jolloin saatiin punaisenruskea öljy (noin 500 mg). Öljy puhdistettiin silikageelipylväskromatografisesti eluoimalla heksaani/etyyliasetaatilla (20/1 - 15/1), jota seurasi uudelleenkiteytys heksaani/di-isopropyylieetteristä, jolloin saatiin punaisenruskea jauhe (100 mg, 12 %:n saanto). Sp. 119,4 - 119,8 °C.

<sup>1</sup>H-NMR (270 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,37 - 7,15 (8H, m, 7,08 (2H, br, d, J = 7,6 Hz), 5,83 (1H, s), 4,94 (2H, s), 1,98 (3H, br, s), 1,92 (3H, br, s). IR (KBr) ν 1672, 1649, 1629.

| Esim.           | R <sup>1</sup> | R <sup>2</sup>                                                                      | R <sup>3</sup>                                      | Sp.         | IR(KBr. cm <sup>-1</sup> ) | <sup>1</sup> H NMR(270MHz, CDCl <sub>3</sub> , δ)                                                                                                                                                                         |
|-----------------|----------------|-------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------|-------------|----------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 27              | H              |  | (CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub> -CO <sub>2</sub> H  | 95.8-96.2°C | 3450, 1730, 1678<br>1650   | 7,58 (t, 2H, J=7,9 Hz), 7,23 (t, 1H, J=7,9 Hz)<br>7,03 (d, 2H, J=7,9 Hz), 5,74 (s, 1H, H-3)<br>3,65 (t, 2H, J=7,5 Hz), 2,33 (t, 2H, J=7,3 Hz)<br>2,00 (br s, 3H), 1,91 (br s, 3H)<br>1,55-1,72 (m, 4H), 1,29-1,43 (m, 2H) |
| 28 <sup>b</sup> | H              |  | (CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub> -CO <sub>2</sub> Me | öljy        | 1742, 1670, 1647<br>1618   | 7,36 (t, 2H, J= 7,8 Hz), 7,23 (t, 1H, J=7,8 Hz)<br>7,05 (d, 2H, J= 7,8 Hz) 3,65 (s, 3H)<br>3,65 (t, 2H, J= 7,8 Hz)<br>2,28 (t, 2H, J= 7,6 Hz), 2,00 (br s, 3H)                                                            |

b) Tämän näytteen IR-spektri määritettiin puhtaasta liuoksesta.

## Esimerkki 29



2-asetyyli-5,6-dimetyylihydrokinonin (1,8 g, 10 mmol) sekoitettuun liuokseen metanoli-vedessä (1:2, 396 ml) lisättiin aniliiniä (2,48 g, 26,6 mmol) metanolissa (33 ml). Seoksesta muodostui pääasiassa keltainen kirkas liuos. Seokseen lisättiin natriumjodaattia kuumassa vedessä (67 ml) ja sitä sekoitettiin 24 tuntia. Muodostunut sakka kerättiin imusuodatuksella ja uutettiin etyyliasetaatilla ja vedellä. Suodos väkevöitiin aina 300 ml:ksi ja sitten se uutettiin etyyliasetaatilla (200 ml x 2). Uute pestiin kyllästetyllä suolaliuoksella. Yhdistetyt uutteet kuivatettiin magnesiumsulfaatilla ja ne väkevöitiin. Haluttu fraktio saatiin puhdistamalla väkevöidyt uutteet silikageelikromatografisesti eluoimalla heksaani-etyyliasetaatilla (20:1 - 10:1). Tämä väkevöitiin tyhjössä, jolloin saatiin ruskean punaisenruskea jauhe (2,8 g). Tämä kiteytettiin uudelleen etanolista, jolloin saatiin ruskean-punaisenruskeita neulasia (74,3 %). Sp. 115,4 - 116,3 °C.

20

<sup>1</sup>H-NMR (270 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 12,97 (br s, 1H), 7,22 - 7,41 (m, 3H); 7,06 (d, 2H, J = 6,8 Hz), 2,63 (s, 3H), 2,10 (br s, 3H), 1,96 (br s, 3H).

30

IR (KBr) ν 1675, 1625, 1605.

3-asetyyli-2-anilino-5,6-dimetyyli-1,4-bentsokinonin (700 mg, 2,6 mmol) sekoitettuun liuokseen tetrahydrofuraani-vedessä (5:4, 12,5 ml) lisättiin natriumborohydridiä (197 mg, 5,2 mmol) huoneen lämpötilassa. Seosta sekoi-

35

- tettiin huoneen lämpötilassa 10 minuuttia. Seokseen lisät-  
 tiin 1N:sta suolahappoa (1 ml) ja etyyliasetaatia (50 ml)  
 ja seota sekoitettiin 10 minuuttia. Orgaaninen kerros pes-  
 tiin natriumbikarbonaattiliuoksella ja kyllästetyllä suo-  
 5 laliuoksella. Liuos kuivattiin magnesiumsulfaatilla ja  
 väkevöitiin tyhjössä, jolloin saatiin vaalean punainen  
 öljy. Tämä tuote liuotettiin metanoliin (7 ml). Liuokseen  
 lisättiin natriumperjodaattia vedessä huoneen lämpötilas-  
 sa. Seosta sekoitettiin 5 minuuttia ja sitten se uutettiin  
 10 etyyliasetaatilla (50 ml) ja pestiin kyllästetyllä suola-  
 liuoksella (10 ml x 4). Liuos kuivattiin magnesiumsulfaa-  
 tilla ja väkevöitiin tyhjössä, jolloin saatiin tumman pu-  
 nainen öljy. Tämä asetettiin silika-geelipylvääseen, jota  
 eluoitiin etyyliasetaatteheksaanilla (1:3,5). Haluttu pu-  
 15 nainen fraktio kiteytettiin heksaani-di-isopropyylieette-  
 ristä, jolloin saatiin otsikon mukainen yhdiste punaisena  
 jauheena (380 mg, 54 %:n saanto). Sp. 101,2 - 1,016 °C.
- <sup>1</sup>H-NMR (270 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,07 - 7,41 (m, 6H),  
 4,40 - 4,53 (m, 1H), 3,77 (d, 1H, J = 11 Hz), 2,05 (s,  
 20 3H), 2,04 (s, 3H), 1,29 (d, 3H, J = 6,6 Hz).

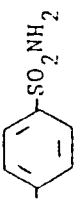
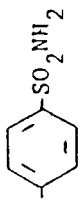
IR v 3500, 3200, 1600.

Seuraavat yhdisteet valmistettiin samalla tavalla.

|                 |                                                                                             |                     |                                                                                                       |                    |                                                        |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
|-----------------|---------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------|--------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Esim.<br>30     | R <sup>1</sup><br>CH <sub>2</sub> OH                                                        | R <sup>2</sup><br>H | R <sup>3</sup><br> | Sp.<br>103- 105 °C | IR(KBr, cm <sup>-1</sup> )<br>3550, 3350, 1640<br>1590 | <sup>1</sup> H NMR(270MHz, CDCl <sub>3</sub> , δ)<br>7,07-7,42 (m, 6H), 4,13 (d, 2H, J=7 Hz)<br>2,73 (t, 1H, J=7 Hz), 2,08 (br s, 3H)<br>2,06 (br s, 3H)<br>7,70 (br s, 1H), 7,28 (br t, 2H, J=7,4 Hz)<br>7,08 (br t, 1H, J=7,4 Hz)<br>6,90 (br d, 2H, J=7,4 Hz)<br>5,15 (q, 1H, J=7,0 Hz)<br>4,71 (dd, 2H, J=9,2, 6,6 Hz)<br>3,55-3,77 (m, 2H), 3,48-3,54 (m, 2H)<br>3,36 (s, 3H), 2,03 (s, 3H)<br>1,97 (s, 3H), 1,40 (d, 3H, J=7,0 Hz)<br>7,26-7,41 (m, 3H), 7,12-7,26 (m, 3H)<br>4,24 (dt, 1H, J=5, 11 Hz)<br>3,76 (d, 1H, J=11 Hz), 3,62 (s, 3H)<br>2,13 (t, 2H, J=7 Hz), 2,04 (s, 6H)<br>1,72-1,82 (m, 1H), 1,48-1,62 (m, 2H)<br>1,22-1,38 (m, 1H) |
| 31 <sup>b</sup> | OMEM<br> | H                   |                    | öljy               | 3300, 1668, 1650<br>1600                               |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
| 32 <sup>b</sup> | OH<br>   | H                   |                    | öljy               | 3320, 1730, 1650<br>1590                               |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
| 33              | OH<br>   | H                   |                    | 141- 143 °C (dec)  | 1700, 1660, 1580<br>1510                               | 7,12 (m, 6H), 4,23 (br s, 1H)<br>3,82 (br s, 1H), 2,16 (t, 2H, J=7 Hz)<br>2,04 (s, 6H), 1,75-1,85 (m, 2H)<br>1,48-1,63 (m, 2H), 1,23-1,36 (m, 2H)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |

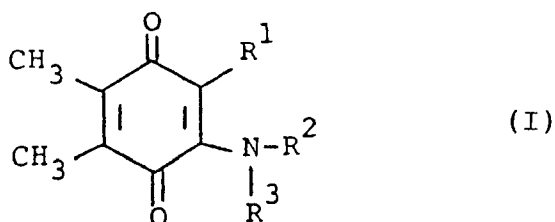
b) Tämän näytteen IR-spektri määritettiin puhtaasta liuoksesta.



| <u>Esim.</u> | <u>R<sup>1</sup></u>                                                                | <u>R<sup>2</sup></u> | <u>R<sup>3</sup></u>                                                                | <u>Sp<sub>n</sub>, °C</u> | <u>IR(KBr, cm<sup>-1</sup>)</u>                | <u><sup>1</sup>H NMR (270 MHz, DMSO, delta)</u>                                                                                |
|--------------|-------------------------------------------------------------------------------------|----------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------|------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 34           | H                                                                                   | H                    |  | 224-225                   | 3370, 3300, 1660,<br>1640, 1610, 1590,<br>1530 | 9.10(br, s, 1H), 7.80 (d, 2H, J=9Hz),<br>7.51(d, 2H, J=9Hz), 7.30(br, s, 2H),<br>6.09(s, 1H), 1.99(s, 3H), 1.97<br>(s, 3H)     |
| 35           |  | H                    |  | 203-204                   | 3390, 3270, 1673,<br>1603, 1583, 1553          | 10.84(br, s, 1H), 7.72 (d, 2H,<br>J=9Hz), 7.35(br, s, 2H), 7.28<br>(d, 2H, J=9Hz), 2.29 (s, 3H),<br>2.00 (s, 3H), 1.96 (s, 3H) |

## Patenttivaatimukset

1. Menetelmä terapeutisesti aktiivisten bentsoki-  
nonijohdannaisten valmistamiseksi, joilla on kaava (I)



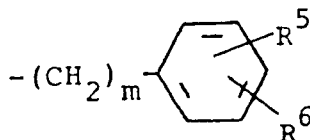
ja niiden farmaseuttisesti hyväksyttävien happo-additio-  
suolojen valmistamiseksi, jossa kaavassa

15  $R^1$  on vety, alkyyli, jossa on 1 - 5 hiiliatomia, sykloalkyyli, jossa on 3 - 7 hiiliatomia, fenyylialkyyli, jossa on 7 - 9 hiiliatomia,  $-COR^4$ , jossa  $R^4$  on alkyyli, jossa on 1 - 5 hiiliatomia, fenyyli, hydroksi, amino, alkoksi, jossa on 1 - 5 hiiliatomia, omega-karboksialkyyli, jossa on 2 - 5 hiiliatomia, omega-alkoksikarbonyylialkyyli, jossa on 3 - 8 hiiliatomia tai  $-CH(OZ)R^6$ , jossa  $R^6$  on

20 vety, alkyyli, jossa on 1 - 3 hiiliatomia, omega-karboksialkyyli, jossa on 2 - 5 hiiliatomia, tai omega-alkoksikarbonyyli, jossa on 3 - 8 hiiliatomia ja Z on vety tai metoksietoksimetyyli;

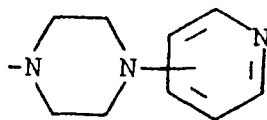
25  $R^2$  on vety tai fenyyli;

$R^3$  on (a) sykloalkyyli, jossa on 3 - 7 hiiliatomia, (b) sykloalkyylialkyyli, jossa on 5 - 7 hiiliatomia ja joka mahdollisesti sisältää happi-, rikki- tai typpiämin renkaan jäsenenä, (c)

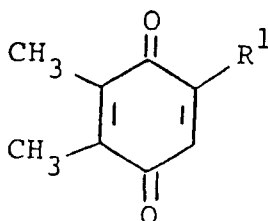


35 mukainen ryhmä, jossa m on kokonaisluku 0 - 3 ja  $R^5$  ja  $R^6$

ovat kumpikin vety, halogeeni, karboksi, karbamoyyli, karboalkoksi, jossa on 2 - 5 hiiliatomia, alkoksikarbonyyli-metyyli, jossa on 3 - 5 hiiliatomia, tai sulfamoyyli tai  
 5 (d) substituoitu alkyyl, jolla on kaava  $R^7$ -alkyyli, jossa mainittu alkyyl sisältää 5 - 12 hiiliatomia ja  $R^7$  on hydroksi, karboksi, karboalkoksi, jossa on 2 - 4 hiiliatomia, hydroksialkoksi, jossa on 2 - 4 hiiliatomia, tai furyyli; tai  $R^2$  ja  $R^3$  yhdessä typpi-atomin kanssa, johon ne ovat  
 10 liittyneet, muodostavat rakenteen, jolla on kaava



15 t u n n e t t u siitä, että  
 A) yhdiste, jolla on kaava



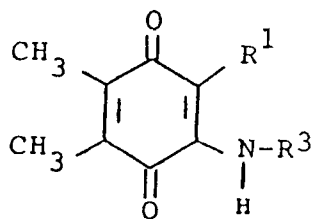
(II)

25 saatetaan reagoimaan yhdisteen kanssa, jolla on kaava



30 jossa  $R^1$ ,  $R^2$  ja  $R^3$  ovat edellä on määritellyt, hapettimen läsnäollessa reaktioinertissä liuottimessa huoneen lämpötilassa, kunnes reaktio on olennaisesti kulunut loppuun, tai

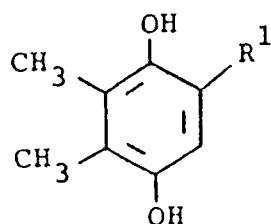
35 B) kaavan (I) mukaisen yhdisteen valmistamiseksi, joilla on kaava



5

jossa  $R^1$  on edellä määriteltä ja  $R^3$  on fenyyli, saatetaan yhdiste, jolla on kaava

10



15

reagoimaan yhdisteen kanssa, jolla on kaava



20 jossa  $R^1$  on edellä määriteltä ja  $R^3$  on fenyyli, hapettimen läsnäollessa reaktio-inertissä liuottimessa huoneen lämpötilassa, kunnes reaktio on olennaisesti kulunut loppuun, tai

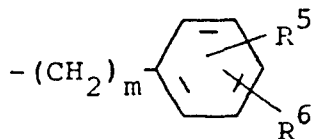
25

C) kaavan (I) mukaisen yhdisteen valmistamiseksi,

jossa

$R^3$  on  $RCH_2$ , jossa  $RCH_2$  on ryhmä, jolla on kaava

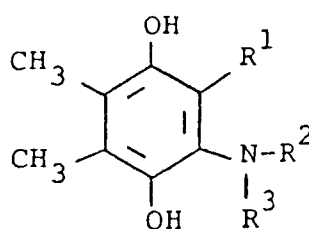
30



35 jossa  $m$  on kokonaisluku 0 - 3 ja  $R^5$  ja  $R^6$  ovat kumpikin vety, halogeeni, karboksi, karbamoyyli, karboalkoksi, jossa on 2 - 5 hiiliatomia, alkoksiakrbonyylimetyyli, jossa

ona 3 - 5 hiiliatomia, tai sulfamoyyli tai substituoitu  
alkyyli, jolla on kaava  $R^7$ -alkyyli, jossa mainittu alkyyli  
sisältää 5 - 12 hiiliatomia ja  $R^7$  on hydroksi, karboksi,  
karboalkoksi, jossa on 2 - 4 hiiliatomia, hydroksialkok-  
5 si, jossa on 2 - 4 hiiliatomia, tai furyyli, saatetaan  
yhdiste, jolla on kaava

10



jossa  $R^1$ ,  $R^2$  ja  $R^3$  ovat edellä määritellyt, reagoimaan ha-  
15 pettimen kanssa reaktio-inertissä liuottimessa huoneen  
lämpötilassa, kunnes reaktio on olennaisesti kulunut lop-  
puun.

2. Patenttivaatimuksen 1 kohdan A mukainen menetel-  
mä, t u n n e t t u siitä, että hapetin on ylimäärä  
20 bentsokinonilähtöainetta, jolla on kaava II.

3. Patenttivaatimuksen 1 kohdan B mukainen menetel-  
mä, t u n n e t t u siitä, että hapetin on natriumjodaat-  
ti, natriumperjodaatti, natriumkloraatti tai mangaanidi-  
oksidi.

25 4. Patenttivaatimuksen 1 kohdan C mukainen menetel-  
mä, t u n n e t t u siitä, että hapetin on rautakloridi,  
mangaanidioksidi, natriumperjodaatti tai natriumjodaatti.

**PATENTTI-JA REKISTERIHALLITUS**  
**PATENTTIOSASTO**

# TUTKIMUSRAPORTTI

|                                                                                                                                                                                                                        |                                                                                     |                                                                             |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |    |    |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|----|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|
| <b>PATENTTIHAK.NRO</b><br><div style="font-size: 1.2em; margin-top: 10px;">910299</div>                                                                                                                                | <b>LUOKKA</b><br><div style="font-size: 1.2em; margin-top: 10px;">C07C 225/28</div> | <b>TUTKIJA</b><br><div style="font-size: 1.2em; margin-top: 10px;">EY</div> | <b>TUTKIMUSTUL. SAATU</b><br><table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse; text-align: center;"> <tr> <td style="width: 10%;">EP</td> <td style="width: 10%;">US</td> <td style="width: 10%;"></td> <td style="width: 10%;"></td> <td style="width: 10%;"></td> <td style="width: 10%;"></td> <td style="width: 10%;"></td> <td style="width: 10%;"></td> </tr> <tr> <td style="height: 20px;"></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> </table> | EP | US |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| EP                                                                                                                                                                                                                     | US                                                                                  |                                                                             |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |    |    |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
|                                                                                                                                                                                                                        |                                                                                     |                                                                             |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |    |    |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| <b>TUTKITUT LUOKAT</b>                                                                                                                                                                                                 | <b>TUTKITUT MAAT</b><br>FI SE NO DK CH DE WO EP GB US                               |                                                                             | <b>TUTK. KESK. *)</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |    |    |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
|                                                                                                                                                                                                                        |                                                                                     |                                                                             |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |    |    |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| <b>PATENTTIVIRASTOJEN JULKAISUT</b>                                                                                                                                                                                    | <b>LUOKKA</b>                                                                       | <b>HUOM!</b>                                                                |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |    |    |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| 1) EP-A 92136                                                                                                                                                                                                          | C07C 103/30                                                                         |                                                                             |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |    |    |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| 2) FI-C 86060                                                                                                                                                                                                          | C07D 295/20                                                                         |                                                                             |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |    |    |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| 3) JP-A 62-223150                                                                                                                                                                                                      | C07C 50/28                                                                          |                                                                             |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |    |    |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| 4)                                                                                                                                                                                                                     |                                                                                     |                                                                             |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |    |    |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| 5)                                                                                                                                                                                                                     |                                                                                     |                                                                             |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |    |    |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| 6)                                                                                                                                                                                                                     |                                                                                     |                                                                             |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |    |    |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| 7)                                                                                                                                                                                                                     |                                                                                     |                                                                             |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |    |    |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| 8)                                                                                                                                                                                                                     |                                                                                     |                                                                             |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |    |    |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| 9)                                                                                                                                                                                                                     |                                                                                     |                                                                             |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |    |    |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| <div style="display: flex; justify-content: space-between;"> <span>*)</span> <span>TUTKIMUS KESKEYTETTY ESTEEN LÖYTÄMISEN TAKIA</span> </div> <div style="text-align: right; margin-top: 10px;"> <b>KÄÄNNÄ!</b> </div> |                                                                                     |                                                                             |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |    |    |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |

| PATENTTIVIRASTOJEN<br>JULKAISUT | LUOKKA | HUOM! |
|---------------------------------|--------|-------|
| 10)                             |        |       |
| 11)                             |        |       |
| 12)                             |        |       |
| 13)                             |        |       |
| 14)                             |        |       |
| 15)                             |        |       |
| 16)                             |        |       |
| 17)                             |        |       |
| 18)                             |        |       |
| 19)                             |        |       |

MUITA JULKAISUJA / ON-LINE TUTKIMUS, JOS TEHTY (TIETOKANTA,  
HAKUSANAT YM.)

Liebigs Annalen der Chemie, vol. 752, 1971, W. Ried  
et al., s. 102-108.

Biochimica et Biophysica Acta, vol. 713, 1982,  
T. Yoshimoto et al., s. 470-473.

HELSINKI

27.6. - 95

PÄIVÄYS

Eira Zilén-Lammi

ALLEKIRJOITUS