



F1000105551B



SUOMI – FINLAND

(FI)

PATENTTI- JA REKISTERIHALLITUS PATENT- OCH REGISTERSTYRELSEN

(12) PATENTTIJULKAISU PATENTSKRIFT

(10) FI 105551 B

(45) Patentti myönnetty - Patent beviljats

15.09.2000

(51) Kv.lk.7 - Int.kl.7

C07F 9/645, 9/38, C07C 229/14, 229/16, 229/30,
271/20, C07D 271/07, 243/10, 403/06
// C07C 225/20, (C07D 403/06, 243:10, 257:04)

(21) Patentihakemus - Patentansökning

920261

(22) Hakemispäivä - Ansökningsdag

21.01.1992

(24) Alkupaiva - Löpdag

21.01.1992

(41) Tullut julkiseksi - Blivit offentlig

23.08.1992

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

22.01.1991 US 644157 P

17.12.1991 US 806861 P

(73) Haltija - Innehavare

1 •American Home Products Corporation, Five Giralda Farms, Madison, NJ 07940-0874, AMERIKAN YHDYSVALLAT, (US)

(72) Keksijä - Uppfinnare

1 •Kinney, William Alvin, 115 Elm Avenue, Churchville, PA, AMERIKAN YHDYSVALLAT, (US)

2 •Garrison, Deanna Colette, 6 Penhurst Court, Durham, NC, AMERIKAN YHDYSVALLAT, (US)

(74) Asiamies - Ombud: Kolster Oy Ab
Iso Roobertinkatu 23, 00120 Helsinki

(54) Keksinnön nimitys - Uppfinningens benämning

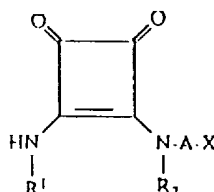
Menetelmä terapeuttisesti käyttökelpoisten [[[2-amino-3,4-diokso-1-syklobuten-1-yyli]amino]alkyyli]happojohdannaisten valmistamiseksi ja menetelmässä käytettäviä välituotteita
Förfarande för framställning av terapeutiskt användbara [[[2-amino-3,4-dioxo-1-cyklobuten-1-yl)amino]alkyl]sydraderivat och mellanprodukter som används vid förfarandet

(56) Viitejulkaisut - Anförda publikationer

FI C 88615 (C07F 9/645)

(57) Tiivistelmä - Sammandrag

Keksintö koskee menetelmiä kaavan (I) mukaisten yhdisteiden tai niiden farmaseuttisesti hyväksyttävien suolojen valmistamiseksi,

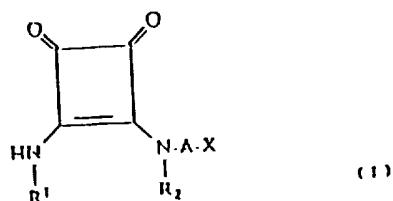


(1)

jossa R¹ on vety, alkyyli tai fenyylialkyyli; R² on vety, alkyyli, alkenyyli, tai fenyylialkyyli; tai R¹ ja R² ovat yhdessä Z, jossa Z on -CH₂CH₂-, -CH₂C(R⁶)(R⁷)CH₂- tai -CH₂C(R⁸)(R¹⁰)(R¹¹)CH₂-, jossa R⁶, R⁸ ja R¹⁰ ovat, toisistaan riippumatta, vety, alkyyli tai hydroksyyli, ja R⁷, R⁹ ja R¹¹ ovat, toisistaan riippumatta, vety tai alkylvi; A on alkyleeni tai alkenyleeni;

X on CO₂R³, jossa R³ on vety tai alkyyli, P(O)(OR⁴)(OR⁵), jossa R⁴ ja R⁵ ovat, toisistaan riippumatta, vety tai alkyyli, 3,5-diokso-1,2,4-oksadiatsolidin-2-yyli tai 5-tetratsolyyli. Mainitut yhdisteet ovat NMDA:n (N-metyyli-D-asparagiinihapon) antagonisteja, jotka ovat käyttökelpoisia kouristusta estävinä ja hermoja suojaavina aineina.

Uppfinningen avser ett förfarande för framställning av föreningar med formeln (I) eller deras farmaceutiskt godtagbara salter,



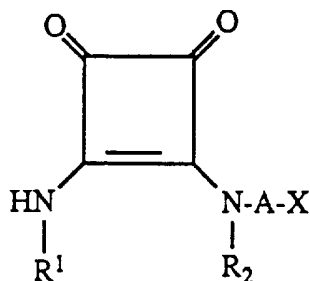
i vilken formel R^1 är väte, alkyl eller fenylalkyl; R^2 är väte, alkyl, alkenyl eller fenylalkyl; eller R^1 och R^2 är tillsammans Z, varvid Z är $-CH_2CH_2-$, $-CH_2C(R^6)(R^7)CH_2-$ eller $-CH_2C(R^8)(R^{10})(R^{11})CH_2-$ vari R^6 , R^8 och R^{10} självständigt är väte, alkyl eller hydroxyl, och R^7 , R^9 och R^{11} är självständigt väte eller alkyl; A är alkylen eller alkenylen; X är CO_2R^3 , vari R^3 är väte eller alkyl, $P(O)(OR^4)(OR^5)$, vari R^4 och R^5 är självständigt väte eller alkyl, 3,5-dioxo-1,2,4-oxadiazolidin-2-yl eller 5-tetrazolyl. Föreningarna är NMDA-(N-metyl-D-asparaginsyra) antagonister, vilka är användbara som antikonvulsiva och neuroprotektiva medel.

Menetelmä terapeuttisesti käyttökelpoisten [[(2-amino-3,4-diokso-1-syklobuten-1-yyli)amino]alkyyli]happojohdannais-

5

Keksintö koskee menetelmää uusien terapeuttisesti käyttökelpoisten kaavan (I) mukaisten [[(2-amino-3,4-diokso-1-syklobuten-1-yyli)amino]alkyyli]happojohdannais- ja niiden farmaseuttisesti hyväksyttävien suolojen valmistamiseksi,

10



(I)

15

jossa

R¹ on vety, alkyyli, jossa on 1 - 6 hiiliatomia, tai fenyylialkyyli, jossa on 7 - 12 hiiliatomia;

20

R² on vety, alkyyli, jossa on 1 - 6 hiiliatomia, alkenyyli, jossa on 2 - 6 hiiliatomia, tai fenyylialkyyli, jossa on 7 - 12 hiiliatomia; tai

25

R¹ ja R² yhdessä ovat Z, jolloin Z on -CH₂CH₂-, -CH₂C(R⁶)(R⁷)CH₂- tai -CH₂C(R⁸)(R⁹)-C(R¹⁰)(R¹¹)CH₂-, joissa R⁶, R⁸ ja R¹⁰ ovat toisistaan riippumatta vety, alkyyli, jossa on 1 - 6 hiiliatomia, tai hydroksyyli, ja R⁷, R⁹ ja R¹¹ ovat toisistaan riippumatta vety tai alkyyli, jossa on 1 - 6 hiiliatomia;

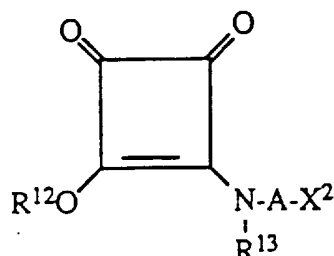
30

A on alkyleeni, jossa on 1 - 6 hiiliatomia, tai alkenyleeni, jossa on 2 - 6 hiiliatomia;

X on CO₂R³, jossa R³ on vety tai alkyyli, jossa on 1 - 6 hiiliatomia, P(O)(OR⁴)(OR⁵), jossa R⁴ ja R⁵ ovat toisistaan riippumatta vety, alkyyli, jossa on 1 - 6 hiiliatomia, 3,5-diokso-1,2,4-oksadiatsolidin-2-yyli tai 5-

35

tetratsolyyli. Keksintö koskee myös kaavan I mukaisten yhdisteiden valmistuksessa käytettäviä välituotteita, joiden kaava on



(XII)

10

ja niiden suoloja,
jossa kaavassa X^2 on CN , $COOR^{14}$, jossa R^{14} on vety, alkyyli, jossa on 1 - 6 hiiliatomia, tai karboksyyli-ryhmän suojaryhmä, $-PO(OR^{15})(OR^{16})$, jossa R^{15} ja R^{16} merkitsevät vetyä tai alkyyliä, jossa on 1 - 6 hiiliatomia, 3,5-diokso-1,2,4-oksadiatsolidinyyli tai mahdollisesti suojattu 5-tetratsolyyli; R^{12} on poistuva alkoksi- tai aralkoksiryhmä ja R^{13} on vety, alkyyli, jossa on 1 - 6 hiiliatomia, alkenyyli, jossa on 2 - 6 hiiliatomia, fenyylialkyyli, jossa on 7 - 12 hiiliatomia, tai $-Z-NHP$, jossa P on aminoryhmän suojaryhmä, ja A on alkyleeni, jossa on 1 - 6 hiiliatomia, tai alkenyleeni, jossa on 2 - 6 hiiliatomia, ja Z on patenttivaatimuksessa 1 määritelty.

Kiihottavien aminohappojen, kuten glutamiinihapon, on osoitettu olevan tärkeitä hermovälittäjäaineita (Johnson, R. L.; Koerner, J. F., J. Med. Chem. 1988, 31, 2057), jotka ottavat ylimäärin osaa tapahtumien sarjaan, joka johtaa hermojen vaurioitumiseen aivojen verettömyyden jälkeen (Choi, D. W., Trends Neurosci. 1988, 11, 465). Eräs tärkeä kiihottavan aminohapporeseptorin alatyyppejä on NMDA-reseptori, joka määritetään selektiivisellä agonistilla, N-metyyli-D-asparagiinihapolla (NMDA). Salpaamalla endogeenisen agonistin vaikutus selektiivisellä NMDA-reseptoriantagonistilla, 4-(3-fosfonylipropyyli)-2-piperatsiinikarboksyylihapolla (CPP), on osoitettu, että

voidaan estää aivojen verettömyydestä johtuva vaurio hyp-
pyrotissa (Boast, C. A. et al., Brain Research, 1988, 442,
345). Lisäksi NMDA:lla aiheutettuja kouristuksia on estet-
ty CPP:llä hiirissä (Lehmann, J. et al., J. Pharmacol.
5 Exp. Ther. 1987, 240, 737). Lopuksi, kilpailevien NMDA:n
antagonistien, kuten CPP:n, on osoitettu estävän MPTP:llä
(1-metyyli-4-fenyyli-1,2,3,6-tetrahydropyridiini) aiheu-
tettuja Parkinsonin taudin oireiden kaltaisia oireita ro-
tissa (Turski, L. et al., Nature 1991, 349, 414). Näistä
10 syistä NMDA-reseptorin antagonistien katsotaan olevan so-
pivia epilepsian, halvauksen (Engelsen, B., Acta Neurol.
Scand. 1986, 74, 337) ja hermostoa rappeuttavien häiriöi-
den, kuten Alzheimerin taudin (Maragos, W. F. et al.,
Trends Neurosci. 1987, 10, 65) ja Parkinsonin taudin hoi-
15 toon.

Kemialliset kokonaisuuudet, joiden tiedetään olevan
kilpailevia NMDA-reseptorin antagonisteja, sisältävät
 α -aminokarboksyylihappo- ja fosfonihappofunktionaaliset
ryhmät, jotka ovat erilaisten väliyksiköiden erottamia.
20 Pelkistettynä esimerkkinä on 2-amino-5-fosfonovaleriaa-
nahappo (AP5) (Watkins, J. C.; Evans, R. H., Annu. Rev.
Pharmacol. Toxicol. 1981, 21, 165), jossa on tyydyttynyt
hiiliketju. Monimutkaisempina esimerkkeinä, jotka sisältä-
vät alkuaineita, jotka parantavat rakenteellista jäykkyyt-
25 tä ja siten tehokkuutta, ovat CPP (katso edellä), cis-4-
(fosfonometyyli)-2-piperidiinikarboksyylihappo (CGS-19755)
(Lehman, J. et al., J. Pharmacol. Exp. Ther. 1988, 246,
65) ja (E)-2-amino-4-metyyli-5-fosfono-3-penteenihappo
(CGP-37849) (Schmutz, M. et al., Abs. Soc. Neurosci. 1988,
30 14, 864). Vaikka on yritetty löytää ryhmiä, jotka ovat
bioisosteerisiä fosfonihapporyhmän kanssa (Chenard, B. L.
et al., J. Med. Chem. 1990, 33, 1077), yhtäkään esimerk-
kiä NMDA-reseptorin antagonisteista, joissa osoitettaisiin
 α -aminokarboksyylihappofunktionaalisen ryhmän bioisostee-
35 rinen korvaus, ei ole ilmennyt kirjallisuudessa.

Nyt kuvatut uudet kaavan (I) mukaiset yhdisteet ovat NMDA-antagonisteja, jotka niiden oikeat reseptorit tunnistavat ja jotka estävät NMDA:lla aiheutettua kuolleisuutta in vivo. Kaavan (I) mukaiset yhdisteet ovat
 5 käyttökelpoisia kouristusta estävinä ja solua suojaavina aineina tilanteissa, joihin liittyy kiihottavien aminohap-
 pojen liiallista vapautumista.

Edellä kuvattujen kaavojen I ja XII mukaisten yh-
 distryhmien määrittelyssä ovat esimerkkeinä alkyylistä
 10 R^{1-5} :lle ja R^{6-16} :lle suorat tai haaroittuneet ryhmät, kuten metyyli, etyyli, n-propyyli, isopropyyli, butyyli ja heksyyli. Edullisissa alkyyliryhmissä on 1 - 4 hiili-
 atomia. Esimerkkeinä alkenyylistä R^2 :lle ovat suorat tai
 haaroittuneet ryhmät, kuten vinyyli, prop-1-enyyli, al-
 15 lyyli, metallyyli, but-1-enyyli, but-2-enyyli ja but-3-
 enyyli.

Esimerkkeinä fenyylialkyyliryhmistä R^1 :lle ja R^2 :lle ovat sellaiset ryhmät, joissa alkyyliosa on suora- tai haaraketjuinen, kuten bentsyyli, fenetyyli, 3-fenyylipro-
 20 pyyli, 4-fenyylibutyyli. Tällaisen ryhmän alkyyliosassa on edullisesti 1 - 4 hiiliatomia.

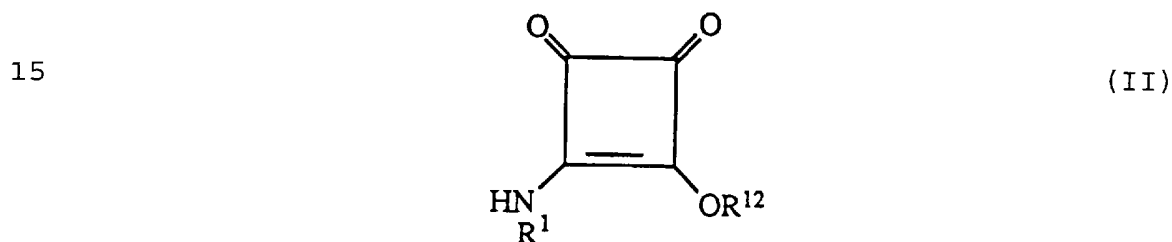
Edullisia merkityksiä R^1 :lle ja R^2 :lle ovat, toisis-
 taan riippumatta, vety, metyyli, allyyli, metallyyli ja
 bentsyyli, ja, kun R^1 ja R^2 valitaan yhdessä Z:na, ne ovat
 25 $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{C}(\text{R}^6)(\text{R}^7)\text{CH}_2-$ tai $-\text{CH}_2\text{C}(\text{R}^8)(\text{R}^9)-\text{C}(\text{R}^{10})(\text{R}^{11})\text{CH}_2-$,
 jossa R^6 , R^8 ja R^{10} ovat, toisistaan riippumatta, vety, al-
 kyyli, jossa on 1 - 6 hiiliatomia, tai hydroksyyli, ja R^7 ,
 R^9 ja R^{11} ovat, toisistaan riippumatta, vety tai alkyyli,
 jossa on 1 - 6 hiiliatomia. Esimerkkeinä alkyleeniryh-
 30 mistä A:lle ovat suora- tai haaraketjuiset ryhmät, edul-
 lisesti sellaiset, joissa on 1 - 4 hiiliatomia, kuten
 $-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_3(\text{CH}_3)-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)-$, $-(\text{CH}_2)_3-$ ja
 $-(\text{CH}_2)_4-$. Esimerkkeinä alkyleeniryhmistä A:lle ovat cis-
 ja trans-ryhmät, edullisesti sellaiset, joissa on 2 -
 35 4 hiiliatomia, kuten $-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}-$, $-\text{CH}=\text{C}(\text{CH}_3)-$, $\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CH}$,

-CH=CH-CH₂- ja -CH₂-CH=CH-CH₂- ja -CH₂-CH=C(CH₃)-. Edullisesti A on alkyleeni, jossa on 1 - 4 hiiliatomia, tai trans-2-butyleeni. Edullisia merkityksiä X:lle ovat karboksyyli, fosfonyyli tai 5-tetratsolyyli.

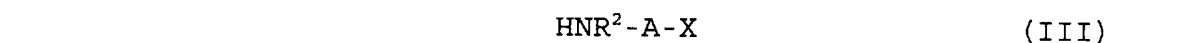
5 Kaavan I mukaisten yhdisteiden farmaseuttisesti hyväksyttäviä suoloja ovat alkalimetalli- (natrium, kalium tai litium-), maa-alkalimetalli- (kalsium tai magnesium) ja ammoniumsuolat.

10 Kaavan I mukaisia yhdisteitä ja niiden farmaseuttisesti hyväksyttäviä suoloja voidaan valmistaa siten, että

a) saatetaan yhdiste, jonka kaava on (II)

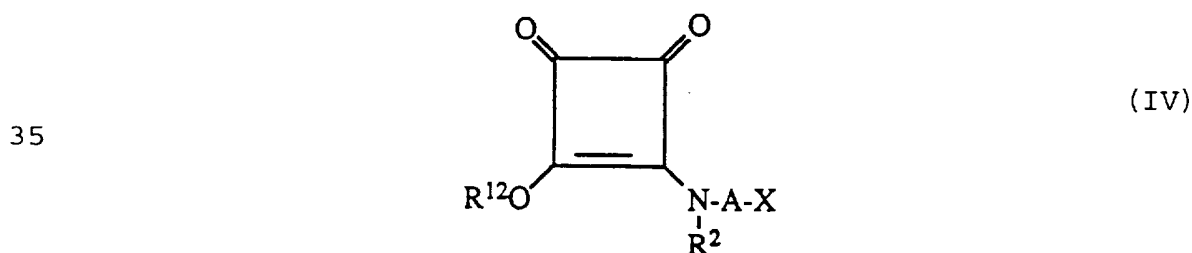


20 jossa R¹ on edellä määriteltä ja OR¹² on mikä tahansa poistuva alkoksi- tai aralkoksiryhmä, reagoimaan yhdisteen kanssa, jonka kaava on (III)



jossa R², A ja X ovat edellä määritellyt, tai sen suolan tai suojatun muodon kanssa ja tarvittaessa poistetaan mahdolliset suojaryhmät, jolloin saadaan kaavan I mukainen yhdiste, jossa R² on edellä määriteltä, ja haluttaessa se eristetään farmaseuttisesti hyväksyttävänä suolana; tai

b) saatetaan yhdiste, jonka kaava on (IV)



jossa X , R^2 ja R^{12} ovat edellä määritellyt, tai sen suola tai suojattu muoto reagoimaan yhdisteen kanssa, jonka kaava on (V)

5



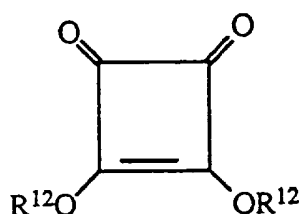
(V)

jossa R^1 on edellä määritelty, ja poistetaan mahdolliset suojaryhmät, jolloin saadaan vastaava kaavan I mukainen yhdiste tai sen suola; tai

10

c) saatetaan yhdiste, jonka kaava on (VI)

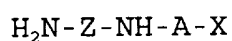
15



(VI)

20

jossa R^{12} on edellä määritelty, jolloin ryhmät R^{12} ovat samat tai erilaiset, reagoimaan yhdisteen kanssa, jonka kaava on (VII)



(VII)

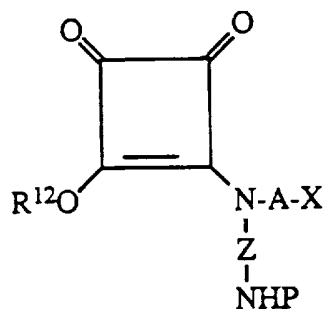
25

jossa X , Z ja A ovat edellä määritellyt, tai sen suolan tai suojatun muodon kanssa, ja tarvittaessa poistetaan mahdolliset suojaryhmät, jolloin saadaan vastaava kaavan (I) mukainen yhdiste, jossa R^1 ja R^2 yhdessä ovat Z ja A ja X ovat edellä määritellyt; tai

30

d) poistetaan suojaus, tarvittaessa selektiivisesti, ja syklisoidaan yhdiste, jonka kaava on (VIII)

35



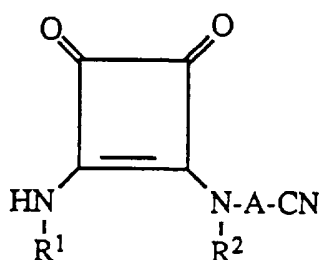
(VIII)

jossa X, Z, R^{12} ja A ovat edellä määritellyt, tai sen suola tai suojattu muoto, ja P on aminoryhmän suojaryhmä, joka on edullisesti selektiivisesti poistettavissa, jos X on suojattu, jolloin saadaan kaavan (I) mukainen yhdiste,

5 jossa R^1 ja R^2 yhdessä ovat Z, ja tarvittaessa poistetaan myös X:ssä mahdollisesti olevat suojaryhmät; tai

e) saatetaan yhdiste, jonka kaava on (IX)

10



(IX)

15 jossa R^1 , R^2 ja A ovat edellä määritellyt, reagoimaan atsidin kanssa, jolloin saadaan vastaava kaavan I mukainen yhdiste, jossa X on 5-tetratsolyyli; tai

f) muutetaan kaavan I mukainen yhdiste, jossa R^3 , R^4 ja R^5 ovat alkyyliryhmiä, kaavan I mukaiseksi yhdisteeksi,

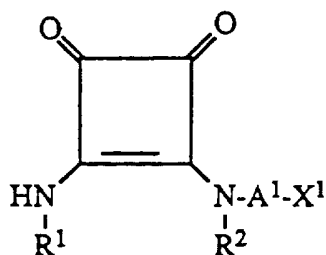
20 jossa R^3 , R^4 ja R^5 ovat vetyjä, tai sen suolaksi; tai

g) tehdään kaavan I mukaisen yhdisteen suola happamaksi, vapaan hapon saamiseksi, tai tehdään kaavan I mukainen yhdiste emäksiseksi sen suolan saamiseksi;

tai

25 h) hajotetaan lämmön avulla yhdiste, jonka kaava on (X)

30



(X)

35 jossa R^1 on edellä määritelty, X^1 on CO_2R^3 tai $-\text{PO}(\text{OR}^4)(\text{OR}^5)$, joissa R^3 , R^4 ja R^5 merkitsevät kaikki alkyyliä, 3,5-diokso-1,2,4-oksadiatsolidin-2-yyli tai suojattu 5-tetratsolyyli, ja $-A^1-$ on alkyleeni, jossa on 2 - 6 hiiliatomia

ja joka on substituoitu $-S(O)_m$ -aryyliradikaalilla, jossa m on 1 tai 2, ja tarvittaessa poistetaan mahdolliset suojaryhmät, jolloin saadaan vastaava kaavan I mukainen yhdiste, jossa A on alkenyleeni, jossa on 2 - 6 hiiliatomia.

5 Esimerkkeinä aryylistä ovat samanarvoiset aromaattiset hiilivedyt, joissa on edullisesti 7 - 12 hiiliatomia, esim. fenyyli, tolyyli ja vastaavat hiilivedyt.

 Kuten asiantuntijoille on selvää, joissakin edellä mainituista reaktioista, joissa halutaan valmistaa yhdistettä X karboksi- tai fosfonihappona, saattaa olla välttämätöntä tai suotavaa suojata tällaiset ryhmät reaktion ajaksi tai käyttää yhdisteen C_1-C_6 -alkyyliesterijohdannaisista, esim. t-butyyliesteriä, ja sen jälkeen poistaa se. Esimerkkeinä karboksiryhmän suojaryhmistä ovat bentsoyyliesterit tai esterit, joissa on 7 tai useampia hiiliatomeja.

10

15

 Vastaavasti, kun X on 5-tetratsolyyli, tämä ryhmä voidaan suojata standarditavoin, esim. käyttäen trityyli-ryhmän suojaryhmää, joka voidaan poistaa tekemällä happamaksi tai hydraamalla. Lisäksi, kun R^6 , R^8 tai R^{10} ovat hydrokseja, sopiva suojaus reaktion ajaksi voidaan saada aikaan aktyyli-, bentsoyyli-, t-butyyli-, trityyli- ja edullisesti bentsyyli-ryhmällä.

20

 Menetelmässä a) kaavassa (II) olevan alkoksi- tai aralkoksisubstituentin korvaus voidaan suorittaa siten, että mukana on tai ei ole emästä, kuten alkalimetallihydroksidia (esim. NaOH), kuumentaa tai kuumentamatta, inertin liuottimen, kuten etanolin läsnä ollessa. Kun X on hapan osa kaavan (III) mukaisessa yhdisteessä emäksisissä olosuhteissa, tuote on suola, joka voidaan eristää sellaiseen tai muuttaa vapaaksi hapoksi happamaksi tekemällä. Kun X on karboksyylihappofunktionaalinen ryhmä, se voidaan suojata, esim. esterin muodossa tai suolana kationin kanssa.

25

30

Menetelmässä b) OR^{12} -ryhmän korvaus voidaan suorittaa siten, että käytetään ammoniakkia tai kaavan H_2NR^2 mukaista amiinia inertin liuottimen, kuten etanolin läsnä ollessa, kuumentaan tai kuumentamatta, ja haluttaessa

5 X-ryhmä suojataan.

Menetelmässä c) kaavan I mukaisia bisyklisiä yhdisteitä voidaan valmistaa siten, että suoritetaan kaksi korvausreaktiota, käyttäen kaavan VII mukaista diamiinia, edullisesti kuumentaan inertissä liuottimessa, kuten etanolissa. Jos tyyppi suojataan, reaktio voidaan suorittaa kahdessa vaiheessa kaavan (VIII) mukaisen välituotteen kautta, minkä jälkeen suoritetaan suojauksen poisto ja syklistointi menetelmässä d) kuvatulla tavalla. Esimerkkeinä aminoryhmän suojaryhmistä ovat bentsyylioksikarbonyyli

10 ja tämän substituenttijohdannaiset, jotka voidaan poistaa hydraamalla.

15

Menetelmä e) voidaan suorittaa siten, että käytetään alkalimetalliatsidia inertissä liuottimessa, kuten dimetyyliformamidissa, ammoniumkloridin läsnä ollessa, tarvittaessa kuumentaan. Kun käytetään tributyyliat-

20

atsidia, reaktio voidaan suorittaa inertissä liuottimessa, kuten tolueenissa, minkä jälkeen reaktioseos tehdään happamaksi.

Menetelmässä f), kun mitkä tahansa R^3 :sta tai R^4 :stä ja R^5 :stä ovat alkyyliryhmiä, nämä voidaan poistaa hydrolysoimalla tai muilla tunnetuilla menetelmillä, jolloin saadaan näiden vastaavat vapaat hapot tai suolat.

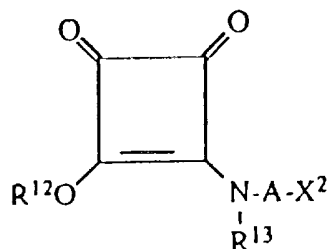
25

Kaavan X mukaisten yhdisteiden hajottaminen lämmön avulla voidaan suorittaa siten, että lämmitetään inertissä korkealla kiehuvaan liuottimessa, kuten tolueenissa, natriumbikarbonaatin läsnä ollessa, jolloin saadaan kaavan I mukaisia yhdisteitä, joissa A on alkenyleeni. Vastaavasti tätä menetelmää voidaan käyttää lähtöaineiden valmistamiseksi, joita lähtöaineita käytetään edellä mainituissa

30

menetelmissä, joissa halutaan valmistaa yhdisteitä, joissa A on alkenyleeni.

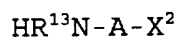
Keksintö koskee myös välituotteita, joiden kaava on



(XII)

ja niiden suoloja, jolloin symboleilla X^2 , R^{12} , R^{13} ja A on edellä esitetyt merkitykset.

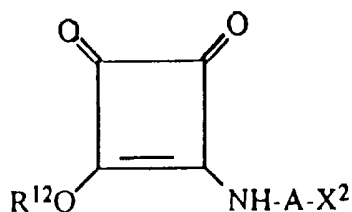
Kaavan (XII) mukaisia välituotteita voidaan valmistaa siten, että kaavan (VI) mukainen yhdiste, joka on määriteltä edellä, saatetaan reagoimaan seuraavan kaavan mukaisen yhdisteen kanssa:



(XIII)

jossa A, R^{13} ja X^2 ovat kuten edellä on määriteltä jolloin saadaan vastaava kaavan (XII) mukainen yhdiste,

N-alkyloidaan yhdiste, jonka kaava on:



(XIV)

jossa R^{12} , A ja X^2 ovat kuten edellä on määriteltä, vahvan emäksen, esim. NaH:n läsnä ollessa, yhdisteen kanssa, jonka kaava on R^2 -halo, jossa halo on halogeeni, kuten kloori tai bromi ja R^2 on kuten edellä on määriteltä, paitsi vety, ja näin saadaan vastaava kaavan (XII) mukainen yhdiste.

Lähtöaineet, joita käytetään missä tahansa edellä mainituista menetelmistä, joilla valmistetaan lopputuotteita ja välituotteita, ovat tunnettuja yhdisteitä tai niitä voidaan valmistaa vastaavilla menetelmillä, joita
5 käytetään tunnettujen yhdisteiden valmistamiseksi.

Kaavan I mukaiset yhdisteet valmistetaan tunnetuilla menetelmillä, ja tällaiset menetelmät käsittävät seuraavaa: (1) 3-amino-4-alkoksi-3-syklobuteeni-1,2-dionin alkoksisubstituentti korvataan aminohapolla (H_2NAX) siten,
10 että läsnä on ekvivalentti painomäärä natriumhydroksidia, jolloin saadaan johdannaisia, joissa R^2 on vety; (2) 3,4-dialkoksi-3-syklobuteeni-1,2-dioni saatetaan reagoimaan amiinin (H_2NR^2) kanssa, sen jälkeen N-alkyloidaan halutulla t-butyylihalogeenikarboksylaattilla (halo ACO_2 -t-butyylim)
15 dimetyyliformamidissa, käyttäen natriumhydridiä emäksenä, ja sen jälkeen jäljelle jäänyt alkoksisubstituentti korvataan halutulla amiinilla (H_2NR^1) ja t-butyylesterisuojarahmā poistetaan hapolla, kuten muurahaishapollla; ja (3) vastaavalla tavalla, 3,4-dialkoksi-3-syklobuteeni-1,2-dioni saatetaan reagoimaan halutun aminohapon,
20 ($H_2N-A-PO_3Et_2$), kanssa yhden alkoksiryhmän korvaamiseksi, ja tämä välituote voidaan N-alkyloida dimetyyliformamidissa halutulla alkyylihalogenidilla (R^2halo) natriumhydridin läsnä ollessa, ja/tai toinen alkoksisubstituentti voidaan
25 korvata halutulla amiinilla (H_2NR^1). Syntynyt fosfonaattiesteri muutetaan vapaaksi hapoksi bromitrimetyylisilaanilla. Käyttämällä diamiinia, kuten $H_2N-(CH_2)_n-NHCH_2CH_2PO_3Et_2$:a ($n = 2 - 4$) sekä 3,4-dietoksi-3-syklobuteeni-1,2-dionia, saadaan diksodiatsabisykloetyylifosfosfonihappestereitä,
30 kuten valaistaan esimerkissä 7, infra. Fosfonaattiesteri muutetaan vapaaksi hapoksi tunnetulla tavalla. Ensimmäiseksi reagoivat diamiinit valmistetaan siten, että saatetaan N-suojatut dialkyleenidiamiinit reagoimaan (2-oksoetyylim) fosfonihappodietyyliesterin kanssa natriumsyanoboo-

rihydridin läsnä ollessa metanolissa, pH:ssa, joka on noin 6,5, minkä jälkeen typen suojaryhmä, kuten bentsyylioksi-karbonyyli, poistetaan hydraamalla.

Myös (4) ensimmäiseksi reagoivat monosuojatut
5 diamiinifosfonaatit valmistetaan siten, että saatetaan
N-suojatut alkyleenidiamiinit reagoimaan $\text{Br-A-PO}_3\text{Et}_2$:n
kanssa natriumkarbonaatin läsnä ollessa etanolissa.
Monosuojattu diamiinifosfonaatti, kuten (suojaryhmä)-
 $\text{NH-(CH}_2)_n\text{-NH-A-PO}_3\text{Et}_2$ ($n = 2 - 4$), saatetaan reagoimaan
10 3,4-dialkoksi-3-syklobuteeni-1,2-dionin kanssa yhden al-
koksiryhmän korvaamiseksi. Typen suojaryhmän, bentsyyli-
oksikarbonyylin, poistaminen hydraamalla tai t-butyylidik-
sikarbonyylin poistaminen muurahaishappokäsittelyllä, joh-
taa syklisointiin. Syntyvät dioksodiatribisykloalkyylifos-
15 fonihappoesterit hydrolysoidaan vapaaksi hapoksi bromi-
tirmetyylisilaaanilla; (5) mono-N-bentsyylioksikarbonyyli-
diamiini voidaan alkyloida $\text{Br-A-CO}_2\text{-t-Bu}$:lla di-isopropyy-
lietyyliamiinin läsnä ollessa dimetyyliformamidissa. Väli-
tuote $\text{CBZ-NH-(CH}_2)_n\text{-NH-A-CO}_2\text{-t-Bu}$ saatetaan reagoimaan
20 3,4-dialkoksi-3-syklobuteeni-1,2-dionin kanssa yhden al-
koksiryhmän korvaamiseksi. Typen suojaryhmän poistaminen,
hydraamalla välituote, johtaa syklisointiin. t-butyyliryh-
mä lohkaistaan muurahaishappokäsittelyllä, jolloin saadaan
vapaa happo; ja (6) mono-N-t-butyylidikarbonyylidiamiini
25 voidaan alkyloida Br-A-CN :lla tunnetulla tavalla. Välituo-
te $\text{BOC-NH-(CH}_2)_n\text{-NH-A-CN}$ saatetaan reagoimaan 3,4-dialkok-
si-3-syklobuteeni-1,2-dionin kanssa yhden alkoksiryhmän
korvaamiseksi. Typen suojaryhmän poistaminen muurahaishap-
pokäsittelyllä johtaa syklisointiin. Nitriili muutetaan
30 tetratsoliksi kuumentamalla natriumatsidin ja ammoniumklo-
ridin kanssa dimetyyliformamidissa. Kun diamiinin alkylee-
nisillassa on hydroksyyli-ryhmä, se O-suojataan valinnai-
sesti koko reaktion ajaksi.

Kaikissa edellä olevissa reaktioissa reagoivat aineet ovat joko tunnettuja, kaupallisesti saatavissa olevia tai yhdisteitä, jotka on helposti valmistettavissa menetelmillä, jotka lääketieteellisen kemian asiantuntijat tietävät.

Kaavan I mukaisissa yhdisteissä voi olla yksi tai useampia asymmetrisiä hiiliatomeja (esim., kun mikä tahansa R^{6-10} :stä on alkyyli tai mikä tahansa R^6 :sta, R^8 :sta ja R^{10} :stä on hydroksyyli), jolloin yhdisteet voivat esiintyä erilaisissa stereoisomeerissä muodoissa. Kaikki stereoisomeerimuodot kuuluvat yhdisteryhmien piiriin. Tällaiset yhdisteet voivat olla esimerkiksi optisesti aktiivisten muotojen rasemaatteja. Optisesti aktiiviset muodot voidaan saada hajottamalla rasemaatit tai asymmetrisellä synteesillä.

Seuraavat esimerkit valaisevat keksintöä.

Esimerkki 1

N-(2-amino-3,4-diokso-1-syklobuten-1-yyli)beta-alaniini

Liuos, jossa oli 3-amino-4-etoksi-3-syklobuteeni-1,2-dionia (2,0 g, 14 mmol) etanolissa (100 ml), käsiteltiin β -alaniinilla (1,26 g, 14 mmol), joka oli liuotettu 1 N natriumhydroksidiliuokseen (14 ml, 14 mmol). Oltuaan 5,5 tuntia huoneenlämpötilassa, syntynyt keltainen kiinteä aine suodatettiin pois, pestiin etanolilla ja väkevöitiin korkeatyhjössä, jolloin saatiin puhdas otsikon yhdiste natriumsuolana, hemihydraattina (2,6 g, 86 % teoreettisesta saannosta, s.p. 280 - 282 °C); IR (KBr, cm^{-1}): 1810; MS (-FAB) 205 (M-H, 13) 183 (M-Na, 44), 175 (17), 148 (100); $^1\text{H-NMR}$ (D_2O , 400 MHz): δ 3,59 (leveä s, 2H), 2,31 (t, J = 6 Hz, 2H); $^{13}\text{C-NMR}$ (D_2O , 400 MHz): ppm 182,01, 181,61, 179,30, 168,94, 168,54, 41,18, 37,97.

Alkuaineanalyysi yhdisteelle $C_7H_7NaN_2O_4 \cdot \frac{1}{2} H_2O$

Lasketut arvot: C, 39,08; H, 3,75; N, 13,02

Saadut arvot: C, 38,78; H, 3,48; N, 12,86

- 5 a) Samalla tavoin, kondensoimalla stökiometriset määrät 3-amino-4-etoksi-3-syklobuteeni-1,2-dionia etyyli-glysiinaatin kanssa, saadaan N-(2-amino-3,4-diokso-1-syklobutenyyli)glysiinietyyliesteriä, s.p. 231 - 233 °C.

Alkuaineanalyysi yhdisteelle $C_8H_{10}N_2O_4$

Lasketut arvot: C, 48,49; H, 5,09; N, 14,14

- 10 Saadut arvot: C, 48,40; H, 4,90; N, 14,02

b) Korvaamalla β-alaniini glysiinillä esimerkin 1 menetelmässä, saadaan N-(2-amino-3,4-diokso-1-syklobutenyyli)glysiiniä natriumsuolana, 4/3 H_2O :na, s.p. 210 - 215 °C (hajoaa).

- 15 Alkuaineanalyysi yhdisteelle $C_6H_5NaN_2O_4 \cdot \frac{4}{3} H_2O$

Lasketut arvot: C, 33,34; H, 3,58; N, 12,96

Saadut arvot: C, 33,36; H, 3,26; N, 13,12

- 20 c) Vastaavasti, korvaamalla β-alaniini 4-aminovoihapolla esimerkin 1 menetelmässä, saadaan 4-[(2-amino-3,4-diokso-1-syklobutenyyli)amino]voihappoa natriumsuolana, osittaisena hydraattina, s.p. 240 - 243 °C (hajoaa).

Alkuaineanalyysi yhdisteelle $C_8H_9NaN_2O_4 \cdot 0,58 H_2O$

Lasketut arvot: C, 41,67; H, 4,44; N, 12,15

Saadut arvot: C, 41,27; H, 4,04; N, 12,03

- 25 **Esimerkki 2**

2-[2-[(2-amino-3,4-diokso-1-syklobuten-1-yyli)amino]etyyli]-1,2,4-oksadiatsolidiini-3,5-dioni

- 30 Liuos, jossa oli 3-amino-4-etoksi-3-syklobuteeni-1,2-dionia (0,56 g, 4,0 mmol) etanolissa (20 ml), lisättiin 2-(2-aminoetyyli)-1,2,4-oksadiatsolidiini-3,5-dioni-hydrobromidiin (0,90 g, 4,0 mmol), joka oli etanolissa (100 ml). Reaktioseosta käsiteltiin 1 N natriumhydroksidiliuoksella (8 ml, 8 mmol) ja sen annettiin sekoittua 24 tuntia huoneenlämpötilassa. Syntynyt saostuma suodatettiin, liuotettiin veteen ja se ajettiin ioninvaihtopylvään
- 35

- läpi (AG 50 W-X2, 100 - 200 seulakoko, H^+ -muoto), eluoiden vedellä. Eluentti jäädytyskuivattiin, jolloin saatiin ot-sikon yhdiste kerman värisenä kiinteänä aineena, osittai-sena hydraattina (0,45 g, 45 %, s.p. 225 °C (hajoa)); IR (KBr, cm^{-1}) 3300, 3140, 1820, 1740, 1720, 1640; MS (+FAB) 241 (MH^+); 1H -NMR (DMSO, 400 MHz); δ 12,4 (leveä s, NH), 7,5 (leveä s, 3 NH), 4,0 - 3,5 (m, 4H); ^{13}C -NMR (DMSO, 400 MHz): ppm 183,72, 183,63, 170,06, 168,96, 158,17, 152,72, 50,41, 41,68.
- 10 Alkuaineanalyysi yhdisteelle $C_8H_8N_4O_5 \cdot 0,45 H_2O$
Lasketut arvot: C, 38,70; H, 3,61; N, 22,56
Saadut arvot: C, 39,10; H, 3,24; N, 22,19
- a) Sovellettaessa esimerkeissä 1 ja 2 kuvattuja reaktio-olosuhteita β -alaniinille ja 4-etoksi-3-metyyli-amino-3-syklobuteeni-1,2-dionille, saadaan N-[2-(metyyli-amino)-3,4-diokso-1-syklobutenyyli]beta-alaniini natrium-suolana, $1/4 H_2O:na$, s.p. 310 °C (hajoa).
- 15 Alkuaineanalyysi yhdisteelle $C_8H_9NaN_2O_4 \cdot 1/4 H_2O$
Lasketut arvot: C, 42,77; H, 4,26; N, 12,47
Saadut arvot: C, 42,77; H, 3,88; N, 12,53
- b) Vastaavasti, kun 3-bentsyyliamino-4-etoksi-3-syklobuteeni-1,2-dioni saatetaan reagoimaan β -alani-nin kanssa, saadaan 3-[[3,4-diokso-2[(fenyyli-metyyli)-amino]-1-syklobutenyyli]aminopropionihappoa natriumsuola-na, $1/2 H_2O:na$, s.p. 298 - 302 °C (hajoa).
- 25 Alkuaineanalyysi yhdisteelle $C_{14}H_{13}NaN_2O_4 \cdot 1/2 H_2O$
Lasketut arvot: C, 55,08; H, 4,62; N, 9,18
Saadut arvot: C, 54,74; H, 4,53; N, 9,06
- Esimerkki 3**
- 30 **N-(2-amino-3,4-diokso-1-syklobuten-1-yyli)-N-(2-propenyyli)glysiini**
- Liuosta, jossa oli 3,4-dietoksi-3-syklobuteeni-1,2-dionia (5,2 g, 31 mmol) etanolissa (80 ml), käsiteltiin huoneenlämpötilassa allyyliamiinilla (2,3 ml, 31 mmol), joka oli liuotettu etanoliin (40 ml), kahden tunnin ajan.
- 35

Reaktioseos väkevöitiin tyhjössä, jolloin saatiin käsittelemätöntä 1-(2-propenyylimino)-2-etoksi-3,4-diokso-1-syklobuteenia vaalean keltaisena kiinteänä aineena (5,6 g). Käsittelemätön välituote liuotettiin vedettömään dimetyyliformamidiin (50 ml) ja lisättiin tipoittain suspensioon, jossa oli 60 % natriumhydridiä (1,5 g, 37 mmol) vedettömässä dimetyyliformamidissa (50 ml), typpi-atmosfäärissä. Anioni tukahdutettiin t-butyylibromiasetaatilla (6,0 ml, 37 mmol) ja reaktiota sekoitettiin 1,5 tuntia, se kaadettiin veteen (500 ml), uutettiin etyyliasetaatilla (2 x 200 ml) ja kuivattiin (MgSO_4), jolloin saatiin N-(2-etoksi-3,4-diokso-1-syklobuten-1-yyli)-N-(2-propenyylimino)glysiini-1,1-dimetyylietyyliesteriä. Puhdistaminen suoritettiin tuikekromatografioimalla (10 cm halkaisija, eluointi 20 % etyyliasetaatilla, joka oli petroolieetterissä), ja näin saatiin keltaista öljyä (4,56 g, 50 %); $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz): δ 5,88 - 5,72 (m, 1H), 5,35 - 5,22 (m, 2H), 4,80 - 4,68 (m, 2H), 4,35, 4,08 (d, J = 7 Hz, 2H), 4,28, 3,95 (s, 2H), 1,48 (s, 9H), 1,45 (t, J = 7 Hz, 3H).

Etanolipitoista ammoniakkaa (25 ml) lisättiin kolviin, jossa oli N-(2-etoksi-3,4-diokso-1-syklobuten-1-yyli)-N-(2-propenyylimino)glysiiniä, 1,1-dimetyylietyyliesteriä (2,5 g, 8,5 mmol) huoneenlämpötilassa. Viiden tunnin kuluttua reaktioseos väkevöitiin ja puhdistettiin tuikekromatografioimalla (5 cm halkaisija, eluointi 5 % metanolilla, joka oli dikloorimetaanissa), ja näin saatiin N-(2-amino-3,4-diokso-1-syklobuten-1-yyli)-N-(2-propenyylimino)glysiini-1,1-dimetyylietyyliesteriä valkoisena kiinteänä aineena (1,6 g, 71 %, s.p. 175 - 176 °C); IR (KBr, cm^{-1}): 3300, 3140, 1810, 1740, 1670, 1650; MS (EI): 266 (M^+ , 34), 210 (24), 165 (100), 109 (54), 95 (89), 68 (68); $^1\text{H-NMR}$ (DMSO, 400 MHz): δ 7,70 (leveä s, NH_2), 5,84 - 5,77 (m, 1H), 5,26 (d, J = 17 Hz, 1H), 5,19 (d, J = 10 Hz, 1H), 4,3 - 4,0 (leveä m, 4H), 1,39 (s, 9H).

- Suojauksen poisto N-(2-amino-3,4-diokso-1-syklo-
buten-1-yyli)-N-(2-propenyyli)glysiini-1,1-dimetyylietyy-
liesterille (1,6, 6,0 mmol) suoritettiin siten, että se-
koitettiin yhdistettä muurahaishapossa (20 ml) 24 tuntia.
- 5 Reaktioseos väkevöitiin, tislattiin atseotrooppisesti di-
kloorimetaanin kanssa ja uudelleenkiteytettiin vaivallois-
sesti (öljyyntyi useita kertoja), ja näin saatiin otsikon
yhdiste, 1/4 hemihydraatti, harmahtavan valkoisena kiin-
teänä aineena (0,80 g, 62 %, s.p. 172 - 175 °C); IR (KBr,
10 cm^{-1}): 3180, 1810, 1720, 1640; MS(EI): 210 (M^+ , 75), 165
(34), 109 (41), 95 (100), 68 (63); ^1H -NMR (DMSO, 400 MHz):
 δ 12,94 (leveä s, OH), 7,70 (s, NH_2), 5,86 - 5,77 (m, 1H),
5,26 (d, $J = 17$ Hz, 1H), 5,19 (d, $J = 10$ Hz, 1H), 4,3 -
4,0 (leveä m, 4H).
- 15 Alkuaineanalyysi yhdisteelle $\text{C}_9\text{H}_{10}\text{N}_2\text{O}_4 \cdot 1/4 \text{H}_2\text{O}$
Lasketut arvot: C, 50,35; H, 4,93; N, 13,05
Saadut arvot: C, 50,13; H, 4,82; N, 12,86
a) Seuraten esimerkin 3 menetelmää, paitsi, että
2-metyyyallyyliamiinia käytetään ensimmäisenä reagoivana
20 aineena, saadaan N-(2-amino-3,4-diokso-1-syklobutenyyli)-
N-(2-metyyli-2-propenyyli)glysiiniä, s.p. 184 - 186 °C.
Alkuaineanalyysi yhdisteelle $\text{C}_{10}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}_4 \cdot 0,1 \text{H}_2\text{O}$
Lasketut arvot: C, 53,14; H, 5,44; N, 12,39
Saadut arvot: C, 53,09; H, 5,38; N, 12,16
- 25 b) Vastaavasti, käyttämällä bentsyyliamiinia ensim-
mäisenä reagoivana aineena, esimerkin 3 menetelmällä saa-
daan N-(2-amino-3,4-diokso-1-syklobutenyyli)-N-(fenyylimet-
tyyli)glysiiniä, s.p. 177 - 179 °C.
Alkuaineanalyysi yhdisteelle $\text{C}_{13}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}_4$
- 30 Lasketut arvot: C, 60,00; H, 4,65; N, 10,76
Saadut arvot: C, 59,74; H, 4,60; N, 10,61

Esimerkki 4

[2-[(2-amino-3,4-diokso-1-syklobuten-1-yyli)amino]-
etyyli]fosfonihappo

Liuokseen, jossa oli 3,4-dietoksi-3-syklobuteeni-
5 1,2-dionia (4,00 g, 23,5 mmol) etanolissa (100 ml), li-
sättiin 2-aminoetyylifosfonihappodietyyliesteriä (5,43 g,
30,0 mmol), joka oli etanolissa (100 ml), yhden tunnin
aikana. Kun reaktioseoksen oli annettu olla yön yli, se
esiadsorboitiin silikageeliin ja puhdistettiin tuikekroma-
10 tografioimalla (5,5 cm halkaisija, gradienttieluointi
2,5 - 10 % isopropanolilla, joka oli dikloorimetaanissa),
ja näin saatiin [2-[(2-etoksi-3,4-diokso-1-syklobuten-1-
yyli)amino]etyyli]fosfonihappodietyyliesteriä öljynä, joka
kiinteytyi seisotettaessa (3,98 g, 55 %, s.p. 66 - 68 °C);
15 IR (KBr, cm^{-1}): 3400, 3180, 1800, 1700, 1600; MS (+FAB):
306 (MH^+ , 100), 278 (14), 137 (14), 109 (35); $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 ,
400 MHz): δ 6,58, 6,46 (leveä s, NH), 4,75 (leveä m, 2H),
4,21 - 4,07 (m, 4H), 4,00, 3,75 (leveä m, 2H), 2,08
(t:n d, J = 17,5 ja 6,5 Hz, 2H), 1,46 (leveä m, 3H),
20 1,35 (t, J = 7 Hz, 6H).

Liuos, jossa oli [2-[(2-etoksi-3,4-diokso-1-syklo-
buten-1-yyli)amino]etyyli]fosfonihappodietyyliesteriä
(1,69 g, 5,5 mmol) 100 % etanolissa (40 ml), laitettiin
kolviin, joka oli varustettu tiputussuppilolla ja typen
25 sisäänmenoputkella. Kylläistä etanolipitoista ammoniakkia
(190 ml) laitettiin tiputussuppiloon ja se lisättiin ti-
poittain yhden tunnin aikana. Reaktioseos jätettiin se-
koittumaan huoneenlämpötilaan yhteensä 24 tunniksi ja sit-
ten se väkevöitiin tyhjössä. Syntynyt kiinteä aine uudel-
leenkiteytettiin metanolista, joka oli etyyliasetaatissa,
30 ja näin saatiin [2-[(2-amio-3,4-diokso-1-syklobuten-1-
yyli)amino]etyyli]fosfonihappodietyyliesteriä keltaisena
kiinteänä aineena (1,27 g, 82 %, s.p. 150 - 152 °C (ha-
joaa); IR (KBr, cm^{-1}): 1805, 1650; MS (+FAB): 277 (MH^+ ,
35 100), 182 (20), 109 (15); $^1\text{H-NMR}$ (DMSO, 400 MHz): δ 7,5

(leveä s, 3 NH), 4,1 - 3,9 (m, 4H), 3,7 - 3,6 (m, 2H), 2,11 (t:n d, J = 17,5 ja 7,5 Hz, 2H), 1,22 (t, 6H).

Alkuaineanalyysi yhdisteelle $C_{10}H_{17}N_2O_5P \cdot 1,5 H_2O$

Lasketut arvot: C, 42,92; H, 6,27; N, 10,01

5 Saadut arvot: C, 42,90; H, 6,05; N, 10,00

Suspensio, jossa oli [2-[(2-amino-3,4-diokso-1-syklobuten-1-yyli)amino]etyyli]fosfonihappodietyyliesteriä, 1/5 hydraattia (0,90 g, 3,2 mmol) kuivassa 1,2-dikloorietaanissa (47 ml), laitettiin kolviin, joka oli varustettu palautusjäähdytyslauhduttimella ja josta oli aikaisemmin poistettu kaasut ja johon oli laitettu typpi-atmosfääri. Bromitrimetyylisilaania (2,6 ml, 19,8 mmol) lisättiin kolviin ruiskun kautta ja reaktioseosta sekoitettiin palautusjäähdytyslämpötilassa 10 minuuttia. Seos väkevöitiin sitten tyhjössä, jolloin saatiin ruosteen väristä kiinteää ainetta, joka liuotettiin sitten deionisoituun veteen (80 ml). Vesi pestiin dietyylieetterillä (2 x 100 ml) ja väkevöitiin tyhjössä. Syntynyt ruosteen värinen kiinteä aine uudelleenkiteytettiin metanolista ja vedestä, joka oli etyyliasetaatissa, ja näin saatiin otsikon tuote tumman keltaisena kiinteänä aineena (0,360 g, 50 %, s.p. 230 - 239 °C, hajoaa); IR (KBr, cm^{-1}): 1790; 1H -NMR (DMSO, 400 MHz): δ 7,5 (leveä s, 3 NH), 3,67 (leveä s, 2H), 1,85 (t:n d, J = 17,5 ja 7,5 Hz, 2H).

25 Alkuaineanalyysi yhdisteelle $C_6H_9N_2O_5P \cdot 1/5 H_2O$

Lasketut arvot: C, 32,21; H, 4,24; N, 12,52

Saadut arvot: C, 32,20; H, 4,00; N, 12,46

a) Seuraamalla esimerkin 4 menetelmää, paitsi, että aminometyyli-fosfonihappodietyyliesteriä käytetään reagoivana aineena, saadaan [[(2-amino-3,4-diokso-1-syklobutenyyli)amino]metyyli]fosfonihappoa 3/4 hydraattina, s.p. 220 - 250 °C (hajoaa).

Alkuaineanalyysi yhdisteelle $C_5H_7N_2O_5P \cdot 3/4 H_2O$

Lasketut arvot: C, 27,35; H, 3,90; N, 12,76

35 Saadut arvot: C, 27,72; H, 3,39; N, 12,39

b) Jälleen, käyttämällä 3-aminopropyylifosfonihappodietyyliesteriä reagoivana aineena esimerkin 4 menetelmässä, saadaan [3-[(2-amino-3,4-diokso-1-syklobuten-1-yyli)amino]propyyli]fosfonihappoa, s.p. 220 - 230 °C (hajoaa).

Alkuaineanalyysi yhdisteelle $C_7H_{11}N_2O_5P$

Lasketut arvot: C, 35,91; H, 4,74; N, 11,96

Saadut arvot: C, 35,94; H, 4,57; N, 11,76

c) Käyttämällä reagoivana aineena 4-aminobutyylifosfonihappodietyyliesteriä esimerkin 4 menetelmässä, saadaan tuotteena [4-[(2-amino-3,4-diokso-1-syklobuten-1-yyli)amino]butyyli]fosfonihappoa, 0,25 hydraattia, s.p. 220 - 242 °C (hajoaa).

Alkuaineanalyysi yhdisteelle $C_8H_{13}N_2O_5 \cdot 0.1/4 H_2O$

Lasketut arvot: C, 38,03; H, 5,38; N, 11,09

Saadut arvot: C, 38,09; H, 5,01; N, 11,09

Esimerkki 5

[(E)-4-[(2-amino-3,4-diokso-1-syklobuten-1-yyli)amino]-2-butenyyli]fosfonihappo

Typellä peitettyä liuosta, jossa oli [(E)-4-(N-ftaali-imido)-2-buten-1-yyli]fosfonihappodietyyliesteriä (8,58 g, 25,4 mmol) ja joka oli valmistettu Connel et al.:n menetelmän mukaan, J. Org. Chem., 54, 3359 (1989), etanolissa (75 ml), käsiteltiin 85 % hydratsiinihydraatilla (5 ml) ja kuumennettiin palautusjäähdytyslämpötilaan 15 minuutiksi. Käytännössä kiinteä reaktioseos väkevöitiin ja jaettiin 2,5 N natriumhydroksidiliuoksen (250 ml) ja dikloorimetaanin (150 ml) kesken, sekoittaen 30 minuuttia. Erotuksen jälkeen vesikerros uutettiin uudelleen dikloorimetaanilla (2 x 150 ml) ja yhdistetyt orgaaniset kerrokset kuivattiin (Na_2SO_4) ja väkevöitiin, jolloin saatiin [(E)-4-amino-2-buten-1-yyli]fosfonihappodietyyliesteriä (5,32 g, 25 mmol); tämä aine liuotettiin etanoliin (100 ml) ja lisättiin 1,5 tunnin aikana etanolipitoiseen (100 ml) 3,4-dioksi-3-syklobuteeni-1,2-dioniin

(4,32 g, 25,4 mmol). Kun reaktio oli seissyt yön yli, se väkevöitiin ja puhdistettiin tuikekromatografioimalla (7,5 cm halkaisija, eluointi 3 % metanolilla, joka oli dikloorimetaanissa), ja näin saatiin [(E)-4-[(2-etoksi-3,4-diokso-1-syklobuten-1-yyli)amino]-2-butenyyli]fosfoni-

5 happodietyyliesteriä vaalean keltaisena öljynä (7,15 g, 85 %); $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 200 MHz): δ 6,5 (leveä s, NH), 5,75 - 5,66 (m, 2H), 4,7 (q, $J = 7$ Hz, 2H), 4,23 (leveä s, 2H), 4,2 - 4,0 (m, 4H), 2,61 (d:n d, $J = 22$ ja 7 Hz, 2H), 1,46

10 (t, $J = 7$ Hz, 3H), 1,33 (t, $J = 7$ Hz, 6H).

Etanolipitoista ammoniakkaa (235 ml) yhdistettiin [(E)-4-etoksi-3,4-diokso-1-syklobuten-1-yyli)amino]-2-butenyyli]fosfoni-

15 happodietyyliesterin (7,15 g, 21,6 mmol) kanssa, ja liuos jätettiin sekoittumaan kolmeksi päiväksi ja haihdutettiin sitten. Uudelleenkiteyttämällä metanolista, joka oli etyyliasetaatissa, poistettiin keltainen epäpuhdas materiaali, mutta tuikekromatografiointi (7,5 cm halkaisija, eluointi 5 % metanolilla, joka oli dikloorimetaanissa) tarvittiin poistamaan polaarisempi epäpuhdas

20 materiaali. Uudelleenkiteyttämällä tämä aine metanolista, joka oli etyyliasetaatissa (lopullinen tilavuus = 200 ml), saatiin [(E)-4-[(2-amino-3,4-diokso-1-syklobuten-1-yyli)-amino]-2-butenyyli]fosfoni-

25 happodietyyliesteriä hiutalemaisena valkoisena kiinteänä aineena (4,43 g, 68 %, s.p. 145 - 147 °C); IR (KBr, cm^{-1}): 3280, 3100, 1800, 1640; MS (+FAB): 303 MH^+ (100), 135 (62); $^1\text{H-NMR}$ (DMSO, 400 MHz): δ 7,5 (leveä s, 3 HN), 5,74 - 5,68 (m, 1H), 5,57 - 5,48 (m, 1H), 4,09 (leveä s, 2H), 4,02 - 3,91 (m, 4H), 2,64 (d:n d, $J = 21,5$ ja 7 Hz, 2H), 1,19 (t, $J = 7$ Hz, 6H).

30 Alkuaineanalyysi yhdisteelle $\text{C}_{12}\text{H}_{19}\text{N}_2\text{O}_5\text{P}$
Lasketut arvot: C, 47,68; H, 6,34; N, 9,27
Saadut arvot: C, 47,46; H, 5,95; N, 9,21

Liuosta, jossa oli ((E)-4-[(2-amino-3,4-diokso-1-syklobuten-1-yyli)amino]-2-butenyyli]fosfoni-

35 happodietyyliesteriä (1,0 g, 3,3 mmol) ja bromitrimetyylisilaania

- (4,6 ml, 35 mmol) vedettömässä 1,2-dikloorimetaanissa (30 ml), typpiatmosfäärissä, kuumennettiin palautusjäähdytyslämpötilassa 20 minuuttia ja jäähdytettiin sitten ja haihdutettiin. Jäännös liuotettiin veteen (150 ml) ja pes-
5 tiin dietyylieetterillä (2 x 75 ml). Syntynyt aine, vesikerroksen väkevöimisen jälkeen, uudelleenkiteytettiin metanolista, joka oli etyyliasetaatissa (lopullinen tilavuus = 100 ml), jolloin saatiin [(E)-4-[(2-amino-3,4-diokso-1-syklobuten-1-yyli)amino]-2-butenyyli]fosfonihap-
10 poa, 1/3 hydraattina, keltaisena kiinteänä aineena (0,59 g, 71 %, s.p. 220 - 230 °C (hajoaa)); IR (KBr, cm⁻¹): 3280, 3100, 1800, 1640; 245 (M-H); ¹H-NMR (DMSO, 400 MHz): δ 7,47 (leveä s, 3 NH), 5,63 - 5,58 (m, 2H), 4,10 (leveä s, 2H), 2,38 (d:n d, J = 21 ja 6 Hz, 2H).
- 15 Alkuaineanalyysi yhdisteelle C₈H₁₁N₂O₅P.1/3 H₂O
Lasketut arvot: C, 38,11; H, 4,66; N, 11,11
Saadut arvot: C, 38,10; H, 4,46; N, 11,00

Esimerkki 6

- [2-[(2-amino-3,4-diokso-1-syklobuten-1-yyli)metyyliamino]etyyli]fosfonihappo
20
- Kylmää (0 °C) suspensiota, jossa oli 60 % natriumhydridiä (500 mg, 12,5 mmol) vedettömässä dimetyyliformamidissa (15 ml) typpiatmosfäärissä, käsiteltiin liuoksella, jossa oli [2-[(2-etoksi-3,4-diokso-1-syklobuten-1-yyli)amino]etyyli]fosfonihappodietyyliesteriä (3,23 g, 10,6 mmol), valmistettu esimerkissä 4 kuvatulla tavalla, dimetyyliformamidissa (20 ml), 30 minuutin ajan. Lisättiin jodimetaania (0,78 ml, 12,5 mmol) ja jäähaude poistettiin 30 minuutiksi ja laitettiin sitten takaisin 1 N suolahappoliuoksen (20 ml) lisäämiseksi. Reaktioseos kaadettiin veteen (200 ml), uutettiin dikloorimetaanilla (2 x 200 ml), kuivattiin (MgSO₄) ja väkevöitiin korkeatyhjössä (1 mm) 40 °C:ssa. Käsittelemätön aine puhdistettiin tukekromatografioimalla (7,5 cm halkaisija, eluointi 2,5 % metanolilla, joka oli dikloorimetaanissa), jolloin saatiin
35

[2-[(2-etoksi-3,4-diokso-1-syklobuten-1-yyli)metyyliamino]etyyli]fosfonihappodietyyliesteriä öljynä (3,00 g, 89 %); IR (ei liuotinta, cm^{-1}) 1805, 1715, 1620; MS (+FAB): 320 (MH^+ , 100), 109 (20); $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz): δ 4,78 - 4,74 (m, 2H), 4,16 - 4,09 (m, 4H), 3,94, 3,68 (m, 2H), 3,35, 3,19 (s, 3H), 2,15 - 2,09 (m, 2H), 1,48 - 1,44 (m, 3H), 1,34 (t, $J = 7 \text{ Hz}$, 6H).

Etanolipitoinen liuos (40 ml), jossa oli [2-[(2-etoksi-3,4-diokso-1-syklobuten-1-yyli)metyyliamino]etyyli]fosfonihappodietyyliesteriä (3,00 g, 9,40 mmol), yhdistettiin etanolipitoisen ammoniakiliuoksen (70 ml) kanssa ja jätettiin seisomaan 18 tunniksi. Tyhjössä väkevöinnin jälkeen kiinteä aine uudelleenkiteytettiin kahdesti metanolista, joka oli etyyliasetaatissa (lopullinen tilavuus = 50 ml), ja näin saatiin [2-[(2-amino-3,4-diokso-1-syklobuten-1-yyli)metyyliamino]etyyli]fosfonihappodietyyliesteriä kiinteänä aineena (2,10 g, 77 %, s.p. 130 - 132 °C); IR (KBr, cm^{-1}): 3320, 3160, 1800, 1670, 1650, 1640; MS (+FAB): 291 (MH^+ , 100), 196 (22), 109 (20); $^1\text{H-NMR}$ (DMSO, 400 MHz): δ 7,61 (leveä s, NH_2), 4,02 - 3,94 (m, 4H), 3,74 (leveä s, 2H), 3,13 (leveä s, 3H), 2,13 (t:n d, $J = 18$ ja 7,5 Hz, 2H), 1,22 (t6, $J = 7 \text{ Hz}$, 6H).

Alkuaineanalyysi yhdisteelle $\text{C}_{11}\text{H}_{19}\text{N}_2\text{O}_5\text{P}$

Lasketut arvot: C, 45,52; H, 6,60; N, 9,65

Saadut arvot: C, 45,41; H, 6,55; N, 9,65

Suspensiota, jossa oli [2-[(2-amino-3,4-diokso-1-syklobuten-1-yyli)metyyliamino]etyyli]fosfonihappodietyyliesteriä (660 mg, 2,3 mmol) vedettömässä 1,2-dikloorietaanissa (20 ml) typpi-atmosfäärissä, käsiteltiin bromi-trimetyylisilaanilla (2,0 ml, 15 mmol) ja kuumennettiin palautusjäähdytyslämpötilassa 10 minuuttia. Keltainen liuos väkevöitiin ja syntynyt kiinteä aine liuotettiin veteen (75 ml), pestiin dietyylieetterillä (2 x 50 ml) ja haihdutettiin. Kiinteä aine liuotettiin kiehuvaan metanoliin, suodatettiin ja väkevöitiin, lisäämällä etyyliase-

taattia siten, että lopulliseksi tilavuudeksi saatiin 75 ml, ja näin saatiin otsikon yhdiste keltaisena kiinteänä aineena (310 mg, 58 %, s.p. 230 - 260 °C, hajoaa); IR (KBr, cm^{-1}): 3340, 1800; MS (-FAB): 233 (M-H, 32), 148 (100); $^1\text{H-NMR}$ (DMSO, 400 MHz): δ 7,62 (leveä s, NH_2), 3,68 (leveä s, 2H), 3,16 (leveä s, 3H), 1,90 (t:n d, $J = 18$ ja 7,5 Hz, 2H).

Alkuaineanalyysi yhdisteelle $\text{C}_7\text{H}_{11}\text{N}_2\text{O}_5\text{P}$

Lasketut arvot: C, 35,91; H, 4,74; N, 11,96

10 Saadut arvot: C, 35,52; H, 4,79; N, 11,83

a) Seuraamalla esimerkin 6 menetelmää, paitsi, että ensimmäisenä reagoivana aineena käytetään aminometyyli-fosfonihappodietyyliesteriä, saadaan [[[2-amino-3,4-diokso-1-syklobuten-1-yyli)metyyliamino]metyyli]fosfonihappoa, s.p. 245 - 250 °C (hajoaa).

15

Alkuaineanalyysi yhdisteelle $\text{C}_6\text{H}_9\text{N}_2\text{O}_5\text{P}$

Lasketut arvot: C, 32,74; H, 4,12; N, 12,73

Saadut arvot: C, 32,62; H, 4,15; N, 12,87

Esimerkki 7

20 [2-(7,8-diokso-2,5-diatso-bisyyklo[4.2.0]okt-1(6)-en-2-yyli)etyyli]fosfonihappo

Liuos, jossa oli (2-aminoetyyli)karbamiinihappofenyylimetyyliesteriä (3,06 g, 16 mmol), (2-oksoetyyli)fosfonihappodietyyliidietyyliesteriä (2,88 g, 16 mmol) kuivassa metanolissa (90 ml), valmistettiin typpi-atmosfäärissä. Metanolipitoista vetykloridia lisättiin, kunnes liuos pysyi heikosti happamana (pH 6,5). Kolmen tunnin kuluttua lisättiin natriumsyanoboorihydridiä (0,25 g, 4,0 mmol) ja reaktio jätettiin seisomaan yön yli. Kun pH oli säädetty arvoon 1,5 väkevällä suolahapolla, metanoli poistettiin tyhjössä ja jäännös laimennettiin vedellä (25 ml). Kun vesikerros oli pesty dietyylieetterillä (3 x 25 ml), se tehtiin emäksiseksi pH-arvoon 10 1 N natriumhydroksidiliuoksella, se kyllästettiin kiinteällä natriumkloridilla ja uutettiin sitten kloroformilla (3 x 50 ml). Kuivattu

25

30

35

(Na_2SO_4) orgaaninen kerros esiadsorboitiin silikageeliin ja puhdistettiin tuikekromatografioimalla (3 cm halkaisija, gradienttieluointi 5 - 10 % metanolilla, joka oli dikloorimetaanissa), ja näin saatiin [2-[[-(dietoksifosfinyyli)etyyli]amino]etyyli]karbamiinihappofenyylimetyyliesteriä haalean keltaisena öljynä (2,90 g, 51 %); IR (ei liuotinta, cm^{-1}): 3300, 1715; MS (+FAB): 359 (MH^+ , 100), 91 (70); ^1H -NMR (CDCl_3 , 400 MHz): δ 7,36 (m, 5H), 5,46 (leveä s, NH), 5,10 (s, 2H), 4,16 - 4,02 (m, 4H), 3,29 (q, J = 5,5 Hz, 2H), 2,89 (t:n d, J = 17 ja 7 Hz, 2H), 2,75 (t, J = 5,5 Hz, 2H), t:n d, J = 18 ja 7 Hz, 2H), 1,82 (leveä s, NH), 1,31 (t, J = 7 Hz, 6H).

Alkuaineanalyysi yhdisteelle $\text{C}_{16}\text{H}_{27}\text{N}_2\text{O}_5\text{P} \cdot 4/5 \text{H}_2\text{O}$

Lasketut arvot: C, 51,55; H, 7,73; N, 7,51

15 Saadut arvot: C, 51,69; H, 7,83; N, 7,53

Kolviin, jossa oli 10 % palladioitua hiiltä (3,79 g) typpi-atmosfäärissä, lisättiin [2-[[2-(dietoksifosfinyyli)etyyli]karbamiinihappofenyylimetyyliesteriä (3,79 g, 10 mmol) etanolissa (50 ml), sen jälkeen 1,4-sykloheksadieeniä (10,4 ml, 110 mmol). Kun suspensiota oli sekoitettu yön yli, se suodatettiin Celite[®]:n läpi, esiadsorboitiin silikageeliin ja puhdistettiin tuikekromatografioimalla (7 cm halkaisija, eluointi kuivalla (MgSO_4) 5/10/85 ammoniumhydroksidi/metanoli/dikloorimetaanilla), jolloin saatiin [2-[(2-aminoetyyli)amino]etyyli]fosfonihappodietyyliesteriä keltaisena öljynä (1,98 g, 88 %); MS (+FAB): 225 (MH^+ , 9), 194 (100), 166 (34), 138 (71), 120 (38), 57 (39), 44 (32); ^1H -NMR (CDCl_3 , 400 MHz): δ 4,18 - 4,04 (m, 4H), 2,91 (t:n d, J = 15 ja 7 Hz, 2H), 2,80 (t, J = 5,5 Hz, 2H), 2,68 (t, J = 5,5 Hz, 2H), 1,98 (t:n d, J = 18 ja 7 Hz, 2H), 1,68 (leveä s, 3 NH), 1,33 (t, J = 7 Hz, 6H).

35 Liuoksia (10 ml kumpikin), joissa oli 3,4-dietoksi-3-syklobuteeni-1,2-dionia (1,27 ml, 8,6 mmol) ja [2-[(2-aminoetyyli)amino]etyyli]fosfonihappodietyylieste-

- riä (1,92 g, 8,6 mmol) etanolissa, injisoitiin erikseen ruiskupumpun kautta palautusjäähdytyslämpötilassa kiehuvaan etanoliin (22 ml) kolmen tunnin aikana. Kun reaktio oli kiehunut palautusjäähdytyslämpötilassa yön yli, punaisen-ruskea liuos esiadsorboitiin silikageeliin ja puhdistettiin tuikekromatografioimalla (7 cm halkaisija, gradienttieluointi 2,5 - 10 % metanolilla, joka oli etyyliasetaatissa) ja uudelleenkiteytettiin (metanoli etyyliasetaatissa), jolloin saatiin [2-(7,8-diokso-2,5-diatsabisyklo[4.2.0]okt-1(6)-en-2-yyli)etyyli]fosfonihappodietyyliesteriä beigenä kiinteänä aineena (0,78 g, 30 %, s.p. 115 - 116 °C); IR (KBr, cm^{-1}): 3179, 1780, 1660; MS (+FAB): 303 (MH^+ , 100), 109 (38); $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 499 MHz): δ 7,64 (leveä s, NH), 4,16 - 4,06 (m, 4H), 3,80 - 3,673 (m, 2H), 3,63 - 3,60 (m, 2H), 3,48 (t, $J = 5 \text{ Hz}$, 2H), 2,31 (t:n d, $J = 18$ ja $7,5 \text{ Hz}$, 2H), 1,33 (t, $J = 7 \text{ Hz}$, 6H).
- Alkuaineanalyysi yhdisteelle $\text{C}_{12}\text{H}_{19}\text{N}_2\text{O}_5\text{P}$
Laasketut arvot: C, 47,68; H, 6,34; N, 9,27
Saadut arvot: C, 47,39; H, 6,32; N, 9,22
- 20 Liuosta, jossa oli [2-(7,8-diokso-2,5-diatsabisyklo[4.2.0]okt-1(6)-en-2-yyli)etyyli]fosfonihappodietyyliesteriä (0,78 g, 2,6 mmol) ja bromitrimetyylisilaania (2,1 ml, 16 mmol) kuivassa 1,2-dikloorietaanissa (30 ml), kuumennettiin palautusjäähdytyslämpötilassa typpi-atmosfäärissä 20 minuuttia. Jäähdytetty reaktioseos väkevöitiin tyhjössä ja jäännös liuotettiin veteen (100 ml) ja pestiin dietyylietterillä (3 x 50 ml). Kun vesikerros oli väkevöity, jäännös uudelleenkiteytettiin vedestä (25 ml) ja metanolista (300 ml), jolloin saatiin kiinteää beigeä epäpuhdasta ainetta, joka poistettiin suodattamalla. Suodos väkevöitiin ja uudelleenkiteytettiin isopropanolissa olevasta vedestä, jolloin saatiin otsikon yhdiste keltaisena kiinteänä aineena (0,37 g, 58 %, s.p. 220 - 270 °C, hajoaa); IR (KBr, cm^{-1}): 1800; MS (-FAB): 245 (M-H);
- 25
- 30

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO/pisara DCl_3 :a, 400 MHz): δ 3,58 - 3,51 (m, 2H), 3,40 - 3,33 (m, 4H), 2,07 - 1,98 (m, 2H).

Alkuaineanalyysi yhdisteelle $\text{C}_8\text{H}_{11}\text{N}_2\text{O}_5\text{P}$

Lasketut arvot: C, 39,04; H, 4,50; N, 11,38

5 Saadut arvot: C, 38,06; H, 4,30; N, 11,11

Esimerkki 8

[2-(8,9-diokso-2,6-diatsabisyklo[5.2.0]non-1(7)-en-2-yyli)etyyli]fosfonihappo

10 Liuos, jossa oli (3-aminopropyyli)karbamiinihappo-fenyylimetyyliesteriä (6,11 g, 29 mmol), (2-oksoetyyli)-fosfonihappodietyyliesteriä (2,73 g, 43 mmol) kuivassa metanolissa (100 ml), valmistettiin typpi-atmosfäärissä. Metanolipitoista vetykloridia lisättiin, kunnes liuos py-
 15 syi heikosti happamana (pH 6,5). Useiden tuntien kuluttua reaktio tehtiin happamaksi (pH 1,5) väkevällä suolahapolla, metanoli poistettiin tyhjöissä ja jäännös laimennettiin vedellä (25 ml). Kun vesikerros oli pesty dietyylieetterillä (3 x 30 ml), se tehtiin emäksiseksi pH-arvoon 10
 20 1 N natriumhydroksidiliuoksella, kyllästettiin kiinteällä natriumkloridilla ja uutettiin sitten kloroformilla (3 x 50 ml). Kuivattu (Na_2SO_4) orgaaninen kerros esiadsorboitiin silikageeliin ja puhdistettiin tuikekromatografioimalla (7 cm halkaisija, gradienttieluointi 5 - 20 % metanolilla, joka oli dikloorimetaanissa), ja näin saatiin [3-[[2-(di-
 25 etoksifosfinyyli)etyyli]amino]propyyli]karbamiinihappofenyylimetyyliesteriä vahamaisena kiinteänä aineena (3,86 g, 36 %); IR (ei liuotinta, cm^{-1}): 3300, 1720, 1250, 1030; MS (+FAB): 373 (MH^+ , 100), 91 (90); $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 499 MHz): δ 7,36 - 7,29 (m, 5H), 5,58 (leveä s, NH), 5,09 (s, 2H),
 30 4,15 - 4,04 (m, 4H), 3,29 (q, $J = 6$ Hz, 2H), 2,91 (t:n d, $J = 16$ ja 7 Hz, 2H), 2,71 (t, $J = 6$ Hz, 2H), 1,98 (t:n d, $J = 18$ ja 7 Hz, 2H), 1,70 (p, $J = 6$ Hz, 2H), 1,31 (t, $J = 7$ Hz, 6H).

35 Liuos, jossa oli [3-[22-(dietoksifosfinyyli)etyyli]amino]propyyli]karbamiinihappofenyylimetyyliesteriä

(3,17 g, 8,5 mmol) absoluuttisessa etanolissa (40 ml), lisättiin 45 minuutin aikana 3,4-dietoksi-3-syklobuteeni-1,2-dioniin (2,3 ml, 16 mmol), joka oli liuotettu etanoliin (55 ml). Kun reaktioseoksen oli annettu olla yön yli, se esiadsorboitiin silikageeliin ja puhdistettiin tukekromatografioimalla (7 cm halkaisija, gradienttieluointi 2,5 - 10 % metanolilla, joka oli dikloorimetaanissa), ja näin saatiin [3-[[2-(dietoksifosfinyyli)etyyli](2-etoksi-3,4-diokso-1-syklobuten-1-yyli)amino]propyyli]karbamiinihappofenyylimetyyliesteriä viskoosina öljynä (3,75 g, 89 %); ¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ 7,35 (m, 5H), 5,45 (leveä m, NH), 5,09 (s, 2H), 4,80 - 4,71 (m, 2H), 4,16 - 4,09 (m, 4H), 3,90 - 3,48 (m, 4H), 3,23 - 3,20 (m, 2H), 2,16 - 2,05 (m, 2H), 1,85 - 1,79 (m, 2H), 1,47, 1,41 (t, J = 7 Hz, 3H), 1,34 (t, J = 7 Hz, 6H).

Kolviin, jossa oli 10 % palladioitua hiiltä (2,11 g) typpi-atmosfäärissä, lisättiin [3-[[2-(dietoksifosfinyyli)etyyli](2-etoksi-3,4-diokso-1-syklobuten-1-yyli)amino]propyyli]karbamiinihappofenyylimetyyliesteriä (2,11 g, 4,2 mmol) absoluuttisessa etanolissa (180 ml), sen jälkeen 1,4-sykloheksadieeniä (4,3 ml, 45 mmol). Kun oli sekoitettu viisi tuntia, reaktioseos suodatettiin Celite®:n läpi ja väkevöitiin tyhjössä, jolloin saatiin käsittelemätöntä kiinteää ainetta, joka uudelleenkiteytettiin metanolista ja etyyliasetaatista (kokonaistilavuus = 20 ml), suodatettiin ja pestiin heksaanilla, jolloin saatiin [2-(8,9-diokso-2,6-diatsabisyklo[5.2.0]non-1(7)-en-2-yyli)etyyli]fosfoni-happodietyyliesterihemihydraattia keraman värisenä kiinteänä aineena (0,82 g, 62 %, s.p. 148 - 149 °C); IR (KBr, cm⁻¹): 1810; ¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ 7,50 (leveä s, NH), 4,18 - 4,10 (m, 4H), 4,09 - 4,00 (m, 2H), 3,51 - 3,46 (m, 4H), 2,19 (t:n d, J = 18 ja 7,5 Hz, 2H), 2,10 - 2,04 (m, 2H), 1,34 (t, J = 7 Hz, 6H).

Alkuaineanalyysi yhdisteelle $C_{13}H_{21}N_2O_5P \cdot 1/2 H_2O$

Lasketut arvot: C, 47,99; H, 6,82; N, 8,61

Saadut arvot: C, 48,23; H, 6,57; N, 8,52

- 5 Liuosta, jossa oli [2-(8,9-diokso-2,6-diatsabisyklo[5.2.0]non-1(7)-en-2-yyli)etyyli]fosfiinihappodietyyli-
esteriä (1,41 g, 4,5 mmol) ja bromitrimetyylisilaania (4,2 ml, 32 mmol) kuivassa 1,2-dikloorietaanissa (50 ml),
kuumennettiin palautusjäähdytyslämpötilassa 20 minuuttia
10 typpi-atmosfäärissä. Jäähdytetty reaktioseos väkevöitiin
tyhjössä ja jäännös liuotettiin veteen (100 ml) ja pestiin
dietyyli-etterillä (3 x 75 ml). Vesi poistettiin tyhjössä
ja syntynyt kiinteä aine uudelleenkiteytettiin vedestä ja
isopropanolista, jolloin saatiin [2-(8,9-diokso-2,6-diat-
sabisyklo[5.2.0]non-1(7)-en-2-yyli)etyyli]fosfonihappoa
15 1/5 hydraattina, keltaisena kiinteänä aineena (0,91 g,
78 %, s.p. 260 - 278 °C, hajooa); IR (KBr, cm^{-1}): 1800;
 1H -NMR (DMSO 1 tippa DCI :a, 400 MHz): δ 3,85 - 3,79
(m, 2H), 3,35 - 3,32 (m, 2H), 1,97 - 1,87 (m, 4H).

Alkuaineanalyysi yhdisteelle $C_9H_{13}N_2O_5P \cdot 1/5 H_2O$

- 20 Lasketut arvot: C, 40,98; H, 5,12; N, 10,68

Saadut arvot: C, 40,98; H, 4,98; N, 10,38

Esimerkki 9

[2-(4-hydroksi-8,9-diokso-2,6-diatsabisyklo[5.2.0]-
non-1(7)-en-2-yyli)etyyli]fosfonihappo

- 25 Liuos, jossa oli 1,3-diamino-2-hydroksipropaania
(27,0 g, 0,300 mol) kuivassa asetonitriilissä (270 ml),
pidettiin ympäristön lämpötilassa vesihauteella, ja
sitä käsiteltiin di-t-butyylidikarbonaatilla (23,0 ml,
0,100 mol), joka oli asetonitriilissä (90 ml), kahden tun-
30 nin ajan, sekoittaen voimakkaasti mekaanisella sekoitta-
jalla, ja sitten se jätettiin seisomaan yön yli. Reaktio-
seos väkevöitiin tyhjössä ja jäännös liuotettiin suola-
liuokseen (250 ml), johon lisättiin bromikresoli-vihreää.
Seosta käsiteltiin sitten 1 N suolahappoliuoksella, kunnes
35 se juuri muuttui keltaiseksi, se pestiin dikloorimetaanil-

la (3 x 250 ml) ja tehtiin sitten emäksiseksi (pH 12) lisäämällä 2,5 N natriumhydroksidiliuosta. Tuote uutettiin kloroformiin (15 x 250 ml), kuivattiin natriumsulfaatilla ja väkevöitiin, jolloin saatiin (3-amino-2-hydroksipropyli)karbamiinihappo-1,1-dimetyylietyyliesteriä valkoisena kiinteänä aineena (7,76 g, 41 %, s.p. 77 - 79 °C); IR (KBr, cm^{-1}): 3360, 1680; MS (+FAB): 191 (MH^+ , 42), 135 (100), 58 (78); $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz): δ 5,04 (leveä s, NH), 3,65 - 3,60 (m, 1H), 3,34 - 3,22 (m, 1H), 3,12 - 3,05 (m, 1H), 2,83 (d:n d, $J = 13$ ja 4 Hz, 1H), 2,63 (d:n d, $J = 13$ ja 7,5 Hz, 1H), 1,44 (s, 9H).

Liuos, jossa oli (3-amino-2-hydroksipropyli)karbamiinihappo-1,1-dimetyylietyyliesteriä (7,73 g, 41 mmol), natriumkarbonaattia (6,52, 62 mmol) ja dietyyli-2-bromietyyllifosfonaattia (11,8 ml, 65 mmol) absoluuttisessa etanolissa (150 ml), valmistettiin typpiatmosfäärissä. Seosta kuumennettiin palautusjäähdytyslämpötilassa yön yli ja sitten se väkevöitiin tyhjössä. Jäännös liuotettiin kloroformiin (150 ml) ja esiadsorboitiin sitten silikageeliin ja puhdistettiin tuikekromatografioimalla (7 cm halkaisija, gradienttieluointi 2,5 - 20 % metanolilla, joka oli dikloorimetaanissa), ja näin saatiin [3-[[2-dietoksifosfinyyli)etyyli]amino]-2-hydroksipropyli]karbamiinihappo-1,1-dimetyylietyyliesteriä värittömänä öljynä (11,6 g, 77 %); IR (ei liuotinta, cm^{-1}): 3320, 1710, 1170, 1040; MS (+FAB): 355 (MH^+ , 68), 255 (90), 58 (100); $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz): δ 5,23 (leveä s, NH), 4,16 - 4,05 (m, 4H), 3,77 (m, 1H), 3,32 - 2,90 (m, 4H), 2,73 (d:n d, $J = 12$ ja 3,5 Hz, 1H), 2,58 (d:n d, $J = 12$ ja 8,5 Hz, 1H), 2,00 (t:n d, $J = 18$ ja 7 Hz, 2H), 1,43 (s, 9H), 1,32 (t, $J = 7$ Hz, 6H).

Liuokseen, jossa oli 3,4-dietoksi-3-syklobuteeni-1,2-dionia (5,0 ml, 34 mmol) absoluuttisessa etanolissa (180 ml) ja joka oli valmistettu typpiatmosfäärissä, lisättiin liuos, jossa oli [3-[[2-(dietoksifosfinyyli)etyyli]amino]-2-hydroksipropyli)etyyli]amino]-2-hydroksipro-

pyyli]karbamiinihappo-1,1-dimetyylietyyliesteriä (12,11 g, 34 mmol) etanolissa (60 ml), yhden tunnin aikana. Reaktio-
seosta sekoitettiin huoneenlämpötilassa yön yli ja sitten
se väkevöitiin tyhjössä. Jäännös liuotettiin kloroformiin
5 (150 ml), esiadsorboitiin silikageeliin ja puhdistettiin
tukekromatografioimalla (7 cm halkaisija, gradientti-
eluointi 2,5 - 15 % metanolilla, joka oli dikloorimetaa-
nissa), ja näin saatiin [3-[[2-(dietoksifosfinyyli)etyy-
li](2-etoksi-3,4-diokso-1-syklobuten-1-yyli)amino]-2-hyd-
10 roksipropyyli]karbamiinihappo-1,1-dimetyylietyyliesteriä
kirkkaana viskoosina öljynä (11,34 g, 70 %); IR (ei liuo-
tinta, cm^{-1}): 3350, 1800, 1700; $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz):
 δ 5,37, 5,19 (leveä s, NH), 4,82 - 4,72 (m, 3H), 4,16 -
3,11 (m, 11H), 2,24 - 2,14 (m, 2H), 1,47 - 1,43 (m, 12H),
15 1,32 (t, $J = 7 \text{ Hz}$, 6H).

Liuos, jossa oli [3-[[2-(dietoksifosfinyyli)etyy-
li](2-etoksi-3,4-diokso-1-syklobuten-1-yyli)amino]-2-hyd-
roksipropyyli]karbamiinihappo-1,1-dimetyylietyyliesteriä
(11,34 g, 24 mmol) 96 % muurahaishapossa (100 ml), valmis-
20 tettiin typpi-atmosfäärissä ja sekoitettiin huoneenlämpöti-
lassa yön yli. Reaktioseos väkevöitiin sitten tyhjössä,
jolloin saatiin paksua keltaista öljyä, joka liuotettiin
absoluuttiseen etanoliin (120 ml) ja lisättiin tipoittein
1,5 tunnin aikana liuokseen, jossa oli di-isopropyylietyy-
25 liamiinia (16,7 ml, 96 mmol) absoluuttisessa etanolissa
(360 ml). Kun oli kuumennettu palautusjäähdytyslämpötilas-
sa yön yli, reaktioseos väkevöitiin tyhjössä ja jäännös
liuotettiin kloroformiin (150 ml), esiadsorboitiin silika-
geeliin ja puhdistettiin tukekromatografioimalla (9 cm
30 halkaisija, gradienttieluointi 5 - 20 % etanolilla, joka
oli dikloorimetaanissa), ja näin saatiin [2-(4-hydroksi-
8,9-diokso-2,6-diatsabisyklo[5.2.0]non-1(7)-en-2-yyli)-
etyyli]fosfonihappodietyyliesteriä valkoisena kiinteänä
aineena (5,94 g, 74 %, s.p. 169 - 171 °C); IR (KBr, cm^{-1}):
35 3330, 3200, 1800, 1250, 1030; MS (+FAB): 333 (MH^+ , 100),

185 (50), 179 (78); $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz): δ 7,18 (leveä s, NH), 4,52 - 4,44 (m, 1H), 4,20 (m, 1H), 4,14 - 4,04 (m, 4H), 3,79 - 3,70 (m, 2H), 3,57 - 3,54 (m, 2H), 3,36 (d, $J = 14$ Hz, 1H), 2,33 - 2,13 (m, 2H), 1,32 (t:n d, $J = 13$ ja 7 Hz, 6H).

Alkuaineanalyysi yhdisteelle $\text{C}_{13}\text{H}_{21}\text{N}_2\text{O}_6\text{P}$

Lasketut arvot: C, 46,89; H, 6,37; N, 8,43

Saadut arvot: C, 47,07; H, 6,11; N, 8,37

Liuokseen, jossa oli [2-(4-hydroksi-8,9-diokso-2,6-diatsabisyklo[5.2.0]non-1(7)-en-2-yyli)etyyli]fosfonihappodietyyliesteriä (2,5 g, 7,5 mmol) kuivassa 1,2-dikloorietaanissa (100 ml) typpi-atmosfäärissä, lisättiin bromitrimetyylisilaneja (9,2 ml, 60 mmol). Reaktioseosta kuumentettiin palautusjäähdytyslämpötilassa 20 minuuttia ja sitten se väkevöitiin tyhjössä, jolloin saatiin keltaisen-oranssia vaahtoa, joka liuotettiin veteen (100 ml). Vesi pestiin eetterillä (3 x 100 ml) ja väkevöitiin sitten tyhjössä, jolloin saatiin kiinteää ainetta, joka uudelleenkiteytettiin vedestä ja isopropanolista, jolloin saatiin [2-(4-hydroksi-8,9-diokso-2,6-diatsabisyklo[5.2.0]non-1(7)-en-2-yyli)etyyli]fosfonihappoa 1/6 hydraattina, haalean keltaisena kiinteänä aineena (1,79 g, 86 %, s.p. 268 - 270 °C, hajoo); IR (KBr, cm^{-1}): 3480, 3220, 1820; MS (-FAB): 275 (M-H, 22), 148 (100); $^1\text{H-NMR}$ (DMSO 1 tippa DCl :a, 400 MHz): δ 3,90 (m, 1H), 3,85 - 3,74 (m, 2H), 3,46 (d, $J = 13$ Hz, 1H), 3,34 (d:n d, $J = 13$ ja 7 Hz, 1H), 3,28 (m, 2H), 1,98 - 1,89 (m, 2H).

Alkuaineanalyysi yhdisteelle $\text{C}_9\text{H}_{13}\text{N}_2\text{O}_6\text{P} \cdot 1/6 \text{H}_2\text{O}$

Lasketut arvot: C, 38,72; H, 4,81; N, 10,03

Saadut arvot: C, 38,46; H, 4,59; N, 10,03

a) Seuraamalla esimerkin 9 menetelmää sillä poikkeuksella, että reagoivana aineena käytettiin 2,2-dimetyyli-1,3-propaanidiamiinia, saadaan [2-(4,4-dimetyyli-8,9-diokso-2,6-diatsabisyklo[5.2.0]non-1(7)-en-2-yyli)etyyli]-fosfonihappomonohydraattia, s.p. 265 - 282 °C (hajoo).

Alkuaineanalyysi yhdisteelle $C_{11}H_{17}N_2O_5P \cdot H_2O$

Lasketut arvot: C, 43,14, H, 6,25; N, 9,15

Saadut arvot. C, 42,98, H, 6,04; N, 9,02

- 5 b) Seuraamalla esimerkin 9 menetelmää sillä poikkeuksella, että reagoivina aineina käytettiin 1,3-propaanidiamiinia ja dietyyli-3-bromipropyylifosfonaattia, saadaan [3-(8,9-diokso-2,6-diatsabisyklo[5.2.0]non-1(7)-en-2-yyli)propyyli]fosfoni happoa, s.p. 244 - 248 °C.

Alkuaineanalyysi yhdisteelle $C_{10}H_{15}N_2O_5P$

- 10 Lasketut arvot: C, 43,80; H, 5,51; N, 10,23

Saadut arvot: C, 43,93; H, 5,42; N, 10,18

- 15 c) Seuraamalla esimerkin 9 menetelmää sillä poikkeuksella, että reagoivat aineet ovat 1,3-propaanidiamiini ja dietyyli-(E)-(3-kloori-1-propenylyli)fosfonaatti, saadaan [(E)-3-(8,9-diokso-2,6-diatsabisyklo[5.2.0]non-1(7)-en-2-yyli)-1-propenylyli]fosfoni happoa 1/6 hydraattina, s.p. 255 - 275 °C (hajoaa).

Alkuaineanalyysi yhdisteelle $C_{10}H_{13}N_2O_5P \cdot 1/6 H_2O$

Lasketut arvot: C, 43,64; H, 4,88; N, 10,18

- 20 Saadut arvot: C, 43,69; H, 4,68; N, 10,02

Esimerkki 10

8,9-diokso-2,6-diatsabisyklo[5.2.0]non-1(7)-eeni-2-etikkahappo

- 25 Liuosta, jossa oli (3-aminopropyli)karbamiinihappopofenyylimetyyliesteriä (7,08 g, 34 mmol) ja N,N-di-isopropylietyyliamiinia (4,5 ml, 26 mmol) vedettömässä dimetyyliformamidissa (100 ml) typpi-atmosfäärissä, jäähdytettiin 10 °C:seen ja sitä käsiteltiin t-butyylibromiasetaatilla (2,80 ml, 17 mmol) viiden minuutin ajan. Tunnin kulu-
30 luttua haude poistettiin ja reaktioseosta sekoitettiin yön yli, se kaadettiin veteen (500 ml) ja tehtiin emäksiseksi (pH 12) 2,5 N natriumhydroksidiliuoksella. Vesikerros uutettiin dikloorimetaanilla (2 x 250 ml), joka kuivattiin natriumsulfaatilla ja väkevöitiin tyhjässä kuumentuen di-
35 metyyliformamidin poistamiseksi. Jäännös puhdistettiin

tuikekromatografioimalla (9 cm halkaisija, gradientti-eluoointi 2,5 - 3,5 % metanolilla, joka oli dikloorimetäänissa), ja näin saatiin [3-[[[(1,1-dimetyylietoksikarbonyyli)metyyli]amino]propyyli]karbamiinihappofenyylimetyyliesteriä haalean keltaisena öljynä (4,50 g, 82 %); ¹H-NMR (CDCl₃, 200 MHz): δ 7,35 (m, 5H), 5,43 (leveä s, NH), 5,09 (s, 2H), 3,35 - 3,24 (m, 4H), 2,68 (t, J = 6,5 Hz, 2H), 1,68 (p, J = 6,5 Hz, 2H), 1,46 (s, 9H).

Etanolipitoinen liuos (60 ml), jossa oli [3-[[[(1,1-dimetyylietoksikarbonyyli)metyyli]propyylikarbamiinihappofenyylimetyyliesteriä (4,49 g, 13,9 mmol) typpi-atmosfäärissä, lisättiin 3,4-dietoksi-3-syklobuteeni-1,2-dionia (2,0 ml, 13 mmol), joka oli samassa liuottimeks 860 ml), yhden tunnin aikana. Kolmen ja puolen tunnin kuluttua reaktioseos esiadsorboitiin silikageeliin ja puhdistettiin tuikekromatografioimalla (7,5 cm halkaisija, gradientti-eluoointi 30 - 60 % etyyliasetaatilla, joka oli petrooli-eetterissä), ja näin saatiin [3-[[[(1,1-dimetyylietoksikarbonyyli)metyyli]-(2-etoksi-3,4-diokso-1-syklobuten-1-yyli)amino]propyyli]karbamiinihappofenyylimetyyliesteriä viskoosina värittömänä öljynä (5,26 g, 91 %); MS (+CI): 447 (MH⁺, 100), 391 (38); ¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ 7,35 (m, 5H), 5,55, 4,97 (leveä m, NH), 5,10 (s, 2H), 4,75, 4,73 (q, J = 7 Hz, 2H), 4,29, 3,99 (s, 2H), 3,74, 3,49 (t, J = 6,5 Hz, 2H), 3,29 - 3,22 (m, 2H), 1,84 (m, 2H), 1,48, 1,47 (s, 9H), 1,45 - 1,40 (m, 3H).

Jäähdytettyyn (20 °C) kolviin, jossa oli 10 % paladioitua hiiltä (25,25 g) typpi-atmosfäärissä, lisättiin [-[[[(1,1-dimetyylietyylioksikarbonyyli)metyyli]-(2-etoksi-3,4-diokso-1-syklobuten-1-yyli)amino]propyyli]karbamiinihappofenyylimetyyliesteriä (5,25 g, 11,8 mmol), joka oli etanolissa (500 ml), sen jälkeen 1,4-sykloheksadieeniä (11 ml, 0,12 mol) viiden minuutin aikana. Viiden tunnin kuluttua suspensio suodatettiin Celite[®]:n läpi, pesten runsaalla määrällä etanolia (1 l). Etanoli haihdutettiin ja

jäännös liuotettiin dikloorimetaaniin ja puhdistettiin tuikekromatografioimalla (7,5 cm, gradienttieluointi 2,5 - 3 % metanolilla, joka oli dikloorimetaanissa), ja näin saatiin (8,9-diokso-2,6-diatsabisyklo[5.2.0]non-1(7)-en-2-yyli)etikkahap-
5 po-1,1-dimetyylietyyliesteriä valkoisena kiinteänä aineena 82,59 g, 82 %, s.p. 167 - 168 °C); IR (KBr, cm⁻¹): 3200, 1800, 1720; MS (EI): 266 (M⁺, 42), 210 (33), 166 (37), 165 (100), 154 (58), 138 (37), 70 (58); ¹H-NMR (DMSO, 400 MHz): δ 8,62 (leveä s, NH), 4,38 (s, 2H),
10 3,36 - 3,27 (m, 4H), 1,91 (m, 2H), 1,40 (s, 9H).

Alkuaineanalyysi yhdisteelle C₁₃H₁₈N₂O₄

Lasketut arvot: C, 58,63; H, 6,81; N, 10,52

Saadut arvot: C, 58,57; H, 5,78; N, 10,40

Etanolipitoista (86 ml) liuosta, jossa oli (8,9-di-
15 okso-2,6-diatsabisyklo[5.2.0]non-1(7)-en-2-yyli)etikkahap- po-1,1-dimetyylietyyliesteriä (2,29 g, 8,60 mmol), käsi- teltiin huoneenlämpötilassa 2,5 N natriumhydroksidiliuok- sella (3,5 ml, 8,7 mmol), ja sen annettiin sekoittua yön yli. Suspensio suodatettiin, pesten etyyliasetaatilla, ja
20 näin saatiin kiinteää ainetta, joka uudelleenkiteytettiin metanoli/vesi/isopropanolista (lopullinen tilavuus 50 ml), jolloin saatiin (8,9-diokso-2,6-diatsabisyklo[5.2.0]non- 1(7)-en-2-yyli)etikkahapponatriumsuolahydraattia (1,43 g, 66 %, s.p. 280 - 300 °C, hajoaa); MS (-FAB): 321 (M-H, 37), 209 (M-Na, 100); ¹H-NMR (DMSO 1 tippa DCl:a, 400 MHz): δ 4,40 (s, 2H), 3,36 - 3,25 (m, 4H), 1,89 (m, 2H).
25

Alkuaineanalyysi yhdisteelle C₉H₉N₂NaO₄·H₂O

Lasketut arvot: C, 43,21; H, 4,43; N, 11,20

30 Saadut arvot: C, 43,29; H, 4,38; N, 11,32

a) Seuraamalla esimerkin 10 menetelmää sillä poik-
keuksella, että reagoivana aineena käytettiin etyyli-3-
bromipropionaattia, saadaan 3-(8,9-diokso-2,6-diatsabisyk-
lo[5.2.0]non-1(7)-en-2-yyli)propionihapponatriumsuolasesk-
35 vihydraattia, s.p. 310 (hajoaa).

Alkuaineanalyysi yhdisteelle $C_{10}H_{11}N_2NaO_4 \cdot 1,5 H_2O$

Lasketut arvot: C, 44,04; H, 4,99; N, 10,27

Saadut arvot: C, 44,28; H, 5,15; N, 10,24

Esimerkki 11

- 5 2-[(1H-tetratsol-5-yyli)metyyli]-2,6-diatsabisyklo[5.2.0]non-1(7)-eeni-8,9-dioni

10 Liuosta, jossa oli (3-aminopropyyli)karbamiinihappo-1,1-dimetyylietyyliesteriä (6,00 g, 34 mmol), valmistettu Saari et al.:n menetelmän mukaan, J. Med. Chem.,
33, 97 (1990), absoluuttisessa etanolissa (90 ml), käsiteltiin natriumkarbonaatilla (3,96 g, 37 mmol), sen jälkeen liuoksella, jossa oli bromiasetonitriiliä (2,6 ml, 37 mmol) etanolissa (30 ml), 45 minuutin ajan. Kun oli sekoitettu yön yli huoneenlämpötilassa, kolvin sisältö
15 suodatettiin, esiadsorboitiin silikageeliin ja puhdistettiin tuikekromatografioimalla (7 cm halkaisija, eluointi 2,5 % metanolilla, joka oli dikloorimetaanissa), ja näin saatiin [3-(syanometyyliamino)propyyli]karbamiinihappo-1,1-dimetyylietyyliesteriä keltaisena öljynä (3,99 g,
20 55 %); IR (ei liuotinta, cm^{-1}): 3330, 2240, 1700; MS (+CI): 214 (MH^+ , 20)187 (76), 158 (100), 131 (44); 1H -NMR ($CDCl_3$, 400 MHz): δ 4,80 (leveä s, NH), 3,61 (s, 2H), 3,22 (q, J = 6,5 Hz, 2H), 2,79 (t, J = 6,5 Hz, 2H), 1,69 (p, J = 6,5 Hz, 2H), 1,45 (s, 9H).

25 Liuosta, jossa oli 3,4-dietoksi-3-syklobuteeni-1,2-dionia (2,6 ml, 18 mmol) absoluuttisessa etanolissa (90 ml), käsiteltiin [3-(syanometyyliamino)propyyli]karbamiinihappo-1,1-dimetyylietyyliesterillä (3,90 g, 18 mmol), joka oli etanolissa (30 ml), 90 minuutin ajan.
30 40 tunnin kuluttua reaktioseos haihdutettiin, liuotettiin dikloorimetaanin, esiadsorboitiin silikageeliin ja puhdistettiin tuikekromatografioimalla (7 cm halkaisija, gradienttieluointi 0 - 5 % metanolilla, joka oli dikloorimeetaanissa), ja näin saatiin [3-[(syanometyyli)-(2-etoksi-3,4-diokso-1-syklobuten-1-yyli)amino]propyyli]karbamiini-

happo-1,1-dimetyylietyyliesteriä keltaisena öljynä (5,48 g, 90 %); IR (ei liuotinta, cm^{-1}): 3360, 1800; MS (+FAB): 282 (76), 238 (98), 158 (100); $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz): δ 4,81 (q, $J = 7$ Hz, 2H), 4,75 (leveä s, NH), 4,45, 3,66 (s, 2H), 3,48, 3,60 (leveä m, 2H), 3,26 - 3,15 (m, 2H), 1,91 (p, $J = 6,5$ Hz, 2H), 1,50 (t, $J = 7$ Hz, 3H), 1,45 (s, 9H).

Valmistettiin liuos, jossa oli [3-[(syanometyyli)-(2-etoksi-3,4-diokso-1-syklobuten-1-yyli)amino]propyyli]karbamiinihappo-1,1-dimetyylietyyliesteriä (5,48 g, 16 mmol) 96 % muurahaishapossa (40 ml) typpiatmosfäärissä. 24 tunnin kuluttua liuotin poistettiin ja jäännös liuotettiin isopropanoliin ja väkevöitiin useita kertoja. Lisätettiin etanolia (40 ml) ja suspensiota sekoitettiin yön yli, ja se suodatettiin, jolloin saatiin (8,9-diokso-2,6-diatsabisyklo[5.2.0]non-1(7)-en-2-yyli)asetonitriiliä 1/8 hydraattina, valkoisena kiinteänä aineena 81,50 G, 48 %, S.P. 215 - 218 °C; IR (KBr, cm^{-1}): 3220, 1810; MS (DEI): 191 (M^+ , 57), 135 (41), 70 (41), 43 (70), 41 (100); $^1\text{H-NMR}$ (DMSO, 400 MHz): δ 8,83 (leveä s, NH), 4,84 (s, 2H), 3,40 - 3,30 (m, 4H), 1,95 (m, 2H).

Alkuaineanalyysi yhdisteelle $\text{C}_9\text{H}_9\text{N}_3\text{O}_2 \cdot 1/8 \text{H}_2\text{O}$

Lasketut arvot: C, 55,93; H, 4,69; N, 21,74

Saadut arvot: C, 55,99; H, 4,76; N, 21,90

Liuokseen, jossa oli (8,9-diokso-2,6-diatsabisyklo[5.2.0]non-1(7)-en-2-yyli)asetonitriiliä, 1/8 hydraattia (1,54 g, 8,0 mmol) kuivassa dimetyyliformamidissa (35 ml) typpiatmosfäärissä, lisättiin natriumatsidia (0,79 g, 12 mmol) ja ammoniumkloridia (0,65 g, 12 mmol). Reaktioseosta kuumennettiin hitaasti 125 °C:seen, se pidettiin tässä lämpötilassa kaksi tuntia, jäähdytettiin huoneenlämpötilaan ja suodatettiin sitten. Väkevöity suodos liuotettiin veteen ja haihdutettiin. Jäännös uudelleenkiteytettiin metanolista, jolloin saatiin 2-[(1H-tetratsol-5-yy-li)metyyli]-2,6-diatsabisyklo[5.2.0]non-1(7)-eeni-8,9-

dionia 1/3 hydraattina, harmahtavan valkoisina kiteinä (1,18 g, 61 %, s.p. 264 - 267 °C); IR (KBr, cm^{-1}): 3200, 1810; $^1\text{H-NMR}$ (DMSO, 400 MHz): δ 8,70 (s, NH), 5,24 (s, 2H), 3,34 - 3,28 (m, 4H), 1,92 (m, 2H).

- 5 Alkuaineanalyysi yhdisteelle $\text{C}_9\text{H}_{10}\text{N}_6\text{O}_2 \cdot 1/3 \text{H}_2\text{O}$
 Lasketut arvot: C, 45,00; H, 4,48; N, 34,98
 Saadut arvot: C, 45,28; H, 4,21; N, 34,76

a) Seuraamalla esimerkin 11 menetelmää sillä poikkeuksella, että reagoivana aineena käytettiin 3-bromipropionitriiliä, saadaan 2-[2-(1H-tetratsol-5-yyli)etyyli]-2,6-diatsabisyklo[5.2.0]non-1(7)-eeni-8,9-dionia, s.p. 255 - 262 (hajoaa).

- Alkuaineanalyysi yhdisteelle $\text{C}_{10}\text{H}_{12}\text{N}_6\text{O}_2$
 Lasketut arvot: C, 48,38; H, 4,87; N, 33,85
 15 Saadut arvot: C, 48,10; H, 4,80; N, 34,19

Esimerkki 12

[2-[9,10-diokso-2,7-diatsabisyklo[6.2.0]dek-1(8)-en-2-yyli)etyyli]fosfonihappo

- Liuosta, jossa oli 1,4-diaminobutaania (30 ml, 0,30 mmol) kuivassa tetrahydrofuraanissa (90 ml), pidettiin 0 °C:ssa ja sitä käsiteltiin di-t-butyylidikarbonaattilla (23 ml, 0,10 mol), joka oli tetrahydrofuraanissa (90 ml), 1,5 tunnin jana, sekoittaen voimakkaasti mekaanisella sekoittajalla, ja sitten sen annettiin olla yön yli.
 25 Reaktioseos väkevöitiin tyhjössä ja jäännös liuotettiin veteen (100 ml), johon lisättiin bromikresoli-vihreää. Seosta käsiteltiin 1 N suolahappoliuoksella, kunnes se juuri muuttui keltaiseksi, se pestiin dikloorimetaanilla (2 x 250 ml) ja tehtiin emäksiseksi (pH 12) lisäämällä
 30 2,5 N natriumhydroksidiliuosta. Tuote uutettiin kloroformiin (6, 250 ml), kuivattiin natriumsulfaatilla ja väkevöitiin, jolloin saatiin (4-aminobutyyli)karbamiinihappo-1,1-dimetyylietyyliesteriä keltaisena öljynä (13,4 g, 71 %); IR (ei liuotinta, cm^{-1}): 3350, 1700; MS (EI): 188
 35 (M^+ , 4), 132 (56), 115 (33), 70 (100); $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400

MHz): δ 4,76 (leveä s, NH), 3,11 (q, $J = 6$ Hz, 2H), 2,70 (t, $J = 6$ Hz, 2H), 1,58 - 1,45 (m, 4H), 1,43 (s, 9H).

Liuos, jossa oli (4-aminobutyyli)karbamiinihappo-1,1-dimetyylietyyliesteriä (13,3 g, 71 mmol), natriumkarbonaattia (11,25, 106 mmol) ja dietyyli-2-bromietyylifosfonaattia (20 ml, 104 mmol) absoluuttisessa etanolissa (150 ml), valmistettiin typpiatmosfäärissä. Tätä seosta kuumennettiin palautusjäähdytyslämpötilassa yön yli ja sitten se väkevöitiin tyhjössä. Jäännös liuotettiin kloroformiin (150 ml) ja esiadsorboitiin sitten silikageeliin ja puhdistettiin tuikekromatografioimalla (7 cm halkaisija, gradienttieluointi 5 - 30 % metanolilla, joka oli dikloorimetaanissa), ja näin saatiin [4-[[2-(dietoksifosfinyyli)etyyli]amino]butyyli]karbamiinihappo-1,1-dimetyylietyyliesteriä värittömän öljynä (13,7 g, 55 %); MS (+FAB): 353 (MH^+ , 100), 150 (68), 56 (83); 1H -NMR ($CDCl_3$, 400 MHz): δ 5,01 (leveä s, NH), 4,17 - 4,03 (m, 4H), 3,15 - 3,08 (m, 2H), 2,92 (t:n d, $J = 15$ ja 7,5 Hz, 2H), 2,84 (leveä s, NH), 2,66 (leveä t, $J = 7$ Hz, 2H), 2,02 (t:n d, $J = 18$ ja 7,5 Hz, 2H), 1,56 - 1,52 (m, 4H), 1,43 (s, 9H), 1,33 (t, $J = 7$ Hz, 6H).

Liuokseen, jossa oli 3,4-dietoksi-3-syklobuteeni-1,2-dionia (5,8 ml, 39 mmol) absoluuttisessa etanolissa (200 ml), valmistettu typpiatmosfäärissä, lisättiin liuos, jossa oli [4-[[2(dietoksifosfinyyli)etyyli]amino]butyyli]karbamiinihappo-1,1-dimetyylietyyliesteriä (13,7 g, 39 mmol) etanolissa (75 ml), 1,75 tunnin aikana. Reaktioseosta sekoitettiin huoneenlämpötilassa yön yli ja sitten se väkevöitiin tyhjössä. Jäännös liuotettiin kloroformiin (150 ml), esiadsorboitiin silikageeliin ja puhdistettiin tuikekromatografioimalla (9 cm halkaisija, eluointi 2,5 % metanolilla, joka oli dikloorimetaanissa), ja näin saatiin [4-[[2-(dietoksifosfinyyli)etyyli](2-etoksi-3,4-diokso-1-syklobuten-1-yyli)amino]butyyli]karbamiinihappo-1,1-dime-

tyylietyyliesteriä keltaisena viskoosina öljynä (16,8 g, 90 %).

5 Liuos, jossa oli [4-[[2-(dietoksifosfinyyli)etyyli](2-etoksi-3,4-diokso-1-syklobuten-1-yyli)amino]butyyli]karbamiinihappo-1,1-dimetyylietyyliesteriä (16,8 g, 35 mmol) 96 % muurahaishapossa (100 ml), valmistettiin typpi-atmosfäärissä, ja sitä sekoitettiin huoneenlämpötilassa yön yli. Reaktioseos väkevöitiin sitten tyhjässä, jolloin saatiin paksua keltaista öljyä, joka liuotettiin absoluuttiseen etanoliin (125 ml) ja lisättiin tipoittain 1,5 tunnin aikana liuokseen, jossa oli di-isopropyylietyyliamiinia (17 ml, 98 mmol) absoluuttisessa etanolissa (375 ml). Kun reaktioseosta oli kuumennettu palautusjäähdytyslämpötilassa yön yli, se väkevöitiin tyhjässä ja 15 jäännös liuotettiin kloroformiin (150 ml), esiadsorboitiin silikageeliin ja puhdistettiin tuikekromatografioimalla (9 cm halkaisija, gradienttieluointi 5 -10 % metanolilla, joka oli dikloorimetaanissa), ja näin saatiin [2-(9,10-diokso-2,7-diatsabisyklo[6.2.0]dek-1(8)-en-2-yyli)etyyli]fosfoni-happodietyyliesteriä haalean keltaisena kiinteänä aineena (9,65 g, 83 %, s.p. 103 - 105 °C); IR (KBr, cm^{-1}): 3440, 3230, 1795; MS (+FAB): 331 (MH^+ , 100), 109 (31); ^1H -NMR (CDCl_3 , 400 MHz): δ 7,14 (leveä s, NH), 4,16 4,05 (m, 6H), 3,39 - 3,36 (m, 4H), 2,17 (t:n d, J = 19 ja 25 7,5 Hz, 2H), 1,74 - 1,68 (m, 4H), 1,33 (t, J = 7 Hz, 6H). Alkuaineanalyysi yhdisteelle $\text{C}_{14}\text{H}_{23}\text{N}_2\text{O}_5\text{P}$
Lasketut arvot: C, 50,91; H, 7,02; N, 8,48
Saadut arvot: C, 50,76; H, 6,82; N, 8,37

30 Liuokseen, jossa oli [2-(9,10-diokso-2,7-diatsabisyklo[6.2.0]dek-1(8)-en-2-yyli)etyyli]fosfoni-happodietyyliesteriä (7,60 g, 23 mmol) kuivassa 1,2-dikloorietaanissa (300 ml) typpi-atmosfäärissä, lisättiin bromitrimetyylisilaania (25 g, 160 mmol). Reaktioseosta kuumennettiin palautusjäähdytyslämpötilassa 25 minuuttia ja sitten 35 se väkevöitiin tyhjässä, jolloin saatiin tummaa ruosteen

- väristä öljyä, joka liuotettiin veteen (250 ml). Vesi pestiin eetterillä (3 x 250 ml) ja väkevöitiin sitten tyhjössä, jolloin saatiin keltaisen-oranssia kiinteää ainetta, joka uudelleenkiteytettiin vedestä (100 ml), ja näin saatiin
- 5 [2-(9,10-diokso-2,7-diatsabisyklo[6.2.0]dek-1(8)-en-2-yyli)etyyli]fosfonihappohydraattia kyllanruskeana kiinteänä aineena (3,80 g, 60 %, s.p. 266 - 271 °C, hajoaa); IR (KBr, cm^{-1}): 3350, 3260, 1800; MS (-FAB): 273 (M-H); $^1\text{H-NMR}$ (DMSO, 400 MHz): δ 8,32 (leveä s, NH), 3,94 - 3,87
- 10 (m, 2H), 3,31 - 3,28 (m, 2H), 3,22 - 3,18 (m, 2H), 1,96 - 1,87 (m, 2H), 1,61 - 1,49 (m, 4H).
- Alkuaineanalyysi yhdisteelle $\text{C}_{10}\text{H}_{15}\text{N}_2\text{O}_5\text{P}\cdot\text{H}_2\text{O}$
 Lasketut arvot: C, 41,10; H, 5,86; N, 9,59
 Saadut arvot: C, 41,22; H, 5,76; N, 9,65
- 15 Esimerkeissä 7 ja 8 kuvatulla tavalla saadaan seuraavat yhdisteet:

	<u>Esimerkki</u>	<u>Yhdiste</u>
20	13	[(E)-3-[7,8-diokso-2,5-diatsabisyklo[4.2.0]okt-1(6)-en-2-yyli)-1-propenyli]fosfonihappo
	14	[3-(7,8-diokso-2,5-diatsabisyklo[4.2.0]okt-1(6)-en-2-yyli)propyyli]fosfonihappo

- 25 Määritettiin, että tämän keksinnön yhdisteet ovat kilpailevia NMDA:n antagonisteja, määrittämällä niiden kyky estää 3-(2-karboksipiperatsinyyli-4-yyli)propyyli-1-fosfonihapon (CPP), tunnetun kilpailevan NMDA:n antagonistin, sitoutuminen NMDA-reseptoreihin rotan aivojen homogenaatissa. Samalla tavoin, kuin Murphy et al.:n menetelmässä, J. Pharmacol. Exp. Therap. 240 (3) 778 (1987), rotan aivohomogenaatteja, joista endogeeninen glutamaatti oli poistettu, inkuboitiin (3H)CPP:n (8 nM) kanssa, joka yhdiste oli testattu, ja sitten kutakin homogenaattia
- 30 pus-kuroitiin 15 minuuttia 23 °C:ssa, jolloin lopulliseksi
- 35

tilavuudeksi saatiin 2 millilitraa. Radioaktiivisen ligandin määrä, jonka koeyhdiste on syrjäyttänyt, ilmaistaan prosentteina NMDA:n syrjäyttämän radioaktiivisen ligandin määrästä. Koeyhdisteen estokonsentraatio, joka syrjäyttää
5 50 % radioaktiivisesti merkitystä CPP:stä, määritetään annos-vastearvioista.

Näiden yhdisteiden ominaisuudet osoitetaan myös suoraan, osoittamalla vastaavien yhdisteiden NMDA-antagonistiset ominaisuudet Swiss-albinouroshiirissä (CD-1 -kan-
10 ta, Charles River), jotka painoivat 18 - 22 grammaa ol-
tuaan 18 tuntia syömättä ja joita oli totuteltu tarkkailu-
laatikkoon 30 minuuttia. Hiiret esikäsiteltiin vastaavilla
koeyhdisteillä, sen jälkeen 30 minuutin kuluttua NMDA:lla
(195 mg/kg, vatsakalvoon, ED₉₀-annos yleistettyyn lihas-
15 jäykkyyteen) Hiiriä tarkkailtiin sitten 30 minuuttia, mer-
kiten muistiin viipymäaika yleistyneen lihasjäykkyyden
alkuun (kontrolloimaton raajojen takajalan kuopiminen ja/-
tai torsolihasen nykiminen sekä siihen liittyvä oikaisu-
refleksin katoaminen) ja kuolema. Viimeksi mainitusta ar-
20 vosta määritetään hengissä selvitymiselle ED₅₀. Tässä stan-
dardissa tutkimuskoemenetelmässä erityiset testattavat
yhdisteet ja niiden vaikutukset, jotka edustavat kaikkien
tässä olevien yhdisteiden vaikutusta, esitetään seuraavas-
sa taulukossa.

Taulukko

	<u>Yhdiste esi-</u> <u>merkistä</u>	CPP:N sitoutu- minen IC ₅₀ (μm)	NMDA:lla aiheutet- tu kuolleisuus ED ₅₀ (mg/kg)
5	1	1,6	>100
	1(a)	190	>100
	1(b)	2,3	>100
	1(c)	10,2	>100
	2	5,2	>100
	2(a)	19,6	>100
	2(b)	>100	>100
10	3	10,5	>100
	3(a)	30	>100
	3(b)	50% (100)	>100
	4	0,471	28,7
	4(a)	>10	>100
	4(b)	2,59	>100
	4(c)	68% (10)	>30
15	5	52% (10)	>30
	6	1,0	50% (50)
	6(a)	>10	>150
	7	0,092	6,2
	8	0,030	2,1
	9	0,019	1,8
	9(a)	0,28	50% (5)
20	9(b)	>1	>10
	9(c)	>10	>5
	10	0,55	>20
	10(a)	0,34	>20
	11	0,038	>10
	11(a)	40% (10)	>5
	12	0,041	80% (5)

25 Jossa CPP-sitoutumisen syrjäyttäminen ilmaistaan prosentteina, se on μM-konsentraationa, joka on annettu konsentraationa suluissa. Vastaavasti kuolleisuuden esto prosentteina annetaan annokselle suluissa.

30 Siten tämän keksinnön yhdisteet osoittavat kyvyn antagonisoida NMDA:lla aiheutettua kuolleisuutta in vivo hiirissä. Ne kilpailevat 3-(2-karboksipiperatsinyyli-4-yyli)propyyli-1-fosfonihapon (CPP), tunnetun kilpailevan NMDA-antagonistin kanssa sen sitoutumispaikasta. Esillä olevan keksinnön yhdisteet ovat siten kilpailevia NMDA-antagonisteja.

Esillä olevan keksinnön yhdisteet vaikuttavat NMDA:lla aiheutettua kuolemaa vastaan, ja ne ovat käyttökelpoisia hoidettaessa keskushermoston häiriöitä, kuten kouristuksia, aivosoluvauriota ja vastaavia hermojen rappeumahäiriöitä, kuten vanhuuden tylsistymistä, Alzheimerin tautia, Huntingdonin tanssitautilia, halvausta, veren alhaista sokeripitoisuutta, aivohalvausta, aivojen verettömyyttä, epilepsiaa ja olivo-ponto-pikkuaivojen surkastumista.

10 Siten edellä mainittujen uusien yhdisteiden lisäksi keksinnön avulla saadaan menetelmä, jolla estetään hermoston rappeumahäiriöitä, jotka johtuvat kiihottavien aminohappojen NMDA-reseptoreiden ylistimuloinnista aivoissa ja selkäytimessä, ja menetelmässä annetaan nisäkkäälle, joka
15 kärsii tällaisesta rappeumasairaustilasta, kouristusta estävä, hermoa suojaava määrä tämän keksinnön NMDA:n antagonistia.

Sellaisenaan tämän keksinnön yhdisteet voidaan antaa puhtaina tai farmaseuttisen kantaja-aineen kanssa tällaisen hoidon tarpeessa olevalle potilaalle. Farmaseuttinen kantaja-aine voi olla kiinteä tai nestemäinen.

Siten tämän keksinnön avulla saadaan myös farmaseuttinen koostumus, joka käsittää kaavan I mukaista yhdistettä, joka on esitetty ja määritetty tässä edellä, tai
25 sen farmaseuttisesti hyväksyttävää suolaa ja farmaseuttisesti hyväksyttävää kantaja-ainetta.

Kiinteä kantaja-aine voi käsittää yhden tai useampia aineita, jotka voivat toimia myös makuaineina, muotin liukuaineina, solubilisoivina aineina, suspensioivina aineina, täyteaineina, rakeiden liukuaineina, puristuksen apuaineina, sideaineina tai tablettia hajottavina aineina; se voi olla myös kapselointiainetta. Jauheissa kantaja-aine on hienojakoista kiinteää ainetta, joka on seoksena hienojakoisen vaikuttavan aineosan kanssa. Tableteissa
35 vaikuttava aineosa sekoitetaan kantaja-aineen kanssa, jol-

- la kantaja-aineella on riittävät puristusominaisuudet, sopivina osuuksina, ja puristetaan haluttuun muotoon ja kokoon. Jauheissa ja tableteissa on edullisesti korkeintaan 99 % vaikuttavaa aineosaa. Sopivia kiinteitä kantaja-
- 5 aineita ovat esimerkiksi kalsiumfosfaatti, magnesiumstea-
raatti, talkki, sokerit, laktoosi, dekstriini, tärkkelys,
gelatiini, selluloosa, metyylliselluloosa, natriumkarboksi-
metyylliselluloosa, polyvinyylipyrrolidoni, alhaisen sula-
mislämpötilan omaavat vahat ja ioninvaihtohartsit.
- 10 Nestemäisiä kantaja-aineita käytetään valmistet-
taessa liuoksia, suspensioita, emulsioita, siirappeja,
eliksiirejä ja painekoostumuksia. Vaikuttava aineosa voi-
daan liuottaa tai suspensoida farmaseuttisesti hyväksyttä-
vään nestemäiseen kantaja-aineeseen, kuten veteen, orgaa-
- 15 niseen liuottimeen, kummankin tällaisen seokseen tai far-
maseuttisesti hyväksyttäviin öljyihin tai rasvoihin. Nes-
temäisessä kantaja-aineessa voi olla muita sopivia farma-
seuttisia apuaineita, kuten solubilisoivia aineita, emul-
gaattoreita, puskureita, säilöntäaineita, makeutusaineita,
- 20 makuaineita, suspensioivia aineita, täyteaineita, väriai-
neita, viskositeetin säätöaineita, stabilisaattoreita tai
osmoottisen paineen säätelyaineita. Sopivia esimerkkejä
nestemäisistä kantaja-aineista annettaviksi suun kautta ja
ruoansulatuskanavan ulkopuolelle, ovat vesi (joka sisältää
- 25 osittain edellä olevia lisäaineita, esim. selluloosajoh-
dannaisia, edullisesti natriumkarboksimeyylliselluloosa-
liuosta), alkoholit (mukaan lukien yhdenarvoiset alkoholit
ja monenarvoiset alkoholit, esim. glykolit) ja niiden joh-
dannaiset, ja öljyt (esim. jakotislattu kookosöljy ja maa-
pähkinäöljy). Annettaessa ruoansulatuskanavan ulkopuolel-
- 30 le, kantaja-aine voi olla myös öljyesteri, kuten etyyli-
oleaatti ja isopropyylimyristaatti. Steriilejä nestemäisiä
kantaja-aineita käytetään steriileissä nestemäisessä muo-
dossa olevissa koostumuksissa, jotka annetaan ruoansula-
- 35 tuskanavan ulkopuolelle. Paineekoostumukseen käytettävä

nestemäinen kantaja-aine voi olla halogenoitu hiilivety tai jokin muu farmaseuttisesti hyväksyttävä ponneaine.

5 Nestemäisiä farmaseuttisia koostumuksia, jotka ovat steriilejä liuoksia tai suspensioita, voidaan käyttää esimerkiksi lihakseen, vatsakalvoon tai ihon alle annettavana injektiona. Steriilejä liuoksia voidaan antaa myös suonensisäisesti. Yhdisteet voidaan antaa myös suun kautta joko nestemäisen ja kiinteän koostumuksen muodossa.

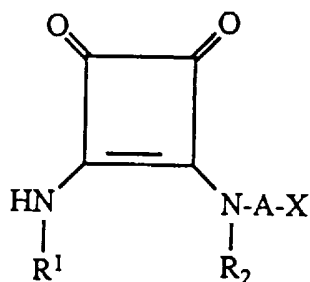
10 Edullisesti farmaseuttinen koostumus on yksikkölääkemuodossa, esim. tabletteina tai kapseleina. Tällaisessa muodossa koostumus jaetaan edelleen yksikköannoksiin, jotka sisältävät sopivat määrät vaikuttavaa aineosaa; yksikkölääkemuodot voivat olla pakattuja koostumuksia, esimerkiksi pakattuja jauheita, lääkepulloja, ampulleja, esitetyttä ruiskuja tai nesteitä sisältäviä pusseja.
15 Yksikkölääkemuoto voi olla esimerkiksi kapseli tai tabletti itse, tai se voi olla sopiva määrä mitä tahansa tällaisia koostumuksia pakkausmuodossa.

20 Määrittääkseen tehokkaan määrän annettavaa yhdistettä keskushermoston rappeumahäiriöiden lievittämiseksi, lääkärin tarvitsee ainoastaan arvioida annetun NMDA:n antagonistin vaikutukset potilaassa, nostamalla vähitellen suun kautta annettavaa annostusta noin 1 mg:sta/kg noin 20 mg:aan/kg, kunnes saavutetaan haluttu oireiden helpotustaso.
25 Jatkovaa annosohjetta voidaan sitten muunnella haluttujen tulosten saamiseksi, rajojen ollessa noin 1 - 100 mg/päivä. Samanlaisia menetelmiä noudatetaan, määrittäessä tehokkaita annosrajoja suonensisäisen tai lihakseen tapahtuvan annon jälkeen. Kun yhdistettä käytetään
30 ennaltaehkäisevästi, ehkäistäessä rappeutuvaa havaintokyvyn toimintaa Alzheimerin tylsistymisessä, toimitaan yksilöllisemmin, suhteuttamalla lääkeannostus parantuneisiin muistivasteisiin tai vastaavasti toivottuihin vasteisiin, jotka voivat liittyä kiihottavien aminohapporeseptoreiden
35 ylistimuloinnin helpottumiseen.

Patenttivaatimukset

1. Menetelmä terapeuttisesti käyttökelpoisten kaa-
van (I) mukaisten [[[2-amino-3,4-diokso-1-syklobuten-1-
5 yyli)amino]alkyyli]happojohdannaisten ja niiden farmaseut-
tisesti hyväksyttävien suolojen valmistamiseksi,

10



(I)

jossa

15

R^1 on vety, alkyyli, jossa on 1 - 6 hiiliatomia, tai fenyylialkyyli, jossa on 7 - 12 hiiliatomia;

R^2 on vety, alkyyli, jossa on 1 - 6 hiiliatomia, alkenyyli, jossa on 2 - 6 hiiliatomia, tai fenyylialkyyli, jossa on 7 - 12 hiiliatomia; tai

20

R^1 ja R^2 yhdessä ovat Z, jolloin Z on $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{C}(\text{R}^6)(\text{R}^7)\text{CH}_2-$ tai $-\text{CH}_2\text{C}(\text{R}^8)(\text{R}^9)-\text{C}(\text{R}^{10})(\text{R}^{11})\text{CH}_2-$, joissa R^6 , R^8 ja R^{10} ovat toisistaan riippumatta vety, alkyyli, jossa on 1 - 6 hiiliatomia, tai hydroksyyli, ja R^7 , R^9 ja R^{11} ovat toisistaan riippumatta vety tai alkyyli, jossa on 1 - 6 hiiliatomia;

25

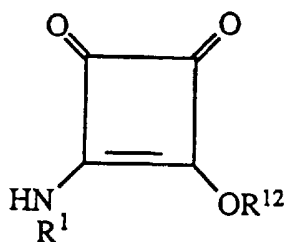
A on alkyleeni, jossa on 1 - 6 hiiliatomia, tai alkenyleeni, jossa on 2 - 6 hiiliatomia;

X on CO_2R^3 , jossa R^3 on vety tai alkyyli, jossa on 1 - 6 hiiliatomia, $\text{P}(\text{O})(\text{OR}^4)(\text{OR}^5)$, jossa R^4 ja R^5 ovat toisistaan riippumatta vety, alkyyli, jossa on 1 - 6 hiiliatomia, 3,5-diokso-1,2,4-oksadiatsolidin-2-yyli tai 5-tetratsolyyli, t u n n e t t u siitä, että

30

a) saatetaan yhdiste, jonka kaava on (II)

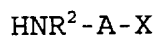
35



(II)

jossa R^1 on edellä määriteltä ja OR^{12} on mikä tahansa poistuva alkoksi- tai aralkoksiryhmä, reagoimaan yhdisteen kanssa, jonka kaava on (III)

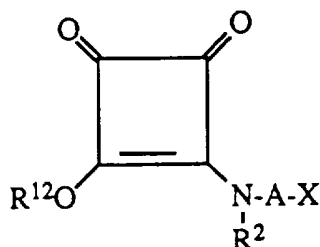
5



(III)

jossa R^2 , A ja X ovat edellä määritellyt, tai sen suolan tai suojatun muodon kanssa ja tarvittaessa poistetaan mahdolliset suojaryhmät, jolloin saadaan kaavan I mukainen yhdiste, jossa R^2 on edellä määriteltä, ja haluttaessa se eristetään farmaseuttisesti hyväksyttävänä suolana; tai
b) saatetaan yhdiste, jonka kaava on (IV)

15



(IV)

20

jossa X, R^2 ja R^{12} ovat edellä määritellyt, tai sen suola tai suojattu muoto reagoimaan yhdisteen kanssa, jonka kaava on (V)



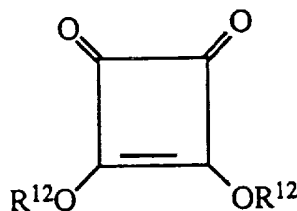
(V)

25

jossa R^1 on edellä määriteltä, ja poistetaan mahdolliset suojaryhmät, jolloin saadaan vastaava kaavan I mukainen yhdiste tai sen suola; tai

c) saatetaan yhdiste, jonka kaava on (VI)

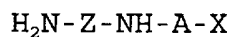
30



(VI)

jossa R^{12} on edellä määriteltä, jolloin ryhmät R^{12} ovat samat tai erilaiset, reagoimaan yhdisteen kanssa, jonka kaava on (VII)

5

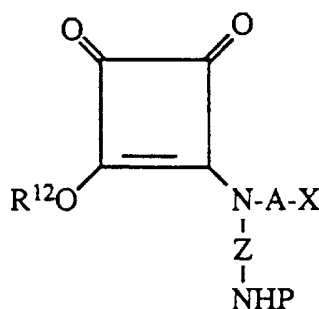


(VII)

jossa X, Z ja A ovat edellä määritellyt, tai sen suolan tai suojatun muodon kanssa, ja tarvittaessa poistetaan mahdolliset suojaryhmät, jolloin saadaan vastaava kaavan (I) mukainen yhdiste, jossa R^1 ja R^2 yhdessä ovat Z ja A ja X ovat edellä määritellyt; tai

d) poistetaan suojaus, tarvittaessa selektiivisesti, ja syklisoidaan yhdiste, jonka kaava on (VIII)

15



(VIII)

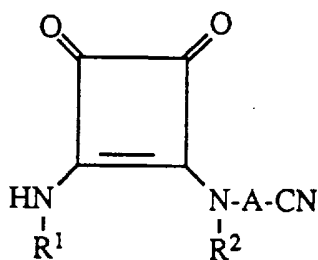
20

jossa X, Z, R^{12} ja A ovat edellä määritellyt, tai sen suola tai suojattu muoto, ja P on aminoryhmän suojaryhmä, joka on edullisesti selektiivisesti poistettavissa, jos X on suojattu, jolloin saadaan kaavan (I) mukainen yhdiste, jossa R^1 ja R^2 yhdessä ovat Z, ja tarvittaessa poistetaan myös X:ssä mahdollisesti olevat suojaryhmät; tai

25

e) saatetaan yhdiste, jonka kaava on (IX)

30



(IX)

35

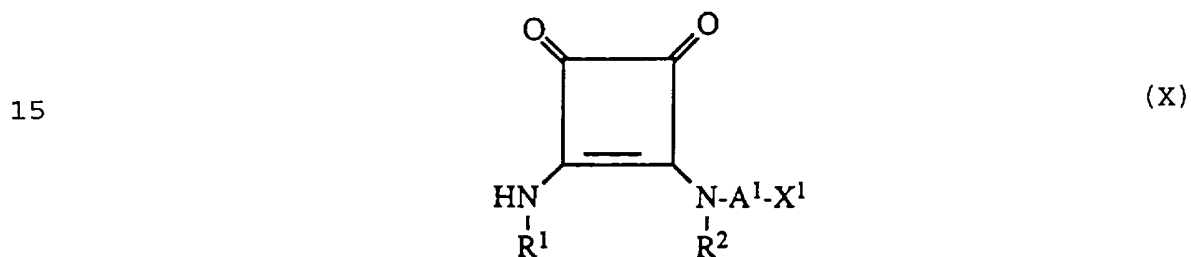
jossa R^1 , R^2 ja A ovat edellä määritellyt, reagoimaan atsidin kanssa, jolloin saadaan vastaava kaavan I mukainen yhdiste, jossa X on 5-tetratsolyyli; tai

5 f) muutetaan kaavan I mukainen yhdiste, jossa R^3 , R^4 ja R^5 ovat alkyyliryhmiä, kaavan I mukaiseksi yhdisteeksi, jossa R^3 , R^4 ja R^5 ovat vetyjä, tai sen suolaksi; tai

g) tehdään kaavan I mukaisen yhdisteen suola happamaksi, vapaan hapon saamiseksi, tai tehdään kaavan I mukainen yhdiste emäksiseksi sen suolan saamiseksi;

10 tai

h) hajotetaan lämmön avulla yhdiste, jonka kaava on (X)



20 jossa R^1 on edellä määriteltä, X^1 on CO_2R^3 tai $-\text{PO}(\text{OR}^4)(\text{OR}^5)$, joissa R^3 , R^4 ja R^5 merkitsevät kaikki alkyyliä, 3,5-diokso-1,2,4-oksadiatsolidin-2-yyli tai suojattu 5-tetratsolyyli, ja $-A^1-$ on alkyleeni, jossa on 2 - 6 hiiliatomia ja joka on substituoitu $-\text{S}(\text{O})_m$ -aryyliradikaalilla, jossa m

25 on 1 tai 2, ja tarvittaessa poistetaan mahdolliset suojaryhmät, jolloin saadaan vastaava kaavan I mukainen yhdiste, jossa A on alkenyleeni, jossa on 2 - 6 hiiliatomia.

2. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että R^1 ja R^2 ovat toisistaan riippumatta vety, metyyli, allyyli, metallyyli tai bentsyyli, tai R^1 ja

30 R^2 yhdessä ovat $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{C}(\text{R}^6)(\text{R}^7)\text{CH}_2-$ tai $-\text{CH}_2\text{C}(\text{R}^8)(\text{R}^9)-\text{C}(\text{R}^{10})(\text{R}^{11})\text{CH}_2-$, joissa R^6 , R^8 ja R^{10} ovat toisistaan riippumatta vety, alkyyli, jossa on 1 - 6 hiiliatomia, tai hydroksyyli, ja R^7 , R^9 ja R^{11} ovat toisistaan riippumatta

35 vety tai alkyyli, jossa on 1 - 6 hiiliatomia.

3. Patenttivaatimuksen 1 tai 2 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että A on alkyleeni, jossa on 1 - 4 hiiliatomia, tai trans-2-butenyleeni.

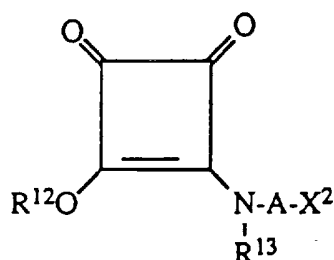
5 4. Jonkin patenttivaatimuksen 1 - 3 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että X on karboksyyli, fosfonyyli tai 5-tetratsolyyli.

5 5. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että valmistetaan N-(2-amino-3,4-diokso-1-syklobuten-1-yyli)-beta-alaniini;
10 N-(2-amino-3,4-diokso-1-syklobutenyyli)glysiinietyylieste-ri;
2-[2-[(2-amino-3,4-diokso-1-syklobuten-1-yyli)amino]etyyli]-1,2,4-oksadiatsolidiini-3,5-dioni;
N-[2-(metyyliamino)-3,4-diokso-1-syklobutenyyli]-beta-ala-
15 niini;
N-(2-amino-3,4-diokso-1-syklobuten-1-yyli)-N-(2-propenyyli)glysiini;
N-(2-amino-3,4-diokso-1-syklobutenyyli)-N-(2-metyyli-2-propenyyli)glysiinihappo;
20 [2-[(2-amino-3,4-diokso-1-syklobuten-1-yyli)amino]etyyli]-fosfoni-
happo;
[[2-amino-3,4-diokso-1-syklobutenyyli)amino]metyyli]fos-
foni-
happo;
[3-[(2-amino-3,4-diokso-1-syklobuten-1-yyli)amino]propyy-
25 li]fosfoni-
happo;
[4-[(2-amino-3,4-diokso-1-syklobuten-1-yyli)amino]butyy-
li]fosfoni-
happo;
[(E)-4-[(2-amino-3,4-diokso-1-syklobuten-1-yyli)amino]-2-
butenyyli]fosfoni-
happo;
30 [2-[(2-amino-3,4-diokso-1-syklobuten-1-yyli)metyyliamino]-
etyyli]fosfoni-
happo;
[[2-amino-3,4-diokso-1-syklobuten-1-yyli)metyyliamino]me-
tyyli]fosfoni-
happo;
[2-(7,8-diokso-2,5-diatsabisyklo[4.2.0]okt-1(6)-en-2-
35 yyli)etyyli]fosfoni-
happo;

- [2-(8,9-diokso-2,6-diatsabisyklo[5.2.0]non-1(7)-en-2-yyli)etyyli]fosfonihappo;
 [2-(4-hydroksi-8,9-diokso-2,6-diatsabisyklo[5.2.0]non-1(7)-en-2-yyli)etyyli]fosfonihappo;
 5 [2-(4,4-dimetyyli-8,9-diokso-2,6-diatsabisyklo[5.2.0]non-1(7)-en-2-yyli)etyyli]fosfonihappo;
 [3-(8,9-diokso-2,6-diatsabisyklo[5.2.0]non-1(7)-en-2-yyli)propyyli]fosfonihappo;
 [(E)-3-(8,9-diokso-2,6-diatsabisyklo[5.2.0]non-1(7)-en-2-yyli)-1-propenyyli]fosfonihappo;
 10 8,9-diokso-2,6-diatsabisyklo[5.2.0]non-1(7)-eeni-2-etikka-happo;
 3-(8,9-diokso-2,6-diatsabisyklo[5.2.0]non-1(7)-en-2-yyli)-propionihappo;
 15 2-[(1H-tetratsol-5-yyli)metyyli]-2,6-diatsabisyklo[5.2.0]non-1(7)-eeni-8,9-dioni;
 2-[2-(1H-tetratsol-5-yyli)etyyli]-2,6-diatsabisyklo[5.2.0]non-1(7)-eeni-8,9-dioni;
 N-(2-amino-3,4-diokso-1-syklobutenyyli)glysiini;
 20 4-[(2-amino-3,4-diokso-1-syklobutenyyli)amino]vohappo;
 3-[[3,4-diokso-2-[(fenyylimetyyli)amino]-1-syklobutenyyli]amino]propionihappo;
 N-(2-amino-3,4-diokso-1-syklobutenyyli)-N-(fenyylimetyyli)glysiini; tai
 25 [2-(8,10-diokso-2,7-diatsabisyklo[6.2.0]dek-1(8)-en-2-yyli)etyyli]fosfonihappo;
 tai sen farmseuttisesti hyväksyttävä suola.

6. Jonkin patenttivaatimuksen 1 - 5 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että tuote valmistetaan
 30 alkalimetalli-, maa-alkalimetalli- tai ammoniumsuolan muodossa.

7. Yhdiste, jonka yleinen kaava on (XII)



(XII)

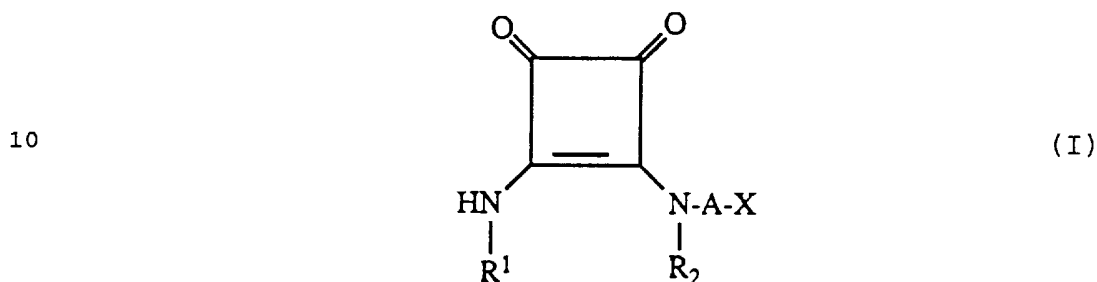
tai sen suola,
jossa kaavassa X^2 on CN , $COOR^{14}$, jossa R^{14} on vety,
alkyyli, jossa on 1 - 6 hiiliatomia, tai karboksyyli-ryhmän
suojaryhmä, $-PO(OR^{15})(OR^{16})$, jossa R^{15} ja R^{16} merkitsevät
5 vetyä tai alkyyliä, jossa on 1 - 6 hiiliatomia, 3,5-diokso-
1,2,4-oksadiatsolidinyyli tai mahdollisesti suojattu 5-
tetratsolyyli; R^{12} on poistuva alkoksi- tai aralkoksiryhmä
ja R^{13} on vety, alkyyli, jossa on 1 - 6 hiiliatomia,
alkenyli, jossa on 2 - 6 hiiliatomia, fenyylialkyyli,
10 jossa on 7 - 12 hiiliatomia, tai $-Z-NHP$, jossa P on
aminoryhmän suojaryhmä, ja A on alkyleeni, jossa on 1 - 6
hiiliatomia, tai alkenyleeni, jossa on 2 - 6 hiiliatomia,
ja Z on patenttivaatimuksessa 1 määritelty.

8. Patenttivaatimuksen 7 mukainen yhdiste, t u n-
15 n e t t u siitä, että se on
[2-[(2-etoksi-3,4-diokso-1-syklobuten-1-yyli)amino]etyy-
li]fosfonihapon dietyyliesteri;
[2-[(2-etoksi-3,4-diokso-1-syklobuten-1-yyli)amino]metyy-
li]fosfonihapon dietyyliesteri;
20 [3-[(2-etoksi-3,4-diokso-1-syklobuten-1-yyli)amino]propyy-
li]fosfonihapon dietyyliesteri;
[4-[(2-etoksi-3,4-diokso-1-syklobuten-1-yyli)amino]butyy-
li]fosfonihapon dietyyliesteri;
[(E)-4-[(2-etoksi-3,4-diokso-1-syklobuten-1-yyli)amino]-2-
25 butenyli]fosfonihapon dietyyliesteri;
[2-[(12-etoksi-3,4-diokso-1-syklobuten-1-yyli)metyyliami-
no]etyyli]fosfonihapon dietyyliesteri;
[[12-etoksi-3,4-diokso-1-syklobuten-1-yyli)metyyliamino]-
metyyli]fosfonihapon dietyyliesteri;
30 [3-[[2-(dietoksifosfinyyli)etyyli](2-etoksi-3,4-diokso-1-
syklobuten-1-yyli)amino]propyyli]karbamiinihapon fenyyli-
metyyliesteri;
[3-[[2-(dietoksifosfinyyli)etyyli](2-etoksi-3,4-diokso-1-
syklobuten-1-yyli)amino]-2-hydroksipropyyli]karbamiini-
35 hapon 1,1-dimetyylietyyliesteri;

- [3-[[(1,1-dimetyylietyylioksikarbonyyli) metyyli] (2-etoksi-3,4-diokso-1-syklobuten-1-yyli) amino] propyyli] karbamiinihapon fenyyli-metyyli-esteri;
- 5 [3-[(syanometyyli)-(2-etoksi-3,4-diokso-1-syklobuten-1-yyli) amino] propyyli] karbamiinihapon 1,1-dimetyylietyyli-esteri; tai
- [4-[[2-(di-oksifosfinyyli) etyyli] (2-etoksi-3,4-diokso-1-syklobuten-1-yyli) amino] butyyli] karbamiinihapon 1,1-dimetyylietyyli-esteri.

Patentkrav

1. Förfarande för framställning av [(2-amino-
 5 3,4-dioxo-1-cyklobuten-1-yl)amino]alkyl]sydraderivat med
 formeln (I) och farmaceutiskt godtagbara salter därav,



där

15 R¹ är väte, alkyl med 1 - 6 kolatomer eller fenylalkyl med 7 - 12 kolatomer;

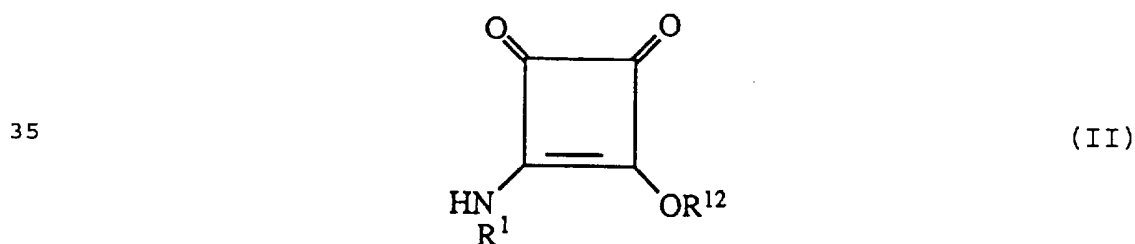
R² är väte, alkenyl med 2 - 6 kolatomer eller fenylalkyl med 7 - 12 kolatomer; eller

20 R¹ och R² är tillsammans Z, varvid Z är -CH₂CH₂-,
 -CH₂C(R⁶)(R⁷)CH₂- eller -CH₂C(R⁸)(R⁹)-C(R¹⁰)(R¹¹)CH₂-, där R⁶,
 R⁸ och R¹⁰ är oberoende av varandra väte, alkyl med 1 - 6
 kolatomer eller hydroxyl, och R⁷, R⁹ och R¹¹ är oberoende
 av varandra väte eller alkyl med 1 - 6 kolatomer;

25 A är alkylen med 1 - 6 kolatomer eller alkenylen
 med 2 - 6 kolatomer;

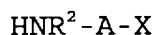
30 X är CO₂R³, där R³ är väte eller alkyl med 1 - 6
 kolatomer, P(O)(OR⁴)(OR⁵), där R⁴ och R⁵ är oberoende av
 varandra väte, alkyl med 1 - 6 kolatomer, 3,5-dioxo-
 1,2,4-oxadiazolidin-2-yl eller 5-tetrazolyl, k ä n n e -
 t e c k n a t därav, att

a) en förening med formeln (II)



där R^1 är definierad ovan och OR^{12} är vilken som helst av-
gående alkoxi- eller aralkoxigrupp, omsätts med en före-
ning med formeln (III)

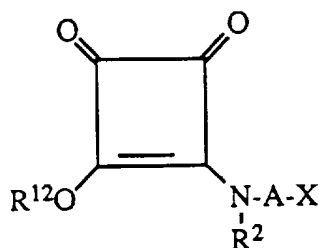
5



(III)

där R^2 , A och X är definierade ovan, eller ett salt eller
en skyddad form därav och vid behov avlägsnas eventuella
10 skyddsgrupper, varvid erhålls en förening med formeln I,
där R^2 är definierad ovan, och, om så önskas, isoleras
densamma som ett farmaceutiskt godtagbart salt; eller
b) en förening med formeln (IV)

15



(IV)

20

där X, R^2 och R^{12} är definierade ovan, eller ett salt el-
ler en skyddad form därav omsätts med en förening med
formeln (V)

25



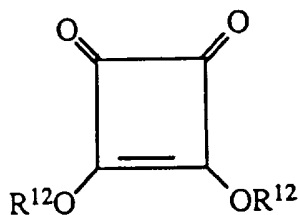
(V)

där R^1 är definierad ovan, och eventuella skyddsgrupper
avlägsnas, varvid erhålls en motsvarande förening med
formeln I eller ett salt därav; eller

30

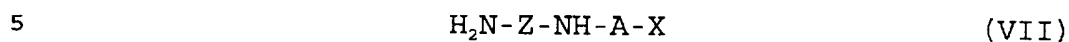
c) en förening med formeln (VI)

35



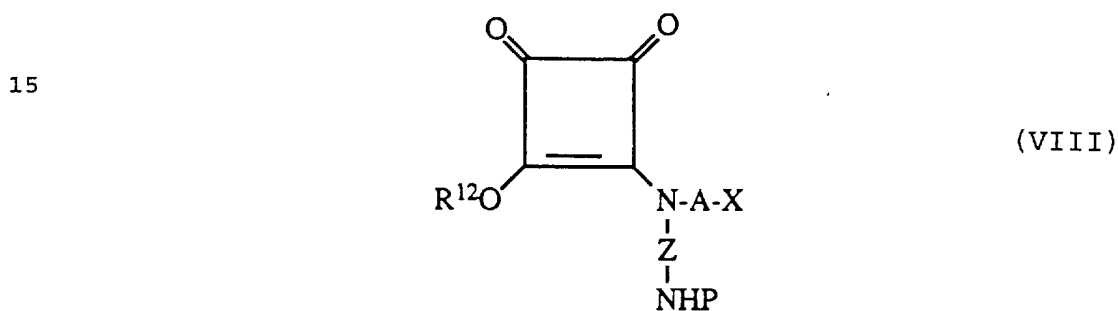
(VI)

där R^{12} är definierad ovan, varvid grupperna R^{12} är lika eller olika, omsätts med en förening med formeln (VII)



där X, Z och A är definierade ovan, eller ett salt eller en skyddad form därav, och vid behov avlägsnas eventuella skyddsgrupper, varvid erhålls en förening med formeln
10 (I), där R^1 och R^2 tillsammans är Z och A och X är definierade ovan; eller

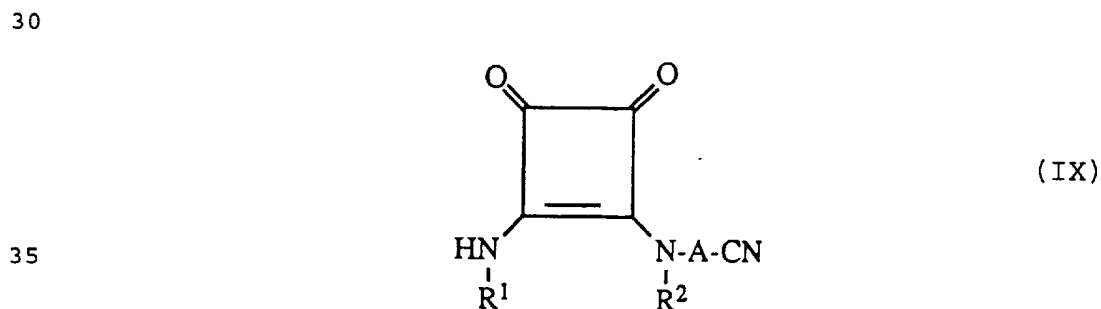
d) en förening med formeln (VIII)



där X, Z, R^{12} och A är definierade ovan, eller ett salt eller syddad form därav, och P är en skyddsgrupp för aminogruppen, vilken skyddsgrupp företrädesvis selektivt kan avlägsnas, ifall X är skyddad, underkastas skyddsavlägsning, vid behov selektivt, och cyklisering, varvid erhålls en förening med formeln (I), där R^1 och R^2 tillsammans är Z, och vid behov avlägsnas även de i X eventuellt föreliggande skyddsgrupperna; eller

25

e) en förening med formeln (IX)

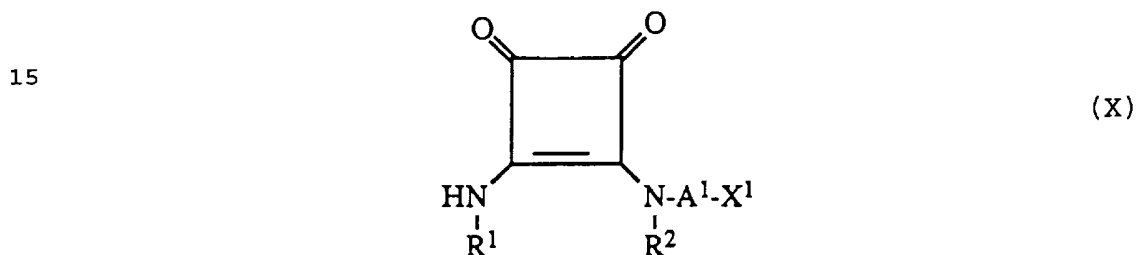


där R^1 , R^2 och A är definierade ovan, omsätts med en azid, varvid erhålls en motsvarande förening med formeln I, där X är 5-tetrazolyl; eller

5 f) en förening med formeln I, där R^3 , R^4 och R^5 är alkylgrupper, omvandlas till en förening med formeln I, där R^3 , R^4 och R^5 är väte, eller ett salt därav; eller

g) ett salt av en förening med formeln I surgörs för erhållande av en fri syra eller en förening med formeln I görs basisk för erhållande av ett salt därav; eller

h) en förening med formeln (X)



20

där R^1 är definierad ovan, X^1 är CO_2R^3 eller $-\text{PO}(\text{OR}^4)(\text{OR}^5)$, där R^3 , R^4 och R^5 alla betecknar alkyl, 3,5-dioxo-1,2,4-oxadiazolidin-2-yl eller skyddad 5-tetrazolyl, och $-A^1$ är alkylen, som har 2 - 6 kolatomer och som är substituerad med en $-\text{S}(\text{O})_m$ -arylradikal, där m är 1 eller 2, sönderdelas medelst värme, och vid behov avlägsnas eventuella skyddsgrupper, varvid erhålls en motsvarande förening med formeln I, där A är alkenylen med 2 - 6 kolatomer.

2. Förfarande enligt patentkrav 1, k ä n n e -
 30 t e c k n a t därav, att R^1 och R^2 oberoende av varandra är väte, metyl, allyl, metalllyl eller bensyl, eller R^1 och R^2 är tillsammans $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{C}(\text{R}^6)(\text{R}^7)\text{CH}_2-$ eller $-\text{CH}_2\text{C}(\text{R}^8)(\text{R}^9)-\text{C}(\text{R}^{10})(\text{R}^{11})\text{CH}_2-$, där R^6 , R^8 och R^{10} är oberoende av varandra väte, alkyl med 1 - 6 kolatomer eller hydroxyl, och R^7 , R^9 och R^{11} är oberoende av varandra väte
 35 eller alkyl med 1 - 6 kolatomer.

3. Förfarande enligt patentkrav 1 eller 2, k ä n n e t e c k n a t därav, att A är alkylen med 1 - 4 kolatomer eller tras-2-butenylen.

5 4. Förfarande enligt något av patentkraven 1 - 3, k ä n n e t e c k n a t därav, att X är karboxyl, fosfonyl eller 5-tetrazolyl.

5. Förfarande enligt patentkrav 1, k ä n n e t e c k n a t därav, att man framställer N-(2-amino-3,4-dioxo-1-cyklobuten-1-yl)-beta-alanin;

N-(2-amino-3,4-dioxo-1-cyklobutenyl)glycinyylester;

2-[2-[(2-amino-3,4-dioxo-1-cyklobuten-1-yl)amino]etyl]-1,2,4-oxadiazolidin-3,5-dion;

N-[2-(metylamino)-3,4-dioxo-1-cyklobutenyl]-beta-alanin;

15 N-(2-amino-3,4-dioxo-1-cyklobuten-1-yl)-N-(2-propenyl)-glycin;

N-(2-amino-3,4-dioxo-1-cyklobutenyl)-N-(2-metyl-2-propenyl)glycinsyra;

[2-[(2-amino-3,4-dioxo-1-cyklobuten-1-yl)amino]etyl]fos-

20 fonsyra;

[[2-(2-amino-3,4-dioxo-1-cyklobutenyl)amino]metyl]-fosfonsyra;

[3-[(2-amino-3,4-dioxo-1-cyklobuten-1-yl)amino]propyl]-fosfonsyra;

25 [4-[(2-amino-3,4-dioxo-1-cyklobuten-1-yl)amino]butyl]-fosfonsyra;

[(E)-4-[(2-amino-3,4-dioxo-1-cyklobuten-1-yl)amino]-2-butenyl]fosfonsyra;

[2-[(2-amino-3,4-dioxo-1-cyklobuten-1-yl)metylamino]-etyl]fosfonsyra;

30 [[2-(2-amino-3,4-dioxo-1-cyklobuten-1-yl)metylamino]metyl]fosfonsyra;

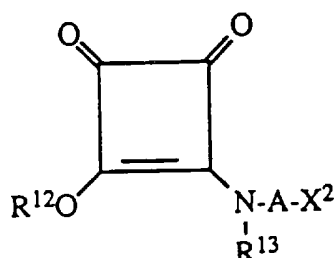
[2-(7,8-dioxo-2,5-diazabicyklo[4.2.0]okt-1(6)-en-2-yl)etyl]fosfonsyra;

35

- [2-(8,9-dioxo-2,6-diazabicyklo[5.2.0]non-1(7)-en-2-yl)etyl]fosfonsyra;
 [2-(4-hydroxi-8,9-dioxo-2,6-diazabicyklo[5.2.0]non-1(7)-
 5 en-2-yl)etyl]fosfonsyra;
 [2-(4,4-dimetyl-8,9-dioxo-2,6-diazabicyklo[5.2.0]non-1(7)-
 en-2-yl)etyl]fosfonsyra;
 [3-(8,9-dioxo-2,6-diazabicyklo[5.2.0]non-1(7)-en-2-
 yl)propyl]fosfonsyra;
 10 [(E)-3-(8,9-dioxo-2,6-diazabicyklo[5.2.0]non-1(7)-en-2-
 yl)propenyl]fosfonsyra;
 8,9-dioxo-2,6-diazabicyklo[5.2.0]non-1(7)-en-2-ättiksyra;
 3-(8,9-dioxo-2,6-diazabicyklo[5.2.0]non-1(7)-en-2-yl)-
 propionsyra;
 15 2-[(1H-tetrazol-5-yl)metyl]-2,6-diazabicyklo[5.2.0]non-
 1(7)-en-8,9-dion;
 2-[2-(1H-tetrazol-5-yl)etyl]-2,6-diazabicyklo[5.2.0]non-
 1(7)-en-8,9-dion;
 N-(2-amino-3,4-dioxo-1-cyklobutenyl)glycin;
 20 4-[(2-amino-3,4-dioxo-1-cyklobutenyl)amino]smörsyra;
 3-[[3,4-dioxo-2-[(fenylmetyl)amino]-1-cyklobutenyl]-
 amino]propionsyra;
 N-(2-amino-3,4-dioxo-1-cyklobutenyl)-N-(fenylmetyl)-
 glycin; eller
 25 [2-(8,10-dioxo-2,7-diazabicyklo[6.2.0]dek-1(8)-en-2-
 yl)etyl]fosfonsyra;
 eller ett farmaceutiskt godtagbart salt därav.

6. Förfarande enligt något av patentkraven 1 - 5,
 k ä n n e t e c k n a t därav, att produkten framställs i
 30 form av ett alkalimetall-, jordalkalimetall- eller ammo-
 niumsalt.

7. Förening med den allmänna formeln (XII)



(XII)

eller ett salt därav,
 i vilken formel X^2 är CN, COOR^{14} , där R^{14} är väte, alkyl
 med 1 - 6 kolatomer eller en karboxylskyddsgrupp,
 5 - $\text{PO}(\text{OR}^{15})(\text{OR}^{16})$, där R^{15} och R^{16} betecknar väte eller alkyl
 med 1 - 6 kolatomer, 3,5-dioxo-1,2,4-oxadiazolidin-2-yl
 eller en eventuellt skyddad 5-tetrazolyl; R^{12} är en av-
 gående alkoxi- eller aralkoxigrupp och R^{13} är väte, alkyl
 med 1 - 6 kolatomer, alkenyl med 2 - 6 kolatomer, fenylal-
 10 kyl med 7 - 12 kolatomer eller -Z-NHP, där P är en amino-
 skyddsgrupp, A är alkylen med 1 - 6 kolatomer eller alke-
 nylen med 2 - 6 kolatomer och Z är definierad i patentkrav
 1.

8. Förening enligt patentkrav 7, k ä n n e -
 15 t e c k n a d därav, att den är
 [2-[(2-etoxi-3,4-dioxo-1-cyklobuten-1-yl)amino]etyl]-
 fosfonsyradietyler;
 [2-[(2-etoxi-3,4-dioxo-1-cyklobuten-1-yl)amino]metyl]-
 fosfonsyradietyler;
 20 [3-[(2-etoxi-3,4-dioxo-1-cyklobuten-1-yl)amino]propyl]-
 fosfonsyradietyler;
 [4-[(2-etoxi-3,4-dioxo-1-cyklobuten-1-yl)amino]butyl]-
 fosfonsyradietyler;
 [(E)-4-[(2-etoxi-3,4-dioxo-1-cyklobuten-1-yl)amino]-2-
 25 butenyl]fosfonsyradietyler;
 [2-[(12-etoxi-3,4-dioxo-1-cyklobuten-1-yl)metylamino]-
 etyl]fosfonsyradietyler;
 [[12-etoxi-3,4-dioxo-1-cyklobuten-1-yl)metylamino]me-
 tyl]fosfonsyradietyler;
 30 [3-[[2-(dietoxifosfinyl)etyl](2-etoxi-3,4-dioxo-1-
 cyklobuten-1-yl)amino]propyl]karbaminsyrafenylmetylester;
 [3-[[2-(dietoxifosfinyl)etyl](2-etoxi-3,4-dioxo-1-
 cyklobuten-1-yl)amino]propyl]karbaminsyrafenylmetylesteri;
 [3-[[2-(dietoxifosfinyl)etyl](2-etoxi-3,4-dioxo-1-
 35 cyklobuten-1-yl)amino]-2-hydroxipropyl]karbaminsyra-1,1-
 dimetyletyler;

[3-[[(1,1-dimetyletyloxikarbonyl)metyl] (2-etoxi-3,4-dioxo-1-cyklobuten-1-yl) amino]propyl]karbaminsyrafenylmetyles-
ter;

- 5 [3-[(cyanometyl) - (2-etoxi-3,4-dioxo-1-cyklobuten-1-yl) amino]propyl]karbaminsyra-1,1-dimetyletylester;
[4-[(cyanometyl) - (2-etoxi-3,4-dioxo-1-cyklobuten-1-yl) amino]propyl]karbaminsyra-1,1-dimetyletylester.

