

(19)



SUOMI - FINLAND

(FI)

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

(10) **FI 924053 A7**

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

(21) Patentihakemus - Patentansökan - Patent application 924053

(51) Kansainvälinen patenttiluokitus - Internationell patentklassifikation -
International patent classification
C07C217/30
C07C217/44
C07C217/48
C07C217/56
C07C217/84
C07D209/14
C07D211/58

(22) Tekemispäivä - Ingivningsdag - Filing date 10.09.1992

(23) Saapumispäivä - Ankomstdag - Reception date 10.09.1992

(41) Tullut julkiseksi - Blivit offentlig - Available to the public 15.03.1993

(43) Julkaisupäivä - Publiceringsdag - Publication date 13.06.2019

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

14.09.1991 DE 4130708

(71) Hakija - Sökande - Applicant

1 •Hoechst Aktiengesellschaft, 65926 Frankfurt am Main, SAKSA, (DE)

(72) Keksijä - Uppfinnare - Inventor

1 •Kirsch, Reinhard, BRD, SAKSA, (DE)

2 •Hänel, Heinz, BRD, SAKSA, (DE)

3 •Kottmann, Hariolf, BRD, SAKSA, (DE)

4 •Linkies, Adolf Heinz, BRD, SAKSA, (DE)

5 •Reuschling, Dieter Bernd, BRD, SAKSA, (DE)

6 •Wehner, Volkmar, BRD, SAKSA, (DE)

(74) Asiamies - Ombud - Agent

Kolster Oy Ab, Salmisaarenaukio 1, 00180 Helsinki

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

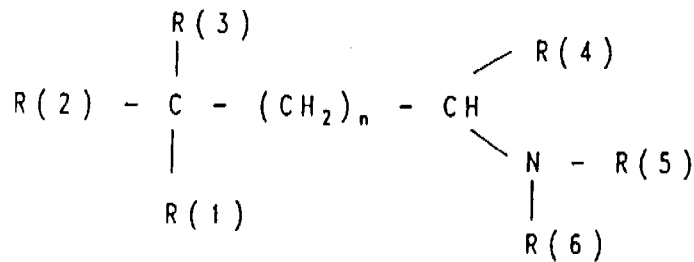
Substituoidut aminopropaanit, menetelmä niiden valmistamiseksi ja niiden käyttö

Substituerade aminopropaner, förfarande för deras framställning och deras användning

Substituoidut aminopropaanit, menetelmä niiden valmistamiseksi ja niiden käyttö

Keksintö koskee kaavan I mukaisia substituoituja aminopropaaneja, menetelmää niiden valmistamiseksi sekä näitä yhdisteitä sisältäviä farmaseuttisia valmisteita ja niiden käyttöä farmaseuttisina aineina, erityisesti dimorfisten hiivasolujen patogeenisen eli tautia aiheuttavan vaiheen kasvunestäjinä ja antimykoottisina aineina, jolloin keksinnönmukaisia yhdisteitä voidaan käyttää sekä ennaltaehkäisyssä että myös hoidossa.

Saksalaisessa patenttijulkaisussa DE 3330005 A1 mainitaan kaavan A mukaiset yhdisteet



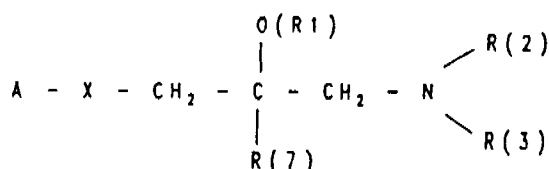
A

Tässä patenttijulkaisussa R(3) on yleisesti määriteltä aryylinä, alkyylinä tai sykloalkyylinä, jolloin nämä ryhmät voivat olla substituoituja, sekä vetynä. Mutta keksinnön kuvauksesta ja esimerkeistä ei kuitenkaan löydy minkäänlaista viitettä yhdisteistä, joissa R(3) olisi aryyli, alkyyli tai sykloalkyyli, vaan on kuvattu ainoastaan tällaisten yhdisteiden viinihappojohdannaisia, joissa R(3) on vety.

Sitä vastoin ei tunneta kaavan I mukaisia yhdisteitä, joissa amiinikomponentti sisältää alifaattisia, sykloalifaattisia tai aromaattisia ryhmiä ja samanaikaisesti substituentti R(7) on kaavassa I hiiliatomiin liittynyt ryhmä, samoin kuin niiden käyttöä sienten eksoent-

syymien estoaineina (patogeenisyystekijät) ja antimykoottisina aineina.

Keksintö koskee tämän johdosta kaavan I mukaisia substituoituja aminopropaaneja



niiden valmistusta ja niiden käyttöä antimykoottisina aineina sekä dimorfisten hiivasolujen patogeenisen vaiheen kasvunestäjinä. Yhdisteitä käytetään tämän johdosta sienitautien ennaltaehkäisyyn ja hoitoon. Keksintö koskee edelleen näitä yhdisteitä sisältäviä farmaseuttisia valmisteita sekä niiden farmaseuttisesti hyväksyttävien happojen kanssa muodostettavia suoloja ja niiden fysiologisesti hydrolysoitavia johdannaisia.

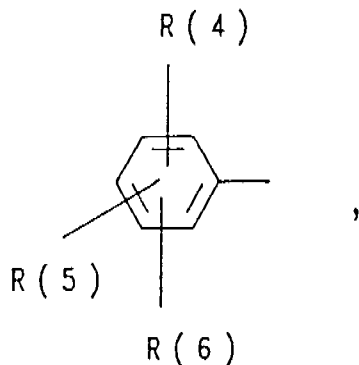
Alkyyli-, alkoksi-, alkyyli- ja alkyleeni- ja alkenyyli-ryhmät ovat jokaisessa muodossa suoraketjuisia tai haarautuneita, mikäli ei selvästi toisin ole mainittu. Alkenyyli-ryhmät ovat yhden tai useamman kerran tyydyttymättömiä. Aryyli on fenyyli tai naftyyli. Aryyli-ryhmänä voidaan käyttää myös fenantryyliä, fluorenyyliä ja antrasenyliä.

Kaavassa I merkitsevät:

R(1) on H, (C₁₋₁₀)-alkyyli, (C₂₋₁₀)-alkenyli, bentsyyli [substituimaton tai yhden tai useamman kerran substituoitu F:llä, Cl:llä, Br:llä, CF₃:lla, (C₁₋₄)-alkyyli-lla, OCH₃:lla, O-fenyyli-lla tai fenyyli-lla], C(O)-(C₁₋₈)-alkyyli, C(O)-fenyyli,

R(2) on H, (C₁₋₁₈)-alkyyli, (C₁₋₆)-alkyyli-oksi-(C₁₋₆)-alkyyli, (C₁₋₆)-alkyyli-tio-fenyyli, (C₁₋₆)-alkyyli-oksi-fenyyli,

- (C₂₋₁₈)-alkenyyli, (C₃₋₁₂)-sykloalkyyli (mono-, bi- tai multisyklinen, kuten norbornyyli, adamantyyli, dekahydro-naftyyli), fenyyli-(C₁₋₆)-alkyyli, jolloin alkyyliketju on substituomaton tai substituoitu yhden tai kaksi kertaa OH:lla, fenyyli-(C₂₋₆)-alkenyyli, difenyyli-(C₁₋₆)-alkyyli, fenyyli, jolloin fenyyylisysteemit ovat substituomattomia tai yhden tai useamman kerran substituoituja seuraavasta ryhmästä peräisin olevilla substituenteilla: F, Cl, Br, (C₁₋₁₀)-alkyyli, (C₃₋₁₀)-sykloalkyyli, OH, SH, (C₁₋₁₀)-alkoksi, (C₁₋₄)-alkyleenidioksi, (C₁₋₁₀)-alkyyllitio, dimetyyli-aminoetoksi, (C₁₋₄)-alkoksikarbonyylimetoksi, fenoksi, fenyyli, bentsyyli, fenetyyli, tiofenyyli, C₆F_{2n+1} (jolloin n on 1 - 6), tai
- R(2) on indol-3-yyli-(C₁₋₄)-alkyyli-, tienyyli-, tienyylime-tyylliryhmä, jolloin tienyylirengas on substituomaton tai substituoitu F:llä, Cl:llä, (C₁₋₄)-alkyyllillä, O(C₁₋₄)-alkyyllillä, tai
- R(2) on piperidin-4-yyli, joka on substituomaton tai 1 - 4 metyyli-ryhmällä substituoitu ja, joka sisältää piperidiinin N-atomissa vedyn, asetyyli-, fenyyli- tai bentsyyli-ryhmän,
- R(3) on määritelty kuten R(2), jolloin R(2):lla ja R(3):lla on kulloinkin sama tai eri merkitys, tai R(2) muodostaa yhdessä R(3):n kanssa ketjun -(CH₂)_n-, jolloin n = 4-6, ja, jossa CH₂-ryhmä voi olla korvattu hapella, rikillä,
- A on (C₁₋₁₈)-alkyyli, (C₂₋₁₈)-alkenyyli tai ryhmä



- jossa ryhmillä R(4), R(5) ja R(6) on seuraava merkitys:
- R(4) on H, (C₁₋₁₈)-alkyyli, (C₂₋₁₈)-alkenylyli, (C₃₋₂₀)-sykloalkyyli (mono-, bi- tai multisyklinen), Y-(C₁₋₂₀)-alkyyli, Y-(C₂₋₁₈)-alkenylyli, Y-(C₃₋₂₀)-sykloalkyyli (mono-, bi- tai multisyklinen), fenyyli, Y-fenyyli, fenyyli-(C₁₋₆)-alkyyli, fenyyli-(C₁₋₄)-alkoksi, bifenylyyli, F, Cl, Br, C_aF_{2a+1} (jolloin a on 1 - 8), CCl₃, YH, naftyyli, CN, NO₂, jolloin fenyyliisysteemit ovat substituoimattomia tai yhden tai kaksi kertaa substituoituja F:llä, Cl:llä, CF₃:lla, (C₁₋₄)-alkyyliillä, (C₁₋₄)-alkoksilla, CN:llä, -O-(CH₂)₁₋₂-O-:lla, jolloin Y on happi tai rikki, SO, SO₂,
- R(5) on määriteltä kuten R(4), jolloin R(4):llä ja R(5):llä on kulloinkin sama tai eri merkitys, tai R(4) muodostaa yhdessä R(5):n kanssa, siinä tapauksessa, että substituentit ovat fenyyliirenkaassa vierekkäisissä asemissa, (CH₂)_r-ketjun, jolloin r = 3 tai 4, tai O(CH₂)₁₋₂-O-ketjun,
- R(6) on H, (C₁₋₁₅)-alkyyli, (C₂₋₁₅)-alkenylyli, Y-(C₁₋₁₅)-alkyyli, Y-(C₂₋₁₅)-alkenylyli, fenyyli, Y-fenyyli, bentsyyli, bifenylyyli, F, Cl, Br, I, C_aF_{2a+1} (jolloin a on 1 - 8), CCl₃, naftyyli, YH,
- X on happi, rikki,
- R(7) on (C₁₋₁₂)-alkyyli, (C₃₋₁₂)-sykloalkyyli (mono-, bi- tai multisyklinen, kuten norbornyyli tai adamantyyli), (C₃₋₁₂)-alkenylyli, fenyyli-tio-fenyyli, fenyyli-oksi-fenyyli, bifenylyyli, fenyyli-metyyli-fenyyli, naftyyli, fenyyli, tienyyli, pyridyyli, jolloin mainitut aromaattiset ja heteroaromaattiset rengassysteemit ovat substituoimattomia tai yhden tai useamman kerran substituoituja F:llä, Cl:llä, Br:llä, (C₁₋₁₈)-alkyyliillä, (C₁₋₁₈)-alkoksilla, (C₂₋₁₈)-alkenylylioksilla, CF₃:lla, C₂F₅:llä, CN:llä, (C₁₋₁₈)-alkyyliitiolla.

Edullisina pidetään kaavan I mukaisia yhdisteitä, joissa

R(1) on H, (C₁₋₆)-alkyyli, bentsyyli [substituoimaton tai yhden tai kaksi kertaa substituoitu F:llä, Cl:llä, Br:llä, CF₃:lla, (C₁₋₄)-alkyyllillä, OCH₃:lla, O-fenyyllillä tai fenyyllillä], C(O)-(C₁₋₈)-alkyyli, C(O)-fenyyli,

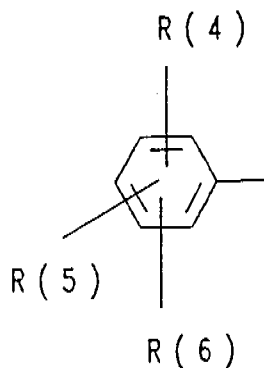
5 R(2) on H, (C₁₋₁₈)-alkyyli, (C₁₋₆)-alkyyli-oksi-(C₁₋₆)-alkyyli, (C₁₋₆)-alkyyli-tio-fenyyli, (C₁₋₆)-alkyyli-oksi-fenyyli, (C₂₋₁₈)-alkenylyli, (C₃₋₁₂)-sykloalkyyli (mono-, bi- tai multisyklinen, kuten norbornyyli, adamantyyli, dekahydronaftyli), fenyyli-(C₁₋₆)-alkyyli, jolloin alkyyliketju on substituoimaton tai substituoitu yhden tai kaksi kertaa OH:lla, fenyyli-(C₂₋₆)-alkenylyli, difenyyli-(C₁₋₆)-alkyyli, fenyyli, jolloin fenyyllisysteemit ovat substituoimattomia tai yhden tai useamman kerran substituoituja seuraavasta ryhmästä peräisin olevilla substituentteilla: F, Cl, Br, (C₁₋₁₀)-alkyyli, (C₃₋₁₀)-sykloalkyyli, (C₁₋₁₀)-alkoksi, (C₁₋₄)-alkyleeni-dioksi, (C₁₋₄)-alkoksikarbonyylimetoksi, fenoksi, fenyyli, bentsyyli, fenetyyli, tiofenyyli, CF₃, tai

20 R(2) on indol-3-yyli-(C₁₋₄)-alkyyli-, tienyyli-, tienyylime-tyyliryhmä, jolloin tienyylirengas on substituoimaton tai substituoitu Cl:llä, (C₁₋₄)-alkyyllillä, O(C₁₋₄)-alkyyllillä, tai

25 R(2) on piperidin-4-yyli, joka on substituoimaton tai 1-4 metyyli-ryhmällä substituoitu ja, joka sisältää piperidiinin N-atomissa vedyn, asetyyli-, fenyyli- tai bentsyyli-ryhmän,

R(3) on määritelty kuten R(2), jolloin R(2):lla ja R(3):lla on kulloinkin sama tai eri merkitys, tai

A on (C₁₋₁₈)-alkyyli, (C₂₋₁₈)-alkenylyli tai ryhmä



jossa ryhmillä R(4), R(5) ja R(6) on seuraava merkitys:

R(4) on H, (C₁₋₁₆)-alkyyli, (C₃₋₁₆)-alkenylyli, (C₃₋₁₂)-sykloalkyyli (mono-, bi- tai multisyklinen), Y-(C₁₋₁₆)-alkyyli, Y-(C₃₋₁₆)-alkenylyli, Y-(C₃₋₁₂)-sykloalkyyli (mono-, bi- tai multisyklinen), fenyyli, Y-fenyyli, fenyyli-(C₁₋₆)-alkyyli, fenyyli-(C₁₋₄)-alkoksi, bifenylyyli, F, Cl, CF₃, naftyyli, CN, jolloin fenyyllisysteemit ovat substituomattomia tai yhden tai kaksi kertaa substituoituja F:llä, Cl:llä, CF₃:lla, (C₁₋₄)-alkyyllillä, (C₁₋₄)-alkoksilla,

-O-(CH₂)₁₋₂-O:lla, jolloin Y on happi tai rikki, R(5) on määritelty kuten R(4), jolloin R(4):llä ja R(5):llä on kulloinkin sama tai eri merkitys, tai R(4) muodostaa yhdessä R(5):n kanssa, siinä tapauksessa, että substituentit ovat fenyyllirenkaassa vierekkäisissä asemissa, -(CH₂)_r-ketjun, jolloin r = 3 tai 4,

R(6) on H, (C₁₋₆)-alkyyli, Y-(C₁₋₆)-alkyyli, F, Cl, CF₃, X on happi, rikki,

R(7) on (C₁₋₁₂)-alkyyli, (C₃₋₁₂)-sykloalkyyli (mono-, bi- tai multisyklinen, kuten norbornyyli tai adamantyyli), (C₃₋₁₂)-alkenylyli, fenyyli-tio-fenyyli, fenyyli-oksi-fenyyli, bifenylyyli, fenyyli-metyyli-fenyyli, fenyyli, tienyyli, jolloin mainitut aromaattiset rengassysteemit ja heteroaromaattinen rengassysteemi ovat substituomattomia tai yhden tai useamman kerran substituoituja F:llä, Cl:llä, Br:llä, (C₁₋₁₈)-alkyyllillä, (C₁₋₁₈)-alkoksilla, (C₂₋₁₈)-alkenylylioksilla, CF₃:lla, C₂F₅:llä, (C₁₋₁₈)-alkyyli-tiolla.

Erittäin edullisina pidetään kaavan I mukaisia yhdisteitä, joissa

R(1) on H, C(O)-(C₁₋₄)-alkyyli, C(O)-fenyyli, R(2) on H, (C₁₋₁₅)-alkyyli, (C₁₋₆)-alkyyli-oksi-(C₁₋₆)-alkyyli, (C₁₋₆)-alkyyli-tio-fenyyli, (C₁₋₆)-alkyyli-oksi-fenyyli, (C₂₋₁₅)-alkenylyli, (C₃₋₁₂)-sykloalkyyli (mono-, bi- tai multisyklinen, kuten norbornyyli, adamantyyli, dekahydronaftyli), fenyyli-(C₁₋₆)-alkyyli, difenyyli-(C₁₋₆)-alkyyli, fenyy-

li, jolloin fenyyლისysteemit ovat substituoimattomia tai yhden tai kaksi kertaa substituoituja seuraavasta ryhmästä peräisin olevilla substituentteilla: F, Cl, Br, (C₁₋₈)-alkyyli, (C₃₋₆)-sykloalkyyli, (C₁₋₁₀)-alkoksi, (C₁₋₄)-alkyleenidioksi, fenoksi, fenyyli, bentsyyli, fenetyyli, tiofenyyli, CF₃,

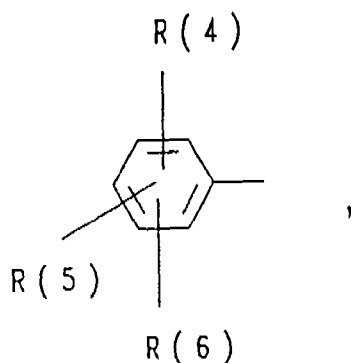
tai

R(2) on indol-3-yyli-(C₁₋₄)-alkyyli-, tienyyli- tai tienyyli-metyyliryhmä, jolloin tienyylirengas on substituoimaton, tai

R(2) on piperidin-4-yyli, joka on substituoitu 1-4 metyyli-ryhmällä ja, joka sisältää piperidiinin N-atomissa vedyn, asetyyli-, fenyyli- tai bentsyyli-ryhmän,

R(3) on vety,

A on (C₁₋₁₈)-alkyyli, (C₂₋₁₈)-alkenyyli tai ryhmä



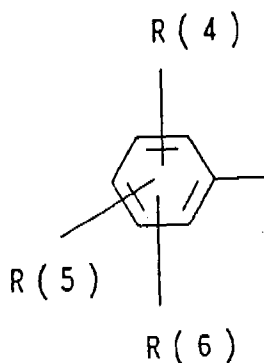
jossa ryhmillä R(4), R(5) ja R(6) on seuraava merkitys:

R(4) on H, (C₁₋₁₂)-alkyyli, (C₃₋₁₂)-alkenyyli, (C₃₋₁₂)-sykloalkyyli (mono-, bi- tai multisyklinen), Y-(C₁₋₁₂)-alkyyli, Y-(C₃₋₁₂)-alkenyyli, Y-(C₃₋₁₂)-sykloalkyyli (mono-, bi- tai multisyklinen), fenyyli, Y-fenyyli, fenyyli-(C₁₋₆)-alkyyli, fenyyli-(C₁₋₄)-alkoksi, bifenylyyli, F, Cl, CF₃, jolloin fenyyლისysteemit ovat substituoimattomia tai yhden tai kaksi kertaa substituoituja F:llä, Cl:llä, CF₃:lla, (C₁₋₄)-alkyyli-llä, (C₁₋₄)-alkoksilla,

jolloin Y on happi tai rikki,
 R(5) on määritelty kuten R(4), jolloin R(4):llä ja
 R(5):llä on kulloinkin sama tai eri merkitys, tai
 R(6) on H, (C₁₋₄)-alkyyli, Y-(C₁₋₄)-alkyyli, F, Cl,
 5 X on happi, rikki,
 R(7) on (C₁₋₁₀)-alkyyli, (C₃₋₁₂)-sykloalkyyli (mono-, bi- tai
 multisyklinen, kuten norbornyyli tai adamantyyli), fenyy-
 li-tio-fenyyli, fenyyli-oksi-fenyyli, bifenylyyli, fenyy-
 li-metyyli-fenyyli, fenyyli, jolloin mainitut aromaattiset
 10 rengassysteemit ovat substituoimattomia tai yhden tai use-
 amman kerran substituoituja F:llä, Cl:llä, (C₁₋₄)-alkyyli-
 llä, (C₁₋₄)-alkoksilla, CF₃:lla, (C₁₋₄)-alkyyliitiolla.

Aivan erityisen edullisina pidetään kaavan I mukai-
 sia yhdisteitä, joissa

15 R(1) on H,
 R(2) on H, (C₁₋₁₅)-alkyyli, (C₁₋₆)-alkyyli-oksi-(C₁₋₆)-alkyy-
 li, (C₁₋₆)-alkyyli-tio-fenyyli, (C₁₋₆)-alkyyli-oksi-fenyyli,
 (C₃₋₁₂)-alkenyyli, (C₃₋₁₀)-sykloalkyyli (mono-, bi- tai multi-
 syklinen, kuten norbornyyli, adamantyyli, dekahydronafty-
 20 li), fenyyli-(C₁₋₄)-alkyyli, difenyyli-(C₁₋₆)-alkyyli, jol-
 loin fenyyliisysteemit ovat substituoimattomia tai yhden
 tai kaksi kertaa substituoituja seuraavasta ryhmästä pe-
 räisin olevilla substituentteilla: F, Cl, (C₁₋₈)-alkyyli,
 (C₃₋₆)-sykloalkyyli, (C₁₋₁₀)-alkoksi, (C₁₋₂)-alkyleenidioksi,
 25 fenoksi, fenyyli, bentsyyli, fenetyyli, tiofenyyli, CF₃,
 tai
 R(2) on indol-3-yyli-(C₁₋₄)-alkyyli-, tienyyli- tai tienyy-
 limetyylliryhmä, jolloin tienyyliirengas on substituoimaton,
 tai
 30 R(2) on piperidin-4-yyli, joka on substituoitu 1-4 metyy-
 liryhmällä ja, joka sisältää piperidiinin N-atomissa ve-
 dyn, asetyyli- tai bentsyyli-ryhmän,
 R(3) on vety,
 A on ryhmä:
 35



jossa ryhmillä R(4), R(5) ja R(6) on seuraava merkitys:

R(4) on H, (C₁₋₁₂)-alkyyli, (C₃₋₁₂)-alkenyyl, (C₃₋₁₂)-sykloalkyyli (mono-, bi- tai multisyklinen), Y-(C₁₋₁₂)-alkyyli, Y-(C₃₋₁₂)-alkenyyl, Y-(C₃₋₁₂)-sykloalkyyli (mono-, bi- tai multisyklinen), fenyyli, Y-fenyyli, fenyyli-(C₁₋₆)-alkyyli, fenyyli-(C₁₋₄)-alkoksi, F, Cl, jolloin fenyyllisysteemit ovat substituomattomia tai yhden tai kaksi kertaa substituoituja F:llä, Cl:llä, CF₃:lla, (C₁₋₄)-alkyyllillä, (C₁₋₄)-alkoksilla, jolloin Y on happi tai rikki,

R(5) on määritelty kuten R(4), jolloin R(4):llä ja R(5):llä on kulloinkin sama tai eri merkitys, tai

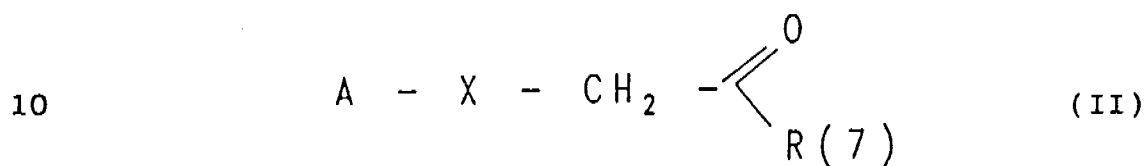
R(6) on H, (C₁₋₄)-alkyyli, Y-(C₁₋₄)-alkyyli, X on happi,

R(7) on (C₁₋₄)-alkyyli, (C₃₋₁₂)-sykloalkyyli (mono-, bi- tai multisyklinen, kuten norbornyyli tai adamantyyli), fenyyli-tio-fenyyli, fenyyli-oksi-fenyyli, bifenylyyli, fenyyli, jolloin mainitut aromaattiset rengassysteemit ovat substituomattomia tai yhden tai kaksi kertaa substituoituja F:llä, Cl:llä, (C₁₋₄)-alkyyllillä, (C₁₋₄)-alkoksilla, CF₃:lla, (C₁₋₄)-alkyyliitiolla.

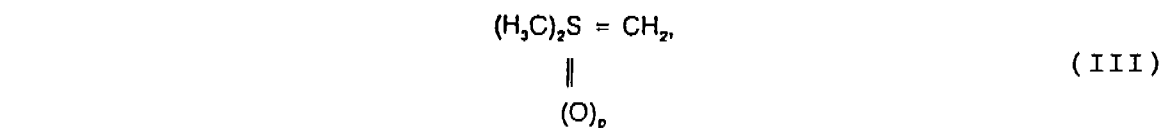
Rasemaatit voidaan erottaa yksittäisiksi enantio-meereiksi tavanomaisten menetelmien mukaisesti, esimerkiksi muodostamalla suola optisesti aktiivisen hapon kanssa, erottamalla diastereomeeriset suolat ja vapauttamalla puh-

taat enantiomeerit emäksen avulla. Tämän lisäksi enantio-
meerit voidaan erottaa myös kromatografioimalla kiraali-
silla faaseilla tai entsymaattista menetelmää käyttäen.

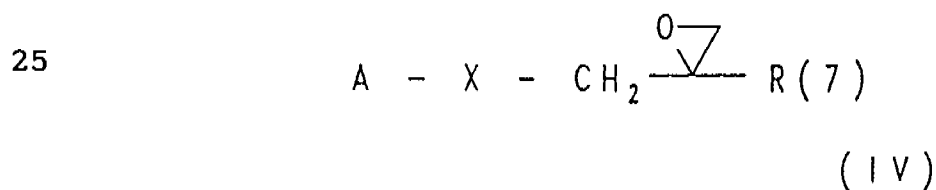
5 Keksintö koskee edelleen menetelmää kaavan (I) mu-
kaisten yhdisteiden valmistamiseksi, tunnettu siitä, että
yhdisteen, jolla on kaava (II)



jossa R(7), A ja X merkitsevät samaa kuin edellä, annetaan
15 reagoida rikki-ylidin kanssa, jolla on kaava III



jossa p on nolla tai 1, yhdisteeksi, jolla on kaava IV



30 ja lopuksi kaavan IV mukaisen yhdisteen annetaan reagoida
kaavan MNR(2)R(3) mukaisen nukleofiilin kanssa, jossa R(2)
ja R(3) merkitsevät samaa kuin edellä ja M on vety tai me-
talliekvivalentti, jolloin muodostuu kaavan I mukainen
yhdiste, jossa R(1) on H, ja, joka eristetään vapaana

emäksenä, happoadditiosuolana tai fysiologisesti hydrolysoitavana johdannaisena.

Kaavan (I) mukaisten yhdisteiden valmistamiseksi annetaan ensimmäisessä reaktiovaiheessa kaavan (IV) mukaisten yhdisteiden valmistamiseksi kaavan (II) mukaisen ketonin, jossa R(7), A ja X merkitsevät samaa kuin edellä, reagoida kaavan (III) mukaisen rikki-ylidin kanssa inertissä liuottimessa, edullisesti dimetyylisulfoksidissa tai tetrahydrofuraanissa, tai dimetyylisulfoksidin ja muiden inerttien liuottimien, esim. tetrahydrofuraanin seoksissa. Käytettäessä kaavan (III) mukaista rikki-ylidiä, jossa $p = \text{nolla}$, on tarkoituksenmukaista valita lämpötila-alueeksi $-10\text{ }^{\circ}\text{C} - 50\text{ }^{\circ}\text{C}$, edullisesti $0\text{ }^{\circ}\text{C} - 30\text{ }^{\circ}\text{C}$; käytettäessä kaavan (III) mukaista rikki-ylidiä, jossa $p = 1$, on tarkoituksenmukaista valita lämpötila-alueeksi $0\text{ }^{\circ}\text{C} - 80\text{ }^{\circ}\text{C}$, edullisesti $20\text{ }^{\circ}\text{C} - 60\text{ }^{\circ}\text{C}$.

Kaavan IV mukaisten välituotteiden muuttaminen kaavan I mukaisiksi lopputuotteiksi, joissa $R(1) = H$, tapahtuu toisessa reaktiovaiheessa antamalla reagoida kaavan MNR(2)R(3) mukaisen yhdisteen kanssa, jossa R(2), R(3) ja M merkitsevät samaa kuin edellä.

Tämä reaktio tapahtuu $20\text{ }^{\circ}\text{C:n} - 160\text{ }^{\circ}\text{C:n}$ välisellä lämpötila-alueella, mahdollisesti inertissä liuottimessa.

Sopivia liuottimia ovat esimerkiksi N,N-dimetyyli-formamidi, N,N-dimetyyliasetamidi, dimetyylisulfoksidi, sulfolaanin, N-metyylipyrrolidoni-2, dioksaani, tetrahydrofuraani, asetonitriili, 4-metyyli-2-pentanoni, metanoli, etanoli, isopropyylialkoholi, propanoli, butanoli, pentanoli, tert.-butyylialkoholi, metyyliglykoli, metyleenikloridi tai aromaattinen hiilivety, kuten bentseeni, klooribentseeni, nitrobentseeni, tolueeni tai ksyloli tai vesi. Voidaan myös käyttää esimerkkinä mainittujen liuottimien seoksia.

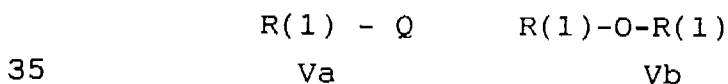
Kaavan II mukaisten yhdisteiden reaktio kaavan III mukaisten yhdisteiden kanssa kaavan IV mukaisiksi väli-

tuotteiksi ja näiden reaktio kaavan $MNR(2)R(3)$ mukaisten yhdisteiden kanssa kaavan I mukaisiksi yhdisteiksi, joissa $R(1) = H$, voidaan suorittaa myös yksivaihemenetelmää käyttäen.

5 Tällöin valmistetaan ensiksi, kuten edellä ilmoitettiin, antamalla kaavan II mukaisen yhdisteen reagoida kaavan III mukaisen yhdisteen kanssa kaavan IV mukaisen yhdisteen liuos jossakin edellä mainituista inerteistä liuottimista. Lopuksi tähän liuokseen lisätään vähintään
10 ekvivalenttinen määrä kaavan $HNR(2)R(3)$ mukaista yhdistettä.

Kaavan I mukaisia yhdisteitä, joissa $R(1)$ merkitsee samaa kuin edellä, mutta ei ole vety, valmistetaan siten, että kaavan I mukaisen yhdisteen, jossa $R(1) = H$, annetaan
15 reagoida vastaavan alkyyli-, alkenyyli- tai bentsyylihalogenidin, edullisesti kloridin, bromidin tai tosylaat-
tin tai mesylaatin kanssa emäksen läsnä ollessa inertissä liuottimessa, $0\text{ }^{\circ}\text{C:n} - 100\text{ }^{\circ}\text{C:n}$ välisessä lämpötilassa. Liuottimina käytetään edullisesti sellaisia, jotka on il-
20 moitettu kaavan IV mukaisten yhdisteiden reaktiossa kaavan $M-NR(2)R(3)$ mukaisten yhdisteiden kanssa, emäksiksi soveltuvat esimerkiksi epäorgaaniset emäkset, kuten alkalime-
talli- tai maa-alkali-karbonaatit, -vetykarbonaatit, -hydroksidit, -alkoholaatit tai -hydridit, esim. natriumkarbo-
25 naatti, natriumvetykarbonaatti, kaliumkarbonaatti, natriumhydroksidi, natriummetylaatti tai natriumhydridi tai orgaaniset emäkset, kuten tert.-amiinit, kuten trietyyliamiini, etyyli-
morfoliini tai esim. DBU, imidatsoli tai pyridiini.

30 Kaavan I mukaisia yhdisteitä, joissa $R(1)$ on $C(O)-(C_{1-8})$ -alkyyli tai $-C(O)$ -fenyyli, valmistetaan siten, että kaavan I mukaisen yhdisteen, jossa $R(1) = H$, annetaan reagoida kaavan Va tai Vb mukaisen yhdisteen kanssa:



jolloin Q on hydroksi, halogeeni, kuten kloori tai bromi, imidatsolidi. Tällöin menetellään parhaiten siten, että kaavan I mukaisen yhdisteen, jossa $R(1) = H$, annetaan reagoida ekvimolaarisissa määrissä tai korkeintaan 50-kertaisena ylimääränä, mahdollisesti inertissä, aproottisessa liuottimessa, kuten kloroformissa, dikloorimetaanissa, tetrahydrofuraanissa (THF) tai dioksaanissa, kaavan Va mukaisen yhdisteen kanssa reaktion päättymiseen saakka, mahdollisesti emäksen, edullisesti pyridiinin tai trietyyliamiinin läsnä ollessa. Jos käytetään kaavan Va mukaista yhdistettä, jossa Q on OH, niin tällöin suositellaan disykloheksyylikarbodiimidin (DCC) lisäystä, mahdollisesti katalysaattorin, kuten N,N-dimetyyliaminopyridiinin (DMAP) läsnä ollessa. Jos käytetään Vb:tä (happoanhydridiä)



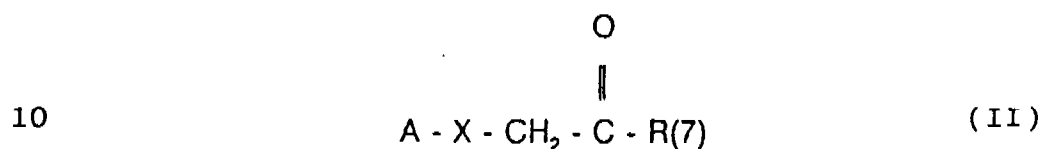
Vb,

niin tällöin voidaan työskennellä käyttäen katalysaattoria, kuten DMAP:tä tai 4-pyrrolidinopyridiiniä (PPY) tai ilman katalysaattoria. Reaktiolämpötilat ovat tällöin -70 °C:n ja +120 °C:n välillä, edullisesti liuotinta käytettäessä liuottimen jähmettymispisteen ja kiehumispisteen välisellä lämpötila-alueella, erityisesti -30 °C:n ja +60 °C:n välillä. Reaktioajat ovat 1 - 180 tuntia, edullisesti 1 - 48 tuntia, erityisesti edullisesti 1 - 8 tuntia.

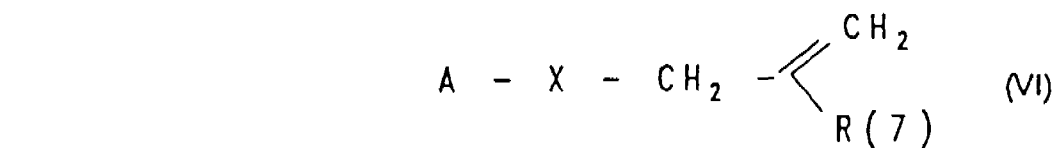
Kaavan I mukaiset yhdisteet, jotka sisältävät tioetteriryhmän, voidaan hapettaa sulfoksidiksi tai sulfoniksi. Tätä tarkoitusta varten tällaisten kaavan I mukaisien yhdisteiden annetaan reagoida hapettimen, kuten esim. vetyperoksidin tai m-klooriperbentsoehapon kanssa, inertissä liuottimessa -10 °C:n - 80 °C:n välisellä lämpötila-alueella. Sulfoksidien valmistamiseksi käytetään tällöin yhtä mooliekvivalenttia hapetinta, sulfonien valmistukseen kahta mooliekvivalenttia, mahdollisesti käytetään myös ylimäärää.

Liuottimina käytetään edullisesti sellaisia, jotka on mainittu kaavan IV mukaisten yhdisteiden reaktiossa kaavan M-NR(2)R(3) mukaisten yhdisteiden kanssa.

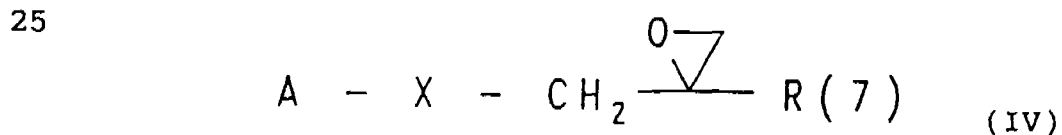
5 Keksintö koskee edelleen menetelmää kaavan I mukaisten yhdisteiden valmistamiseksi, jonka mukaan yhdisteen, jolla on kaava II



jossa R(7), X ja A merkitsevät samaa kuin edellä, annetaan reagoida fosfori-ylidin kanssa kaavan VI mukaiseksi yhdisteeksi



ja lopuksi yhdisteen VI annetaan reagoida peroksidin kanssa kaavan IV mukaiseksi yhdisteeksi



30 ja yhdisteen IV annetaan reagoida, kuten jo edellä mainittiin, edelleen kaavan M-NR(2)R(3) mukaisen nukleofiilin kanssa, jolloin R(2), R(3) merkitsevät samaa kuin edellä ja M on vety tai metalliekvivalentti, jolloin muodostuu yhdiste I, jossa R(1) = vety ja haluttaessa tämä yhdiste
35 I alkyloidaan, alkenyloidaan, bentsyloidaan tai esteröi-

dään ja mahdollisesti tioetteriryhmän rikki hapetetaan sulfoksidiksi tai sulfoniksi,

ja mahdollisesti muutetaan fysiologisesti käytettävän hapon kanssa muodostettavaksi suolaksi tai fysiologisesti hydrolysoitavaksi johdannaiseksi.

5 Kaavan (I) mukaisten yhdisteiden valmistamiseksi annetaan ensimmäisessä reaktiovaiheessa kaavan V mukaisten yhdisteiden valmistamiseksi kaavan II mukaisen ketonin, jossa A, X ja R(7) merkitsevät samaa kuin edellä, reagoi fosfori-ylidin kanssa inertissä liuottimessa 10 -60 °C:n ja +80 °C:n välisellä lämpötila-alueella.

Tällöin käytettyä fosfori-ylidiä valmistetaan antamalla metyyliatriaryylifosfoniumsuolan, edullisesti metyyli-trifenyyli-fosfonium-kloridin, -bromidin tai -jodidin 15 reagoi vahvan emäksen kanssa inertissä liuottimessa. Tarkoitukseen soveltuvia emäksiä ovat esim. alkali- tai maa-alkalimetallihydridit, -amidit tai -alkoholaatit, natriumbistrimetyylisilyyliamidi tai litiumorganyylit, kuten n-butyli- tai fenyyli-litium.

20 Liuottimina käytetään edullisesti sellaisia, jotka on mainittu kaavan IV mukaisten yhdisteiden reaktiossa kaavan M-NR(2)R(3) mukaisten yhdisteiden kanssa.

Toisessa reaktiovaiheessa kaavan IV mukaisten yhdisteiden valmistamiseksi annetaan kaavan VI mukaisen yhdisteen reagoi hapettimen kanssa inertissä liuottimessa 25 -10 °C:n ja +80 °C:n välisessä lämpötilassa, mahdollisesti emäksen ja nitriilin, esim. bentsonitriilin, tai tionyyli-bis-imidatsolin tai -triatsolin läsnä ollessa.

Sopivia hapettimia ovat esim. H₂O₂ tai perkarboksyylihapot, kuten esim. peretikkahappo, trifluoriperetikkahappo, perbentsoehappo tai m-klooriperbentsoehappo. 30

Liuottimina käytetään sellaisia, jotka on mainittu kaavan IV mukaisten yhdisteiden reaktiossa kaavan M-NR(2)-R(3) mukaisten yhdisteiden kanssa.

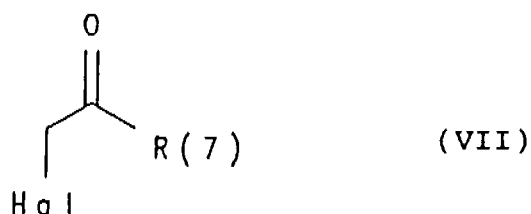
Kolmannessa reaktiovaiheessa valmistettaessa kaavan I mukaisia yhdisteitä, joissa $R(1) = H$, kaavan IV mukaisista yhdisteistä menetellään vastaavasti, kuten edellä olevassa menetelmässä on kuvattu.

5 Nämä kaavan I mukaiset yhdisteet, joissa $R(1) = H$, voidaan haluttaessa alkyloida, alkenyloida, bentsyloida tai esteröidä ja hapettaa yhdisteiksi, joissa $R(1)$ ei ole H, ja mahdollisesti muuttaa fysiologisesti käytettävän hapon kanssa muodostettavaksi suolaksi, kuten edellä olevassa menetelmässä on kuvattu.

Lähtöaineiden valmistus

Kaavan II mukaisten yhdisteiden valmistus on kirjallisuudesta tunnettu. Esimerkkinä annetaan kaavan VII mukaisen α -halogeeniketonin:

15



20

reagoida fenolin tai tiofenolin kanssa emästä (esim. K_2CO_3 :a) käyttäen inertissä liuottimessa, kuten asetonissa.

25 Sopivia emäksiä ovat esimerkiksi alkalimetalli- tai maa-alkali-karbonaatit, -vetykarbonaatit, -hydroksidit tai -hydridit, kuten esim. natriumkarbonaatti, natriumvetykarbonaatti, kaliumkarbonaatti, natriumhydroksidi tai natriumhydridi.

30 Kaavan VII mukaiset yhdisteet ovat joko kaupallisesti saatavia tai niitä voidaan valmistaa halogenoimalla vastaavat aryyli-metyyli-ketonit kirjallisuudesta tunnetun menetelmän mukaisesti.

35 Kaavan I mukaiset yhdisteet, niiden happoadditiosuolat ja niiden fysiologisesti hydrolysoitavat johdannaiset ovat arvokkaita lääkeaineita. Niillä on erityisesti

antimikrobinen vaikutus ja ne soveltuvat sienitautien ennaltaehkäisyyn ja hoitoon ihmisellä ja eri nisäkäslajeilla.

5 Keksintö koskee myös tyyppin I yhdisteiden valmistusta ja käyttöä vapaina emäksinä tai happoadditiosuolana sienien eksoentsyymien potentiaalisina estoaineina tai antimykoottisina aineina.

10 Esimerkkejä farmaseuttisesti hyväksyttävistä suolaja muodostavista hapoista ovat epäorgaaniset hapot, kuten suolahappo, bromivetyhappo, jodivetyhappo, rikkihappo, fosforihappo tai typpihappo tai orgaaniset hapot, kuten malonihappo, oksaalihappo, glukonihappo, kamferisulfonihappo, bentseenisulfonihappo, etikkahappo, propionihappo, p-tolueenisulfonihappo tai salisyylihappo.

15 Kaavan I mukaiset yhdisteet sisältävät vähintään yhden asymmetrisen C-atomin ja voivat tämän johdosta esiintyä enantiomeereinä ja diastereomeereinä. Keksintö käsittää sekä puhtaiden isomeerien että myös niiden seosten valmistuksen ja käytön. Diastereomeerien seokset voidaan erottaa komponenteiksi tavanomaisten menetelmien mukaisesti, esimerkiksi kiteyttämällä selektiivisesti sopivista liuottimista tai kromatografioimalla silikageelillä tai alumiinioksidilla.

25 Kaavan I mukaiset yhdisteet, niiden happoadditiosuolat ja niiden fysiologisesti hydrolysoitavat johdannaiset ovat arvokkaita lääkeaineita. Niillä on erityisesti antimikrobinen vaikutus ja ne soveltuvat sienitautien ennaltaehkäisyyn ja hoitoon ihmisellä ja eri nisäkäslajeilla.

30 Yhdisteet tehoavat erittäin hyvin in vitro ihoinfektioita aiheuttaviin sieniin, esimerkkinä *Trichophyton mentagrophytes*, *Microsporum canis*, *Epidermophyton floccosum*, edelleen homesieniin, esimerkkinä *Aspergillus niger* tai hiivasieniin, joista esimerkkinä *Candida albicans*, *C. tropicalis*, *Torulopsis glabrata* ja *Trichosporon cutaneum*

35

tai alkueläimiin, esimerkkinä *Trichomonas vaginalis* tai *T. fetus*, tai myös gram-positiivisiin ja gram-negatiivisiin bakteereihin.

Yhdisteillä on myös *in vitro*, esimerkiksi hiiren kokeellisesti aiheutetussa munuais-kandidoosissa suun kautta tai parenteraalisesti tapahtuneen annostelun jälkeen erittäin hyvä systeeminen vaikutus esim. *Candida albicansiin*. Tällöin hiivoista *Candida albicansin* kohdalla vaikutetaan erityisesti eksoentsyymisysteemiin siinä määrin, että taudinaiheuttajien patogeenisuus alenee selvästi. Samoin muodostuu erittäin hyvä vaikutus ihon sienitautien eri aiheuttajia kohtaan (esim. *Trichophyton mentagrophytes*) marsulla suun kautta, parenteraalisesti tai paikallisesti tapahtuneen käytön jälkeen.

Indikaatioalueina lääketieteessä voidaan esimerkiksi mainita:

Ihon mykoosit eli sienitaudit ja systeemiset mykoosit, joita aiheuttavat *Trichophyton mentagrophytes* ja muut *Trichophyton*-lajit, *Microsporum*-lajit, *Epidermophyton floccosum* ja kaksifaasiset sienet sekä homesienet. Erityisesti vaikutetaan edullisesti syviin mykooseihin, joita *Candida albicans* aiheuttaa, koska tällöin sienten tunkeutuminen isäntäsoluun estyy tai vaikeutuu.

Indikaatioalueina eläinlääketieteessä voidaan esimerkiksi mainita:

Kaikki ihon sienitaudit ja systeemiset sienitaudit, erityisesti sellaiset, joita edellä mainitut taudinaiheuttajat aiheuttavat.

Esillä olevaan keksintöön kuuluvat farmaseuttiset valmisteet, jotka sisältävät ei-toksisten, inerttien, farmaseuttisesti sopivien kantaja-aineiden ohella yhtä tai useampaa vaikuttavaa ainetta tai, jotka koostuvat yhdestä tai useammasta keksinnönmukaisesti käytetystä vaikuttavasta aineesta sekä menetelmä näiden valmisteiden valmistamiseksi.

Myrkyttömillä, inerteillä, farmaseuttisesti soveltuvilla kantaja-aineilla tarkoitetaan kaikenlaisia kiinteitä, puolikiinteitä tai nestemäisiä laimennusaineita, täyteaineita ja formulointiapuaineita.

5 Candida albicansin eri fosfolipaasien estoaainetta täytyy potilaalla olla riittävinä konsentraatioina kaikkialla siellä, missä sieni voi asuttaa parenkyymiä eli peruskudosta. Tämä tila edellyttää, että vastaavia aineita täytyy antaa konsentraationa, joka on ensiksi osoittautunut tehokkaaksi eläinkokeissa.

10 Syvän kandidoosin taudinkuvan ollessa vaikea, potilaiden yleistila on useimmiten erittäin huono. Usein esiintyy korkeata kuumetta ja muunlaista sairastumista. Annostusohjeiden kohdalla tulee erottaa ennaltaehkäisevä hoito sekä todetun infektiotapauksen hoito. Ennaltaehkäisevässä hoidossa voidaan lähteä siitä, että potilaan yleistila on parempi, mikä mahdollistaa suun kautta tapahtuvan annostelun. Tällöin voidaan käyttää tabletteja, liuoksia, geelejä tai kuivamehua. Todetun syvän kandidoosin ollessa kyseessä on usein lähdettävä siitä, että vaikuttavien aineiden imeytyminen suun kautta annosteltaessa ei ole aina taattu. Tällöin kyseeseen tulee parenteraalinen annostelu. Poikkeustapauksessa voidaan myös ajatella ruiskeena ihonalaiseen kudokseen tapahtuvaa annostelua.

25 Ennaltaehkäisevässä hoidossa tulevat ensi sijaisesti kyseeseen potilaat, joilla esiintyy immunosuppressiota, ja, jotka ovat tässä tilanteessa vastaavan pitkäkestoisen lääkityksen tai kehon oman immuunijärjestelmän puutteiden johdosta. Näitä ovat erityisesti elinsiirtopotilaat, diabeetikot ja/tai liikalihavuudesta kärsivät potilaat, AIDS-potilaat, kemoterapiaa saavat potilaat, pitkäaikaissairaat, hengityselinsairaat j.n.e.

35 Joillakin yhdisteistä todetaan Candida albicansin fosfolipaasin estyminen konsentraatioissa, jotka ovat pal-

jon alle in vitro todettujen vaikuttavien aineiden minimi estokonsentraatioiden, joita käytetään Candida albicansia vastaan. Tämän johdosta annostus voi monissa tapauksissa olla alle sen annoksen, joka tarvittaisiin puhtaasti antimykkoottiseen hoitoon.

Potilaalla esiintyvä vaikutus perustuu siihen, että vaikuttavat aineet saavat aikaan kaksi erilaista vaikutusta parenkyymin lähellä sijaitsevilla Candida-soluissa. Toisaalta hiivasolujen tarttuminen kehon soluihin estyy ja toisaalta estetään Candida albicansin tunkeutuminen syväle kehon soluihin.

Tämän kaksoisvaikutuksen johdosta hiivan patogeenisuus ei voi ilmetä täysin selväpiirteisenä. Tosin täytyy mainita, että Candida albicansilla on fosfolipaasien lisäksi vielä muita tautia aiheuttavia mekanismeja, kuten esim. proteaasi. Kehon omien solujen tarttuminen on kuitenkin penetraation primäärinen vaihe. Koska tämä tarttuminen estyy fosfolipaasin estäjien vaikutuksesta, eivät muutenkaan taudinaiheuttajamekanismit pääse vaikuttamaan täydellisesti.

Annostelumuuotoina tulevat kyseeseen esimerkiksi tabletit, lääkerakeet, kapselit, pillerit, vesipitoiset liuokset, suspensiot ja emulsiot, mahdollisesti steriilit injisoitavat liuokset, ei-vesipitoiset emulsiot, suspensiot ja liuokset, salvat, emulsiovoiteet, pastat, lotionit, sprayt jne.

Profylaktisesti ja terapeuttisesti vaikuttavia yhdisteitä tulee edellä esitetyissä farmaseuttisissa valmisteissa olla edullisesti konsentraatiossa: noin 0,1 - 99,5, edullisesti noin 0,5 - 95 painoprosenttia kokonaisuudesta.

Edellä esitettyt farmaseuttiset valmisteet voivat sisältää keksinnönmukaisesti käytettyjen vaikuttavien aineiden lisäksi myös muita farmaseuttisia vaikuttavia aineita.

Edellä esitettyjen farmaseuttisten valmisteiden valmistus tapahtuu tavanomaisella tavalla tunnettujen menetelmien mukaisesti, esimerkiksi sekoittamalla vaikuttavaan aineeseen tai vaikuttaviin aineisiin kantaja-ainetta tai kantaja-aineita.

Esillä olevaan keksintöön kuuluu keksinnönmukaisen vaikuttavien aineiden sekä yhtä tai useampaa keksinnönmukaista vaikuttavaa ainetta sisältävien farmaseuttisten valmisteiden käyttö lääketieteessä ja eläinlääketieteessä edellä esitettyjen sairauksien ehkäisemiseksi, parantamiseksi ja/tai hoitamiseksi.

Vaikuttavat aineet tai farmaseuttiset valmisteet voidaan annostella paikallisesti, suun kautta, parenteraalisesti, intraparenteraalisesti ja/tai peräsuolen kautta.

Yleensä sekä lääketieteessä että myös eläinlääketieteessä on osoittautunut edulliseksi antaa keksinnönmukaisesti käytettyä vaikuttavaa ainetta tai keksinnönmukaisesti käytettyjä vaikuttavia aineita kokonaismäärien ollessa vähintään noin 0,05, edullisesti 0,1, erityisesti 0,5 mg/kg painokilo - korkeintaan noin 200, edullisesti korkeintaan 100, erityisesti korkeintaan 10 mg/kg/painokilo/vrk, mahdollisesti annosteltuna useampina kerta-annoksina, haluttujen tulosten saavuttamiseksi. Kokonaismäärä annostellaan 1 - 8, edullisesti 1 - 3 kerta-annoksena, syvissä mykooseissa hoito kestää kuitenkin oleellisesti pitempiä aikoja (aina 6 viikkoon saakka).

Voi kuitenkin olla tarpeellista poiketa mainituista annostuksista ja nimittäin riippuen hoidettavan potilaan lajista ja ruumiinpainosta, sairauden laadusta ja vaikeusasteesta, valmisteiden lajista ja lääkeaineen annostelutavasta sekä ajankohdasta tai aikaintervallista, jonka aikana annostelu tapahtuu. Niinpä voi joissakin tapauksissa riittää, että käytetään pienempää määrää vaikuttavaa ainetta, kuin mitä edellä mainittu määrä on, kun taas toi-

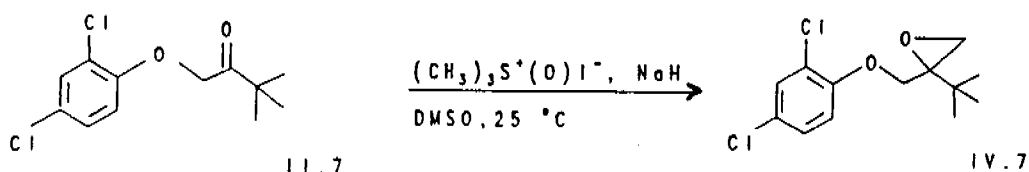
sissa tapauksissa täytyy edellä mainittu vaikutusainemäärä ylittää. Vaikuttavien aineiden kulloinkin tarpeellisen optimaalisen annostuksen ja annostelutavan voi jokainen lääkäri helposti määrätä asiantuntemuksensa perusteella.

5

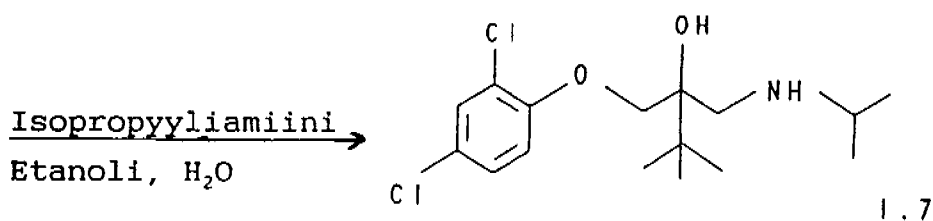
Esimerkki 1

2-t-butyyli-1-(2,4-dikloorifenoksi)-3-isopropyyli-amino-2-propanolin (1.7) synteesi

10



15



(2 vaihetta)

20

a) Oksiraanin IV.7 valmistus

1,5 g trimetyylisulfoksoniumjodidia (6,8 mmol) liuotetaan 30 ml:aan absoluuttista DMSO:ta ja lisätään 0,195 g (6,5 mmol) natriumhydridiä (80 %:inen suspensio mineraaliöljyssä) ja seosta sekoitetaan (noin 30 minuutin ajan), kunnes kaasun kehittyminen on päättynyt. Lopuksi 25 °C:ssa lisätään 1,51 g (5,8 mmol) 1-(2,4-dikloorifenoksi)-3,3-dimetyyli-2-butanonia, liuotettuna 5 ml:aan absoluuttista DMSO:ta ja reaktioseosta sekoitetaan 1 tunti 25 °C:ssa ja 2 tuntia 40 °C:ssa.

30

Edelleen käsittelyä varten reaktioseos kaadetaan veteen (400 ml) ja vesipitoinen faasi uutetaan neljä kertaa kulloinkin 100 ml:lla dikloorimetaania. Yhdistetyt orgaaniset faasit pestään neljä kertaa kulloinkin 100 ml:lla vettä, kuivataan Na_2SO_4 :llä, ja kuivausaineen

35

suodattamisen jälkeen haihdutetaan alennetussa paineessa rotaatiohaihduttimessa.

Saanto: 1,24 g (78 %, 4,5 mmol, väritöntä öljyä).

5 Raakatuotteen annetaan reagoida edelleen suoraan ilman eri puhdistusvaiheita.

b) Isopropyyliamiinin kanssa tapahtuva reaktio

1 g kohdassa a) valmistettua oksiraania (3,63 mmol) liuotetaan 30 ml:aan etanolia ja lisätään 6,38 ml (4,43 g, 75 mmol) isopropyyliamiinia sekä 1 ml vettä. Reaktioseosta kuumennetaan 12 tuntia paluujäähdyttäen. Reaktion kulkua seurataan ohutkerroskromatografisesti (silikageelilevyt, eluointiaine: dikloorimetaani/etyyliasetaatti = 1/1).

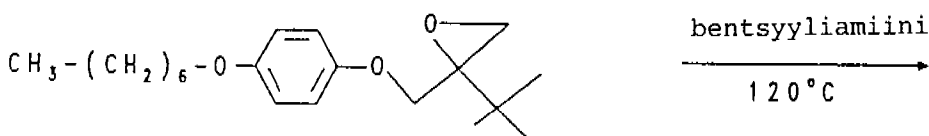
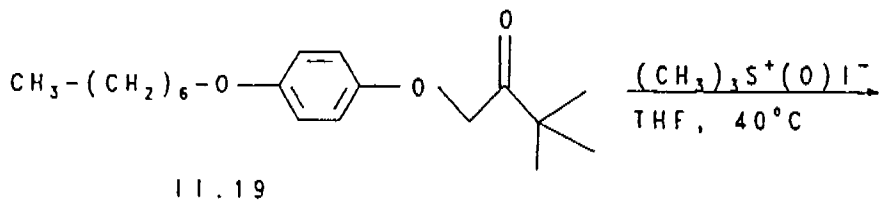
Edelleen käsittelyä varten liuotin poistetaan rotaatiohaihduttimessa alennetussa paineessa ja saatu raakatuote kromatografoidaan silikageelillä (silikageeli 60 firma Merck 0,043 - 0,060 mm, eluointiaine: CH₂Cl₂/metanoli = 19/1).

Saanto: 0,972 g (2,9 mmol, 80 % teoreettisesta määrästä) väritöntä öljyä.

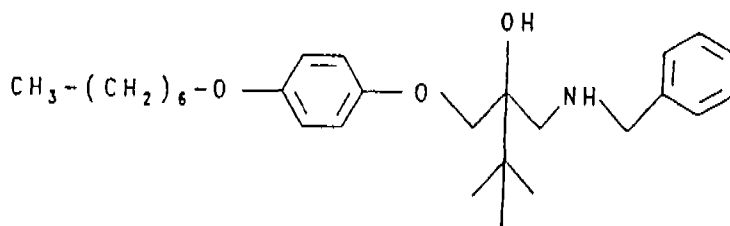
20 R_F (CH₂Cl₂/etyyliasetaatti = 1 : 1 silikageelilasilevyt) = 0,18.

Esimerkki 2

3-N-bentsyyliamino-2-t-butylyli-1-(4-heptyylioksi-fenyyli-oksi)-2-propanolin (1.19) synteesi
(2 vaihetta)



1.19



I.19

10 a) Oksiraanin IV.19 valmistus

7,37 g (33,5 mmol) trimetyylisulfoksoniumjodidia laitetaan 150 ml:aan absoluuttista tetrahydrofuraania ja N₂-suojakaasuatmosfäärissä lisätään annoksittain 0,88 g (29 mmol) natriumhydridiä (80 %:inen suspensio parafiiniöljyssä). Jotta deprotonointi olisi täydellinen, seosta kuumennetaan sekoittaen 2 tunnin ajan paluujäähdyttäen. Lopuksi lisätään 7,67 g (25 mmol) 3,3-dimetyyli-1-(4-heptyylioksi-fenyyli-oksi)-2-butanonia, liuotettuna 40 ml:aan absoluuttista THF:ää ja reaktioliuosta kuumennetaan 6 tuntia 40 °C:ssa.

Edelleen käsittelyä varten reaktioseos kaadetaan 400 ml:aan jäävettä ja vesipitoinen faasi uutetaan faasien erotuksen jälkeen neljä kertaa kulloinkin 100 ml:lla etikkahappoetyyliesteriä. Yhdistetyt orgaaniset faasit pestään neljä kertaa kulloinkin 100 ml:lla vettä, kuivataan Na₂SO₄:llä. Sen jälkeen, kun kuivausaine on suodatettu erilleen, liuotin poistetaan alennetussa paineessa.

Keltaisella kiinteällä jäännöksellä on ¹H-NMR-spektrin mukaan ilmoitettu rakenne, puhtausasteen ollessa noin 96 %.

Saanto: 6,9 g (87 %) keltaista kiinteätä ainetta.

R_f (silikageeli-lasilevyt, eluointiaine: CH₂Cl₂) = 0,42.

b) Oksiraanin IV.19 reaktio bentsyyliamiinin kanssa

1 g (3,14 mmol) kohdan a) oksiraania liuotetaan 6 ml:aan bentsyyliamiinia ja kuumennetaan 2 tuntia 120 °C:ssa.

5 Sen jälkeen, kun suurin osa bentsyyliamiinia on tislattu kuulaputkitislausta käyttäen öljypumppuvakuuissa (0,1 mbar) kromatografioidaan silikageelipylvään läpi (eluointiaine: CH₂Cl₂/MeOH = 40 :1).

10 Lopuksi reaktiotuote kiteytetään uudelleen heksaanista.

Saanto: 1,002 g (2,3 mmol, 75 %)

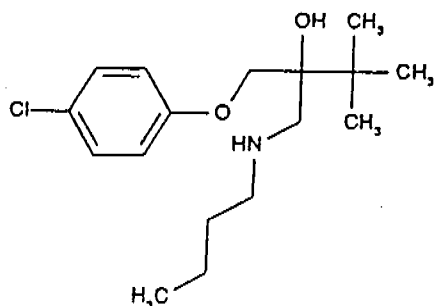
Sulamispiste: 52 °C

15 Vastaavasti, kuten esimerkeissä 1 ja 2, kuitenkin käyttäen vastaavia kaavan IV ja MNR(2)R(3) mukaisia yhdisteitä valmistettiin myös taulukossa 1 esitettyjä, kaavan I mukaisia yhdisteitä, joissa R(1) on H. Esimerkit 1 ja 2 sisältyvät samoin taulukkoon 1 yhdisteinä 1.7 ja 1.19.

Taulukko 1

1.1

5



10

Jp.: öljy

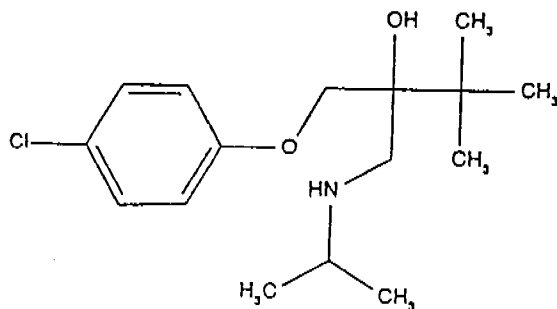
Alkuaineanalyysi:

lask.: löyd.:

C	65,06 %	C	65,0
H	8,99 %	H	8,9
Cl	11,30 %		
N	4,46 %	N	4,5
O	10,19 %		

15

1.2



20

Jp.: öljy

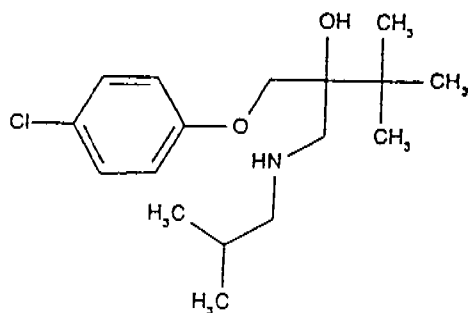
Alkuaineanalyysi:

lask.: löyd.:

C	64,09 %	64,2
H	8,74 %	8,8
Cl	11,82 %	
N	4,67 %	4,8
O	10,67 %	

25

1.3



30

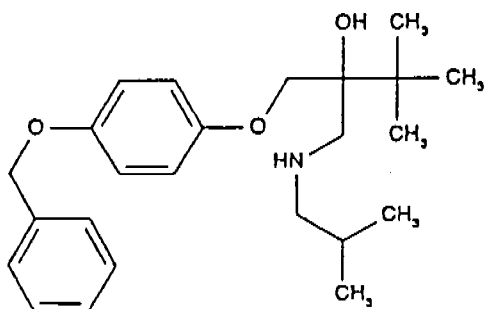
Jp.: öljy

Alkuaineanalyysi:

lask.: löyd.:

C	65,06 %	65,2
H	8,99 %	9,1
Cl	11,30 %	
N	4,46 %	4,6
O	10,19 %	

1.4



Jp.: öljy

Alkuaineanalyysi:

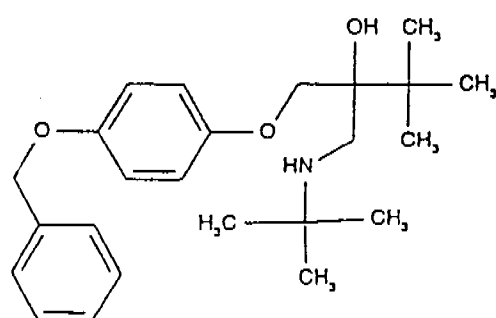
lask.: löyd.:

C	74,77 %	74,7
H	9,15 %	9,3
N	3,63 %	3,7
O	12,45 %	

10

15

1.5



Jp.: hartsi

Alkuaineanalyysi:

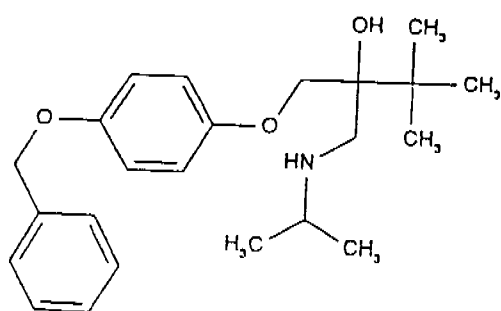
lask.: löyd.:

C	74,77 %	74,8
H	9,15 %	9,2
N	3,63 %	3,8
O	12,45 %	

20

25

1.6



Jp.: öljy

Alkuaineanalyysi:

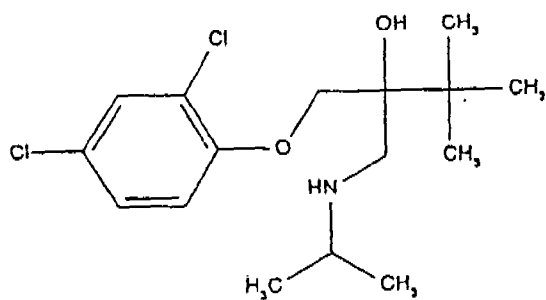
lask.: löyd.:

C	74,36 %	74,5
H	8,95 %	9,0
N	3,77 %	3,7
O	12,92 %	

30

35

1.7



Jp.: öljy

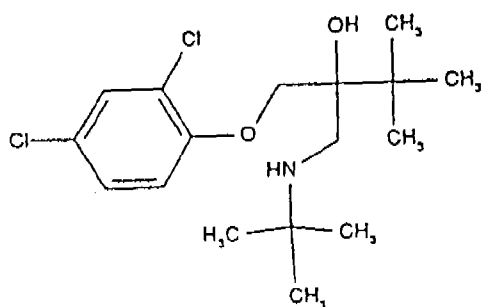
Alkuaineanalyysi:

lask.: löyd.:

C	57,49 %	57,4
H	7,54 %	7,6
Cl	21,21 %	
N	4,19 %	4,3
O	9,57 %	

10

15 1.8



Jp.: öljy

Alkuaineanalyysi:

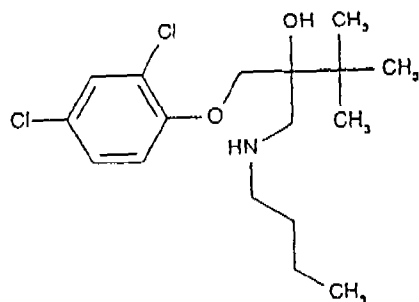
lask.: löyd.:

C	58,62 %	58,6
H	7,81 %	7,9
Cl	20,36 %	
N	4,02 %	4,1
O	9,19 %	

20

25

1.9



Jp.: öljy

Alkuaineanalyysi:

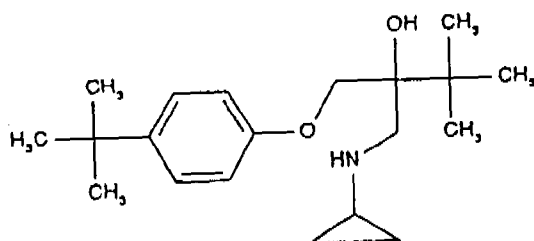
lask.: löyd.:

C	58,62 %	58,6
H	7,81 %	7,9
Cl	20,36 %	
N	4,02 %	4,2
O	9,19 %	

35

1.10

5



Jp.: öljy

Alkuaineanalyysi:

lask.: löyd.:

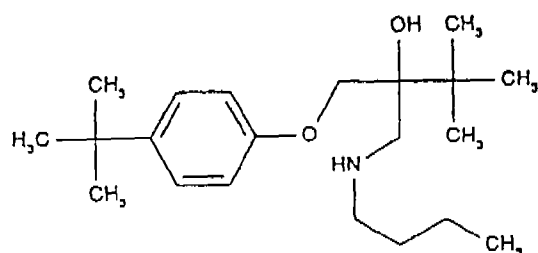
C	75,19 %	74,2
H	10,41 %	0,6
N	4,38 %	4,4
O	10,02 %	

10

15

1.11

20



Jp.: öljy

Alkuaineanalyysi:

lask.: löyd.:

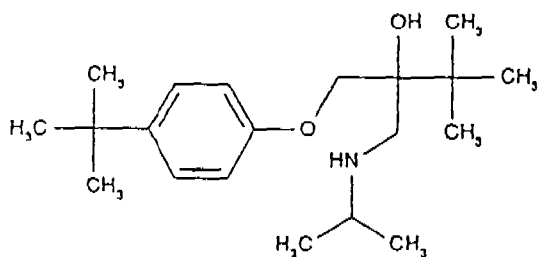
C	75,17 %	75,2
H	11,12 %	11,3
N	4,17 %	4,3
O	9,54 %	

25

30

1.12

35



Jp.: öljy

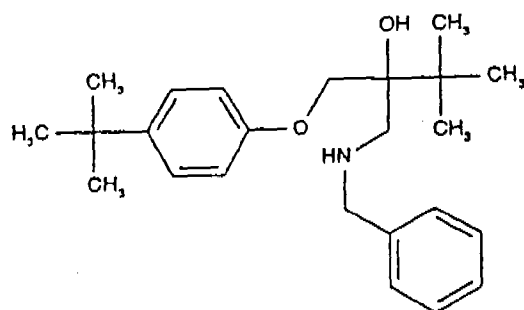
Alkuaineanalyysi:

lask.: löyd.:

C	74,72 %	74,8
H	10,97 %	10,8
N	4,36 %	4,4
O	9,95 %	

1.13

5



10

Jp.: öljy

Alkuaineanalyysi:

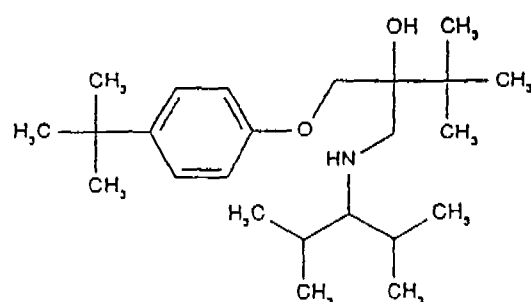
lask.: löyd.:

C	78,00 %	78,2
H	9,55 %	9,6
N	3,79 %	3,8
O	8,66 %	

15

1.14

20



25

Jp.: öljy

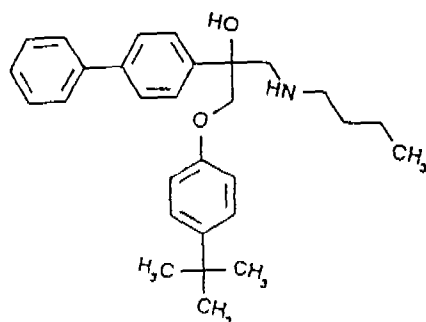
Alkuaineanalyysi:

lask.: löyd.:

C	76,34 %	76,4
H	11,48 %	11,16
N	3,71 %	3,9
O	8,47 %	

1.15

30



35

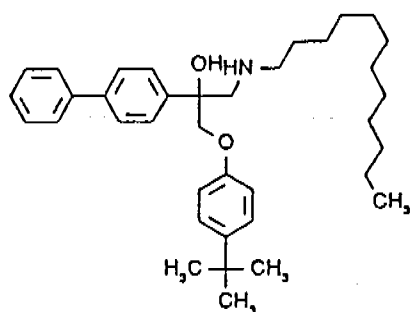
Jp.: öljy

Alkuaineanalyysi:

lask.: löyd.:

C	80,70 %	80,8
H	8,64 %	8,6
N	3,25 %	3,3
O	7,41 %	

1.16



Jp.: öljy

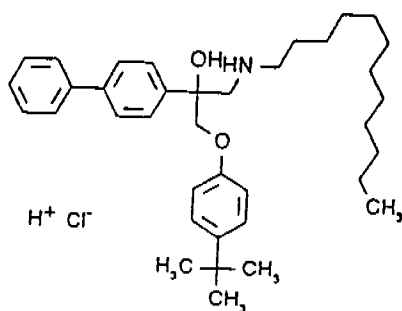
Alkuaineanalyysi:

lask.: löyd.:

C	81,72 %	81,7
H	9,82 %	9,9
N	2,58 %	2,6
O	5,88 %	

10

15 1.17



Jp.: öljy

Alkuaineanalyysi:

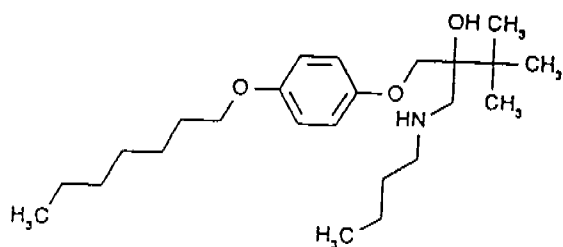
lask.: löyd.:

C	76,58 %	76,6
H	9,38 %	9,5
Cl	6,11 %	
N	2,41 %	2,7
O	5,51 %	

20

25

1.18



Jp.: öljy

Alkuaineanalyysi:

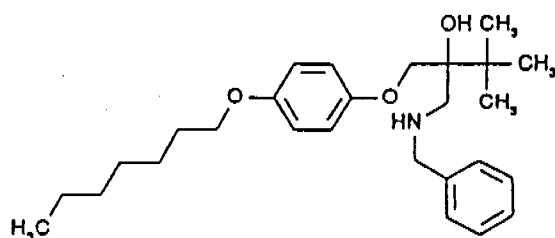
lask.: löyd.:

C	73,24 %	73,3
H	11,01 %	11,2
N	3,56 %	3,58
O	12,19 %	

35

1.19

5



10

Jp.: öljy

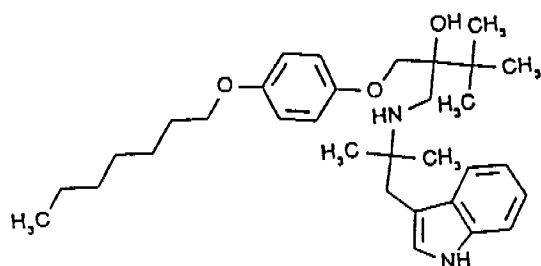
Alkuaineanalyysi:

lask.: löyd.:

C	75,84 %	75,9
H	9,66 %	9,8
N	3,28 %	3,3
O	11,22 %	

1.20

15



20

Jp.: hartsi

Alkuaineanalyysi:

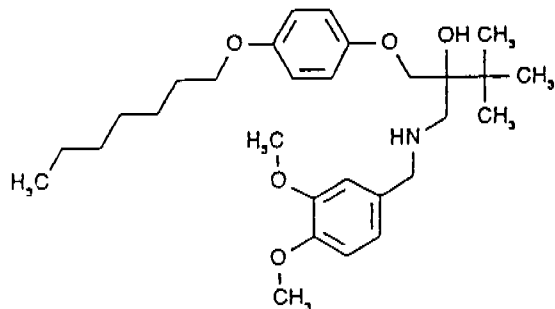
lask.: löyd.:

C	75,55 %	75,3
H	9,51 %	9,5
N	5,51 %	5,6
O	9,43 %	

25

1.21

30



35

Jp.: öljy

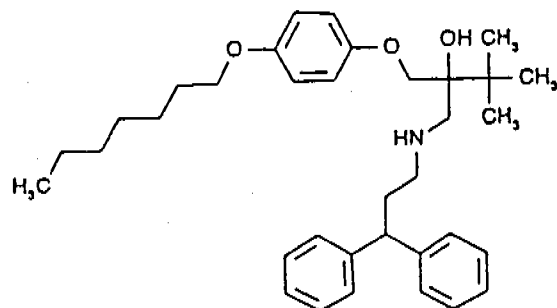
Alkuaineanalyysi:

lask.: löyd.:

C	71,42 %	71,4
H	9,30 %	9,3
N	2,87 %	3,0
O	16,40 %	

1.22

5



10

Jp.: öljy

Alkuaineanalyysi:

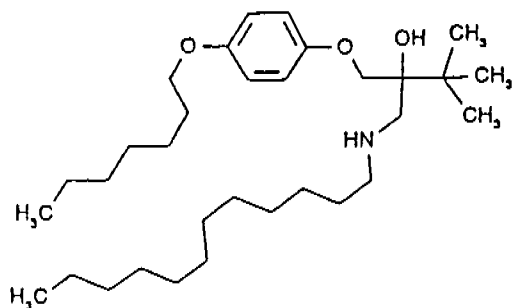
lask.: löyd.:

C	79,05 %	79,3
H	9,29 %	9,1
N	2,63 %	2,6
O	9,03 %	

15

1.23

20



25

Jp.: öljy

Alkuaineanalyysi:

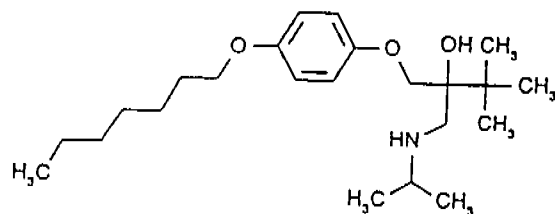
lask.: löyd.:

C	75,99 %	75,7
H	11,76 %	11,8
N	2,77 %	2,9
O	9,49 %	

30

1.24

35



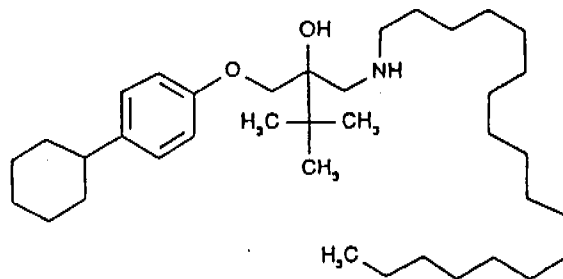
Jp.: öljy

Alkuaineanalyysi:

lask.: löyd.:

C	72,78 %	73,0
H	10,89 %	10,7
N	3,69 %	3,6
O	12,64 %	

1.25



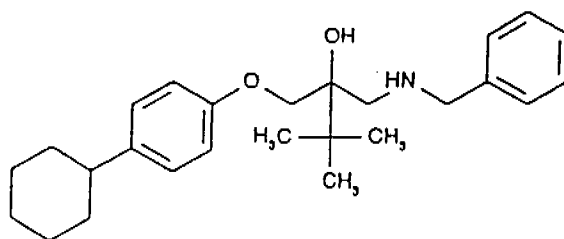
Jp.: öljy

Alkuaineanalyysi:

lask.: löyd.:

C	79,65 %	79,6
H	12,10 %	12,3
N	2,51 %	2,6
O	5,74 %	

1.26



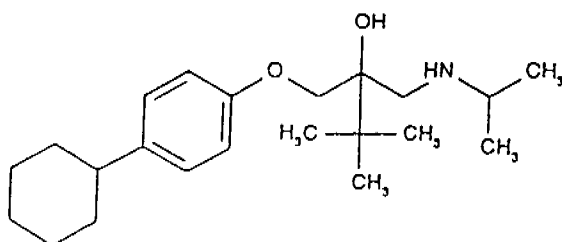
Jp.: öljy

Alkuaineanalyysi:

lask.: löyd.:

C	78,94 %	78,9
H	9,43 %	9,4
N	3,54 %	3,7
O	8,09 %	

1.27



Jp.: öljy

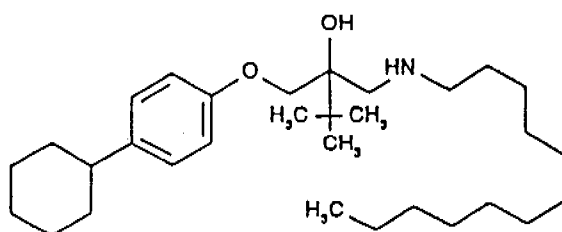
Alkuaineanalyysi:

lask.: löyd.:

C	76,03 %	76,2
H	10,73 %	10,9
N	4,03 %	4,0
O	9,21 %	

1.28

5



10

Jp.: öljy

Alkuaineanalyysi:

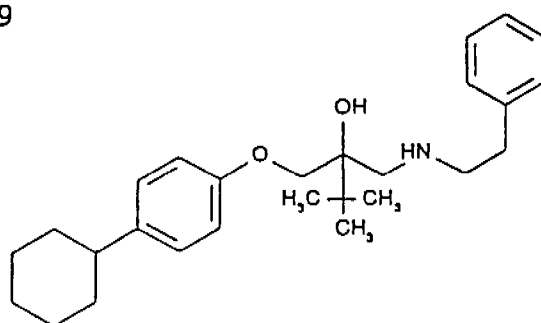
lask.: löyd.:

C	78,59 %	78,7
H	11,70 %	11,6
N	2,96 %	3,0
O	6,75 %	

15

1.29

20



25

Jp.: hartsi

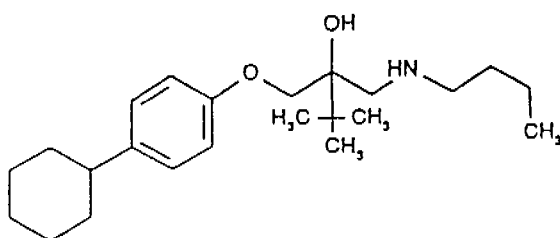
Alkuaineanalyysi:

lask.: löyd.:

C	79,17 %	79,2
H	9,60 %	9,8
N	3,42 %	3,4
O	7,81 %	

30

1.30



35

Jp.: öljy

Alkuaineanalyysi:

lask.: löyd.:

C	76,40 %	76,4
H	10,87 %	10,9
N	3,87 %	3,9
O	8,85 %	

5	1.31		$C_{28}H_{42}N_2O_3$	lask.: löyd.:
			C 73,8	73,97
			H 9,4	9,31
			N 6,3	6,16
			O	10,56
10	1.32		$C_{23}H_{33}NO_3$	lask.: löyd.:
			C 74,1	74,36
			H 9,1	8,95
			N 3,8	3,77
			O	12,92
15	1.33		$C_{26}H_{31}NO_3$	lask.: löyd.:
			C 76,8	77,01
			H 7,6	7,71
			N 3,4	3,45
			O	11,84
25	1.34		$C_{31}H_{49}NO_3$	lask.: löyd.:
			C 77,1	76,97
			H 10,4	10,21
			N 3,1	2,90
			O	9,92
30	1.35		$C_{38}H_{65}NO_3$	lask.: löyd.:
			C 78,4	78,16
			H 11,1	11,22
			N 2,6	2,40
			O	8,22

1.36

 $C_{27}H_{40}ClNO_2$

lask.: löyd.:

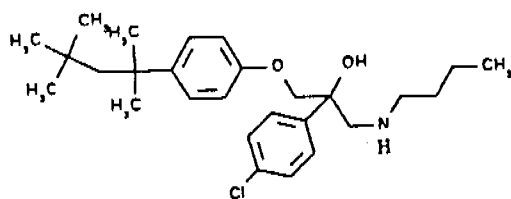
C 72,5 72,70

H 9,0 9,04

N 3,2 3,14

O 7,17

Cl 7,95



5

10 1.37

 $C_{26}H_{38}ClNO_2$

lask.: löyd.:

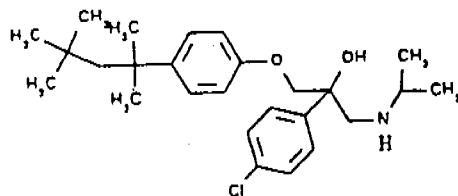
C 72,4 72,28

H 8,8 8,87

N 3,1 3,24

O 7,40

Cl 8,21



15

1.38

 $C_{29}H_{44}ClNO_2$

lask.: löyd.:

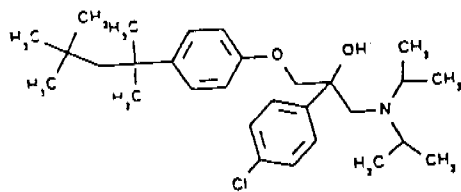
C 73,3 73,47

H 9,5 9,35

N 3,0 2,95

O 6,75

Cl 7,48



25

1.39

 $C_{32}H_{49}ClN_2O_2$

lask.: löyd.:

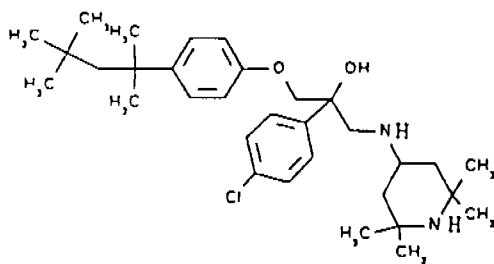
C 72,5 72,63

H 9,3 9,33

N 5,4 5,29

O 6,05

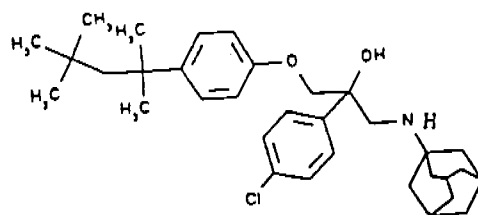
Cl 6,70



35

1.40

5

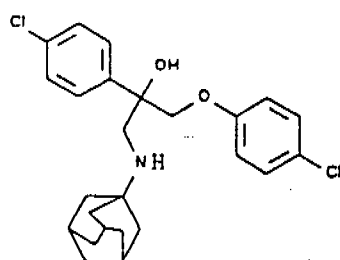
 $C_{33}H_{46}ClNO_2$

lask.: löyd.:

C	75,8	75,61
H	8,9	8,85
N	2,5	2,67
O		6,10
Cl		6,76

1.41

10

 $C_{25}H_{29}Cl_2NO_2$

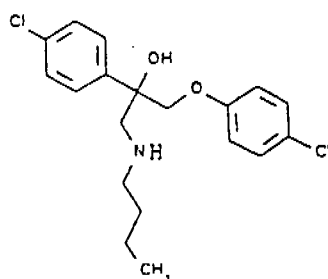
lask.: löyd.:

C	67,4	67,26
H	6,6	6,55
N	3,2	3,14
O		7,17
Cl		15,88

15

1.42

20

 $C_{19}H_{23}Cl_2NO_2$

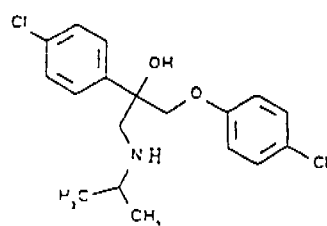
lask.: löyd.:

C	61,8	61,96
H	6,4	6,29
N	3,9	3,80
O		8,69
Cl		19,25

25

1.43

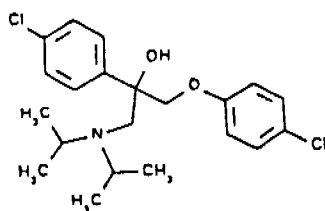
30

 $C_{18}H_{21}Cl_2NO_2$

lask.: löyd.:

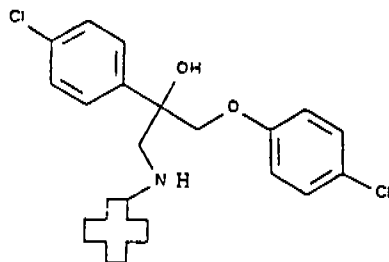
C	60,8	61,03
H	6,0	5,97
N	3,9	3,95
O		9,03

1.44



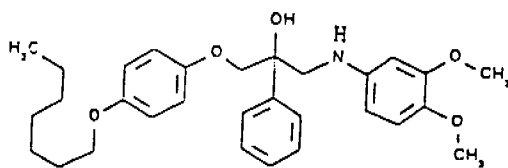
Cl	20,01
$C_{21}H_{27}Cl_2NO_2$	
lask.:	löyd.:
C 63,5	63,64
H 6,8	6,87
N 3,4	3,53
O	8,07
Cl	17,89

1.45



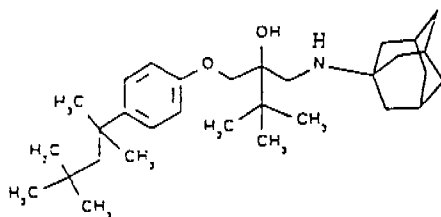
$C_{27}H_{37}Cl_2NO_2$	
lask.:	löyd.:
C 67,9	67,78
H 7,8	7,79
N 3,0	2,93
O	6,69
Cl	14,82

1.46



$C_{30}H_{39}NO_5$	
lask.:	löyd.:
C 72,9	72,99
H 7,8	7,96
N	2,84
O	16,21

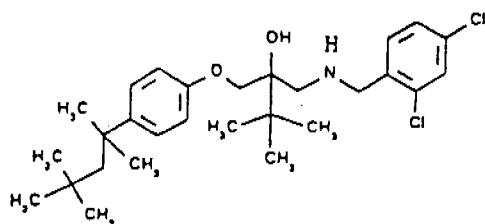
1.47



$C_{31}H_{51}NO_2$	
lask.:	löyd.:
C 80,0	79,26
H 10,9	10,94
N 3,1	2,98
O	6,81

1.48

5

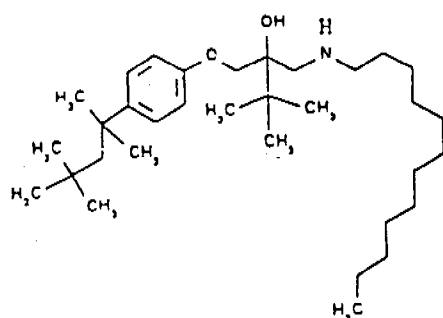
 $C_{28}H_{41}Cl_2NO_2$

lask.: löyd.:

C	67,8	68,00
H	8,4	8,36
N	2,8	2,83
O		6,47

10 1.49

15

 $C_{33}H_{61}NO_2$

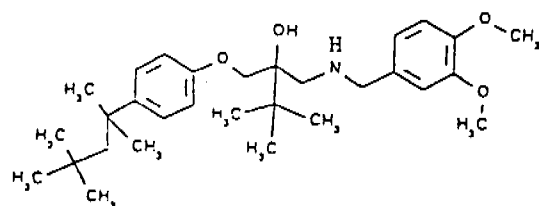
lask.: löyd.:

C	78,7	78,67
H	12,1	12,20
N	2,9	2,78
O		6,35

20

1.50

25

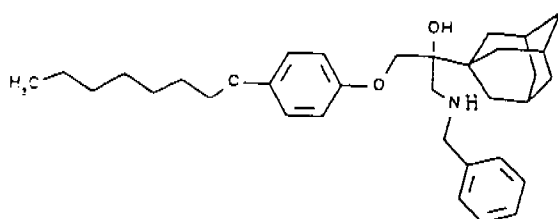
 $C_{30}H_{47}NO_4$

lask.: löyd.:

C	74,1	74,19
H	9,6	9,75
N	2,8	2,88
O		13,18

30 1.51

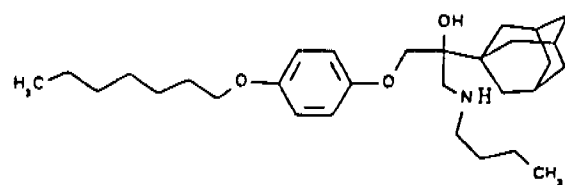
35

 $C_{33}H_{47}NO_3$

lask.: löyd.:

C	78,1	78,37
H	9,2	9,37
N	2,8	2,77
O		9,49

1.52

 $C_{30}H_{49}NO_3$

lask.: löyd.:

C 76,6 76,39

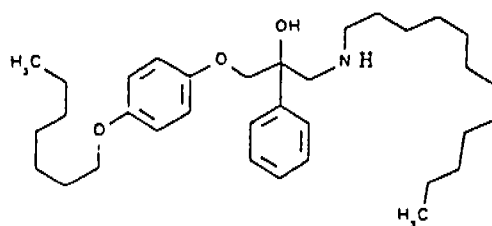
H 10,6 10,47

N 3,1 2,97

O 10,17

10

1.53

 $C_{34}H_{55}NO_3$

lask.: löyd.:

C 77,4 77,66

H 10,4 10,54

N 2,8 2,66

O 9,13

20

Entsyymin estymisen toteamiseksi suspensioon, jossa oli *Candida albicans* blastokonidioita eli rakkulasienikuromia (kanta 200/175), jolloin taudinaiheuttajatiheys oli saatettu fotometrisesti ekstinktion 0,5 (500 nm), sekoitettiin valmisteliuosta tai kontrollia varten liuotinliuosta ja nimittäin

- a) 100 µl valmisteliuosta (suspensio)
+ 900 µl taudinaiheuttajasuspensiota
- b) 100 µl liuotinta
+ 900 µl taudinaiheuttajasuspensiota.

Kulloinkin 5 µl 30 minuutin ajan 21 °C:ssa inkuboitua blastokonidiasuspensiota tiputettiin agarlevylle (Sabourand Agar, johon oli lisätty 8 % munankeltuista, 1 m NaCl:ää, 5 mM CaCl₂:ta).

Ympättyä levyä inkuboitiin 3 päivän ajan 37 °C:ssa.

- Tulosten tulkinta tapahtui siten, että määritettiin
1. *Candida albicans*-kasvupesäkkeen läpimitta (mm) (käsitelty ja käsittelemätön) sekä
 2. Kasvupesäkkeen ja eksoentsyymien aikaansaaman samennusalueen kokonaisläpimitta (käsitelty ja käsittelemätön).

Valmiste- ja kontrolliryhmän osamäärän määrityksestä saatiin tulokseksi arvo, jota pidettiin mittana entsyymiaktiivisuudelle.

Kuten taulukosta 2 käy ilmi, keksinnönmukaisesti käytetyt yhdisteet estävät vapautuneita eksoentsyymejä oleellisesti voimakkaammin kuin propranololi.

Propranololia kuvataan kirjallisuudessa (Pappu A.S. et al. in Biochem. Pharmacol. 34, 521 - 24, 1985) tehokkaimmaksi aineeksi, jolla todettiin vastaavassa in-vitro-testissä maksasolujen fosfolipaasiin kohdistuva estovaikutus.

Keksinnönmukaisesti käytetyt kaavan I mukaiset yhdisteet ylittävät yllättäen selvästi tämänhetkisen tekniikan tason.

Taulukko 2:

Candida albicans'in vapautuneiden eksoentsyymien prosentuaalinen estyminen in vitro

5	Valmiste	Konsentraatio ($\mu\text{m}/\text{ml}$)	fosfolipaasin %:inen estyminen
10	1.5	100	100
		50	100
	1.7	100	100
		100	100
		10	20
15	1.11	100	100
		100	100
	1.15	100	100
		50	100
		10	100
		5	100
20	1.17	100	100
		50	100
	1.18	100	100
		50	100
		10	100
		5	100
25	1.18	100	100
		50	100
	1.19	100	100
		50	100
		10	100
		5	100
30	1.19	100	100
		50	100
	1.20	100	100
		50	100
		10	100
		5	100

Jatkoa taulukkoon 2:

Candida albicans'in vapautuneiden eksoentsyymien prosentuaalinen estyminen in vitro

5	Valmiste	Konsentraatio ($\mu\text{m/ml}$)	fosfolipaasin %:inen estyminen
10	1.19	100	100
		50	100
		10	100
		5	100
15	1.21	100	100
		50	100
		10	100
20	1.22	100	100
		50	100
		10	10
25	1.23	100	100
		50	100
		10	100
		5	100
30	1.24	100	100
		50	100
		10	100
		5	100
35	1.31	100	100
		50	100
		10	100
		5	7.7

Jatkoa taulukkoon 2:

Candida albicans'in vapautuneiden eksoentsyymien prosentuaalinen estyminen in vitro

5	Valmiste	Konsentraatio ($\mu\text{m/ml}$)	fosfolipaasin %:inen estyminen
10	1.34	100	100
		50	100
		10	100
		5	33.3
		1	6.3
15	1.48	100	100
		50	100
		10	100
		5	100
		1	14.3
20	1.53	100	100
		50	100
		10	100
		5	100
		Propranololi	30

25 Yhdisteiden sieniä tappava, antimykoottinen vaikutus osoitettiin joidenkin esimerkkien (kts. taulukko 3) kohdalla käyttäen apuna *Trichophyton mentagrophytes*-sienen prosentuaalista kuolleisuutta in vitro (standardivalmisteen Rilopiroxin toimiessa vertailuaineena).

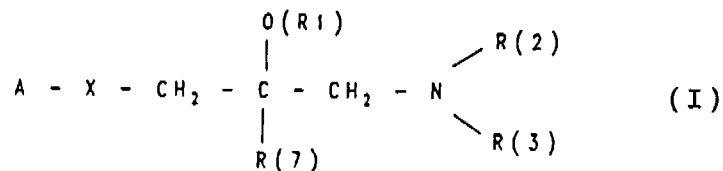
Taulukko 3

30	Yhdiste $\mu\text{g/ml}$	80	40
	1.17	100	97,8
	Rilopirox	100	100

(Arvot *Trichophyton mentagrophytes*-sienen kuolleisuusprosentteina 14 tunnin kuluttua tislatussa vedessä).

Patenttivaatimukset:

1. Substituoidut aminopropaanit, joilla on kaava I



jossa

R(1) on H, (C₁₋₁₀)-alkyyli, (C₂₋₁₀)-alkenyyl, bentsyyli
[substituoidun tai yhden tai useamman kerran substituoi-
tu F:llä, Cl:llä, Br:llä, CF₃:lla, (C₁₋₄)-alkyyllillä,
OCH₃:lla, O-fenyyllillä tai fenyyllillä], C(O)-(C₁₋₈)-alkyyli,
C(O)-fenyyli,

R(2) on H, (C₁₋₁₈)-alkyyli, (C₁₋₆)-alkyyli-oksi-(C₁₋₆)-alkyy-
li, (C₁₋₆)-alkyyli-tio-fenyyli, (C₁₋₆)-alkyyli-oksi-fenyyli,
(C₂₋₁₈)-alkenyyl, (C₃₋₁₂)-sykloalkyyli (mono-, bi- tai multi-
syklinen), fenyyli-(C₁₋₆)-alkyyli, jolloin alkyyliketju on
substituoidun tai substituoitu yhden tai kaksi kertaa
OH:lla, fenyyli-(C₂₋₆)-alkenyyl, difenyyli-(C₁₋₆)-alkyyli,
fenyyli, jolloin fenyyli-systeemit ovat substituoiduttomia
tai yhden tai useamman kerran substituoituja seuraavasta
ryhmästä peräisin olevilla substituenteilla: F, Cl, Br,
(C₁₋₁₀)-alkyyli, (C₃₋₁₀)-sykloalkyyli, OH, SH, (C₁₋₁₀)-alk-
oksi, (C₁₋₄)-alkyleenidioksi, (C₁₋₁₀)-alkyyli-tio, dimetyyli-
aminoetoksi, (C₁₋₄)-alkoksykarbonyylimetoksi, fenoksi, fe-
nyyli, bentsyyli, fenetyyli, tiofenyyli, C₆F_{2n+1} (jolloin
a on 1 - 6),

tai

R(2) on indol-3-yyli-(C₁₋₄)-alkyyli-, tienyyli-, tienyylime-
tyyli-ryhmä, jolloin tienyylirengas on substituoidun tai

substituoitu F:llä, Cl:llä, (C₁₋₄)-alkyyllillä, O(C₁₋₄)-alkyyllillä,

tai

5 R(2) on piperidin-4-yyli, joka on substituoimaton tai 1-4 metyyli-ryhmällä substituoitu ja, joka sisältää piperidiinin N-atomissa vedyn, asetyyli-, fenyyli- tai bentsyyli-ryhmän,

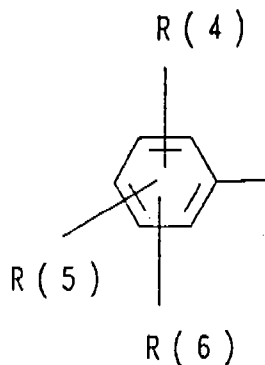
R(3) on määritelty kuten R(2), jolloin R(2):lla ja R(3):lla on kulloinkin sama tai eri merkitys, tai

10 R(2) muodostaa yhdessä R(3):n kanssa ketjun -(CH₂)_m-, jolloin m = 4-6, ja, jossa CH₂-ryhmä voi olla korvattu hapella, rikillä,

A on (C₁₋₁₈)-alkyyli, (C₂₋₁₈)-alkenylyli tai ryhmä

15

20



25

jossa ryhmillä R(4), R(5) ja R(6) on seuraava merkitys:

30

R(4) on H, (C₁₋₁₈)-alkyyli, (C₂₋₁₈)-alkenylyli, (C₃₋₂₀)-sykloalkyyli (mono-, bi- tai multisyklinen), Y-(C₁₋₂₀)-alkyyli, Y-(C₂₋₁₈)-alkenylyli, Y-(C₃₋₂₀)-sykloalkyyli (mono-, bi- tai multisyklinen), fenyyli, Y-fenyyli, fenyyli-(C₁₋₆)-alkyyli, fenyyli-(C₁₋₄)-alkoksi, bifenylyyli, F, Cl, Br, C_aF_{2a+1} (jolloin a on 1 - 8), CCl₃, YH, naftyyli, CN, NO₂, jolloin fenyyli-systeemit ovat substituoimattomia tai yhden tai kaksi kertaa substituoituja F:llä, Cl:llä, CF₃:lla, (C₁₋₄)-alkyyllillä, (C₁₋₄)-alkoksilla, CN:llä, -O-(CH₂)₁₋₂-O:lla, jolloin Y on happi tai rikki, SO, SO₂,

35

- R(5) on määritelty kuten R(4), jolloin R(4):llä ja R(5):llä on kulloinkin sama tai eri merkitys, tai R(4) muodostaa yhdessä R(5):n kanssa, siinä tapauksessa, että substituentit ovat fenyyliarenkaassa vierekkäisissä asemissa, $(CH_2)_r$ -ketjun, jolloin $r = 3$ tai 4, tai $O(CH_2)_{1-2}$ -O-ketjun,
- 5 R(6) on H, (C_{1-15}) -alkyyli, (C_{2-15}) -alkenylyli, Y- (C_{1-15}) -alkyyli, Y- (C_{2-15}) -alkenylyli, fenyyli, Y-fenyyli, bentsyyli, bifenylyli, F, Cl, Br, I, C_6F_{2a+1} (jolloin a on 1 - 8), CCl_3 ,
- 10 naftyyli, YH,
- X on happi, rikki,
- R(7) on (C_{1-12}) -alkyyli, (C_{3-12}) -sykloalkyyli (mono-, bi- tai multisyklinen, kuten norbornyyli tai adamantyyli), (C_{3-12}) -alkenylyli, fenyyli-tio-fenyyli, fenyyli-oksi-fenyyli, bi-fenylyli, fenyyli-metyyli-fenyyli, naftyyli, fenyyli,
- 15 tienyyli, pyridyyli, jolloin mainitut aromaattiset ja heteroaromaattiset rengassysteemit ovat substituomattomia tai yhden tai useamman kerran substituoituja F:llä, Cl:llä, Br:llä, (C_{1-18}) -alkyyllillä, (C_{1-18}) -alkoksilla,
- 20 (C_{2-18}) -alkenylylioksilla, CF_3 :lla, C_2F_5 :llä, CN:llä, (C_{1-18}) -alkyyliitiolla.

2. Patenttivaatimuksessa 1 määritellyn kaavan I mukainen yhdiste, t u n n e t t u siitä, että

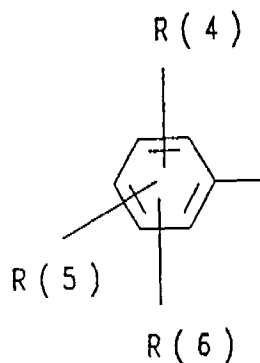
- 25 R(1) on H, (C_{1-6}) -alkyyli, bentsyyli [substituomaton tai yhden tai kaksi kertaa substituoitu F:llä, Cl:llä, Br:llä, CF_3 :lla, (C_{1-4}) -alkyyllillä, OCH_3 :lla, O-fenyyllillä tai fenyyllillä], C(O)- (C_{1-8}) -alkyyli, C(O)-fenyyli,
- 30 R(2) on H, (C_{1-18}) -alkyyli, (C_{1-6}) -alkyyli-oksi- (C_{1-6}) -alkyyli, (C_{1-6}) -alkyyli-tio-fenyyli, (C_{1-6}) -alkyyli-oksi-fenyyli, (C_{2-18}) -alkenylyli, (C_{3-12}) -sykloalkyyli (mono-, bi- tai multisyklinen), fenyyli- (C_{1-6}) -alkyyli, jolloin alkyyliketju on substituomaton tai substituoitu yhden tai kaksi kertaa OH:lla, fenyyli- (C_{2-6}) -alkenylyli, difenyyli- (C_{1-6}) -alkyyli, fenyyli, jolloin fenyyliisysteemit ovat substituomattomia
- 35 tai yhden tai useamman kerran substituoituja seuraavasta

ryhmästä peräisin olevilla substituentteilla: F, Cl, Br, (C₁₋₁₀)-alkyyli, (C₃₋₁₀)-sykloalkyyli, (C₁₋₁₀)-alkoksi, (C₁₋₄)-alkyleenidioksi, (C₁₋₄)-alkoksikarbonyylimetoksi, fenoksi, fenyyli, bentsyyli, fenetyyli, tiofenyyli, CF₃,
5 tai

R(2) on indol-3-yyli-(C₁₋₄)-alkyyli-, tienyyli-, tienyylime-
tyylliryhmä, jolloin tienyylirengas on substituimaton tai
substituoitu Cl:llä, (C₁₋₄)-alkyyllillä, O(C₁₋₄)-alkyyllillä,
tai

10 R(2) on piperidin-4-yyli, joka on substituimaton tai 1-4
metyylliryhmällä substituoitu ja, joka sisältää piperidii-
nin N-atomissa vedyn, asetyyli-, fenyyli- tai bentsyyli-
ryhmän,

R(3) on määritelty kuten R(2), jolloin R(2):lla ja
15 R(3):lla on kulloinkin sama tai eri merkitys, tai
A on (C₁₋₁₈)-alkyyli, (C₂₋₁₈)-alkenyyli tai ryhmä



jossa ryhmillä R(4), R(5) ja R(6) on seuraava merkitys:

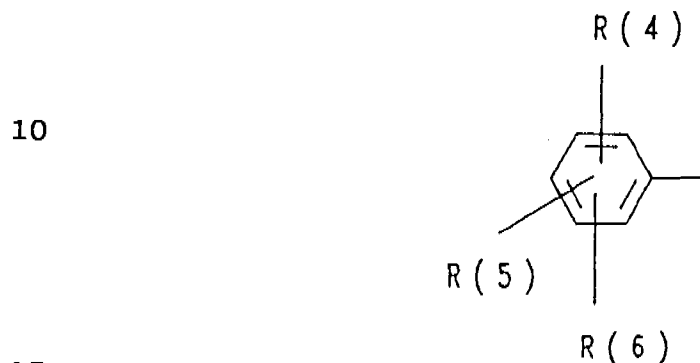
30 R(4) on H, (C₁₋₁₆)-alkyyli, (C₃₋₁₆)-alkenyyli, (C₃₋₁₂)-syk-
loalkyyli (mono-, bi- tai multisyklinen), Y-(C₁₋₁₆)-alkyyli,
Y-(C₃₋₁₆)-alkenyyli, Y-(C₃₋₁₂)-sykloalkyyli (mono-, bi- tai
multisyklinen), fenyyli, Y-fenyyli, fenyyli-(C₁₋₆)-alkyyli,
fenyyli-(C₁₋₄)-alkoksi, bifenylyyli, F, Cl, CF₃, naf-
tyyli, CN, jolloin fenyyllisysteemit ovat substituimatto-

- mia tai yhden tai kaksi kertaa substituoituja F:llä, Cl:llä, CF_3 :lla, (C_{1-4}) -alkyyllillä, (C_{1-4}) -alkoksilla, $-\text{O}-(\text{CH}_2)_{1-2}-\text{O}-$:lla, jolloin Y on happi tai rikki, R(5) on määriteltäyt kuten R(4), jolloin R(4):llä ja R(5):llä on kulloinkin sama tai eri merkitys, tai R(4) muodostaa yhdessä R(5):n kanssa, siinä tapauksessa, että substituentit ovat fenyyliarenkaassa vierekkäisissä asemissa, $(\text{CH}_2)_r$ -ketjun, jolloin $r = 3$ tai 4, R(6) on H, (C_{1-6}) -alkyyli, Y- (C_{1-6}) -alkyyli, F, Cl, CF_3 , X on happi, rikki, R(7) on (C_{1-12}) -alkyyli, (C_{3-12}) -sykloalkyyli (mono-, bi- tai multisyklinen, kuten norbornyyli tai adamantyyli), (C_{3-12}) -alkenyyli, fenyyli-tio-fenyyli, fenyyli-oksi-fenyyli, bifenylyyli, fenyyli-metyyli-fenyyli, fenyyli, tienyyli, jolloin mainitut aromaattiset rengassysteemit ja hetero- aromaattinen rengassysteemi ovat substituoimattomia tai yhden tai useamman kerran substituoituja F:llä, Cl:llä, Br:llä, (C_{1-18}) -alkyyllillä, (C_{1-18}) -alkoksilla, (C_{2-18}) -alkenyylioksilla, CF_3 :lla, C_2F_5 :llä, (C_{1-18}) -alkyyliitiolla.
3. Patenttivaatimuksessa 1 määritellyn kaavan I mukainen yhdiste, t u n n e t t u siitä, että R(1) on H, C(O)- (C_{1-4}) -alkyyli, C(O)-fenyyli, R(2) on H, (C_{1-15}) -alkyyli, (C_{1-6}) -alkyyli-oksi- (C_{1-6}) -alkyyli, (C_{1-6}) -alkyyli-tio-fenyyli, (C_{1-6}) -alkyyli-oksi-fenyyli, (C_{2-15}) -alkenyyli, (C_{3-12}) -sykloalkyyli (mono-, bi- tai multisyklinen), fenyyli- (C_{1-6}) -alkyyli, difenyyli- (C_{1-6}) -alkyyli, fenyyli, jolloin fenyyliareneetit ovat substituoimattomia tai yhden tai kaksi kertaa substituoituja seuraavasta ryhmästä peräisin olevilla substituentteilla: F, Cl, Br, (C_{1-8}) -alkyyli, (C_{3-6}) -sykloalkyyli, (C_{1-10}) -alkoksi, (C_{1-4}) -alkyleenidioksi, fenoksi, fenyyli, bentsyyli, fenetyyli, tio-fenyyli, CF_3 , tai R(2) on indol-3-yyli- (C_{1-4}) -alkyyli-, tienyyli- tai tienyyli-metyyliryhmä, jolloin tienyyliarenas on substituoimaton, tai

R(2) on piperidin-4-yyli, joka on substituoitu 1-4 metyy-
liryhmällä ja, joka sisältää piperidiinin N-atomissa ve-
dyn, asetyyli-, fenyyli- tai bentsyyli-ryhmän,

R(3) on vety,

5 A on (C₁₋₁₈)-alkyyli, (C₂₋₁₈)-alkenyyli tai ryhmä



jossa ryhmillä R(4), R(5) ja R(6) on seuraava merkitys:

20 R(4) on H, (C₁₋₁₂)-alkyyli, (C₃₋₁₂)-alkenyyli, (C₃₋₁₂)-syk-
loalkyyli (mono-, bi- tai multisyklinen), Y-(C₁₋₁₂)-alkyyli,
Y-(C₃₋₁₂)-alkenyyli, Y-(C₃₋₁₂)-sykloalkyyli (mono-, bi- tai
multisyklinen), fenyyli, Y-fenyyli, fenyyli-(C₁₋₆)-alkyyli,
fenyyli-(C₁₋₄)-alkoksi, bifenylyyli, F, Cl, CF₃, jolloin fe-
nyylisysteemit ovat substituoimattomia tai yhden tai kaksi
25 kertaa substituoituja F:llä, Cl:llä, CF₃:lla, (C₁₋₄)-alkyy-
lillä, (C₁₋₄)-alkoksilla, jolloin Y on happi tai rikki,

R(5) on määritelty kuten R(4), jolloin R(4):llä ja
R(5):llä on kulloinkin sama tai eri merkitys, tai

30 R(6) on H, (C₁₋₄)-alkyyli, Y-(C₁₋₄)-alkyyli, F, Cl,
X on happi, rikki,

R(7) on (C₁₋₁₀)-alkyyli, (C₃₋₁₂)-sykloalkyyli (mono-, bi-
tai multisyklinen, kuten norbornyyli tai adamantyyli), fe-
nyyli-tio-fenyyli, fenyyli-oksi-fenyyli, bifenylyyli, fe-
nyyli-metyyli-fenyyli, fenyyli, jolloin mainitut aromaati-
35 tiset rengassysteemit ovat substituoimattomia tai yhden

tai useamman kerran substituoituja F:llä, Cl:llä, (C₁₋₄)-alkyyli-llä, (C₁₋₄)-alkoksilla, CF₃:lla, (C₁₋₄)-alkyyliitiolla.

4. Patenttivaatimuksessa 1 määritellyn kaavan I mukainen yhdiste, t u n n e t t u siitä, että

5 R(1) on H,

R(2) on H, (C₁₋₁₅)-alkyyli, (C₁₋₆)-alkyyli-oksi-(C₁₋₆)-alkyyli,

(C₁₋₆)-alkyyli-tio-fenyyli, (C₁₋₆)-alkyyli-oksi-fenyyli, (C₃₋₁₂)-alkenyli, (C₃₋₁₀)-sykloalkyyli (mono-, bi- tai multisyklinen), fenyyli-(C₁₋₄)-alkyyli, difenyyli-(C₁₋₆)-alkyyli, jolloin fenyyli-ryhmät ovat substituoimattomia tai yhden tai kaksi kertaa substituoituja seuraavasta ryhmästä peräisin olevilla substituenteilla: F, Cl, (C₁₋₈)-alkyyli, (C₃₋₆)-sykloalkyyli, (C₁₋₁₀)-alkoksi, (C₁₋₂)-alkyleenidioksi, fenoksi, fenyyli, bentsyyli, fenetyyli, tiofenyyli, CF₃, tai

R(2) on indol-3-yyli-(C₁₋₄)-alkyyli-, tienyyli- tai tienyylimetyyliryhmä, jolloin tienyylirengas on substituoimaton, tai

20 R(2) on piperidin-4-yyli, joka on substituoitu 1-4 metyyli-ryhmällä ja, joka sisältää piperidiinin N-atomissa vedyn, asetyyli- tai bentsyyli-ryhmän,

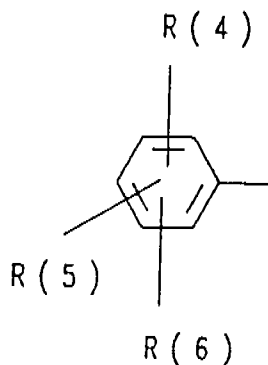
R(3) on vety,

A on ryhmä

25

30

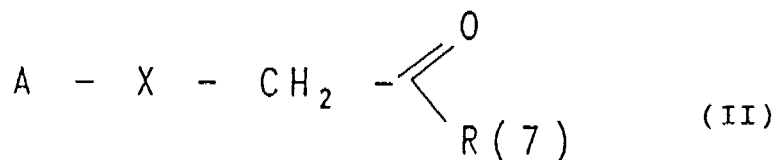
35



- jossa ryhmillä R(4), R(5) ja R(6) on seuraava merkitys:
 R(4) on H, (C₁₋₁₂)-alkyyli, (C₃₋₁₂)-alkenyyli, (C₃₋₁₂)-sykloalkyyli (mono-, bi- tai multisyklinen), Y-(C₁₋₁₂)-alkyyli, Y-(C₃₋₁₂)-alkenyyli, Y-(C₃₋₁₂)-sykloalkyyli (mono-, bi- tai multisyklinen), fenyyli, Y-fenyyli, fenyyli-(C₁₋₆)-alkyyli, fenyyli-(C₁₋₄)-alkoksi, F, Cl, jolloin fenyyllisysteemit ovat substituomattomia tai yhden tai kaksi kertaa substituoituja F:llä, Cl:llä, CF₃:lla, (C₁₋₄)-alkyyllillä, (C₁₋₄)-alkoksilla,
- 10 jolloin Y on happi tai rikki,
 R(5) on määriteltä kuten R(4), jolloin R(4):llä ja R(5):llä on kulloinkin sama tai eri merkitys, tai R(6) on H, (C₁₋₄)-alkyyli, Y-(C₁₋₄)-alkyyli,
 X on happi,
- 15 R(7) on (C₁₋₄)-alkyyli, (C₃₋₁₂)-sykloalkyyli (mono-, bi- tai multisyklinen, kuten norbornyyli tai adamantyyli), fenyyli-tio-fenyyli, fenyyli-oksi-fenyyli, bifenylyyli, fenyyli, jolloin mainitut aromaattiset rengassysteemit ovat substituomattomia tai yhden tai kaksi kertaa substituoituja F:llä, Cl:llä, (C₁₋₄)-alkyyllillä, (C₁₋₄)-alkoksilla, CF₃:lla, (C₁₋₄)-alkyyliitiolla.
- 20

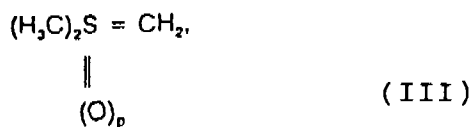
5. Menetelmä patenttivaatimuksessa 1 määritellyn kaavan (I) mukaisten yhdisteiden valmistamiseksi, tunnettu siitä, että yhdisteen, jolla on kaava (II)

25



jossa R(7), A ja X merkitsevät samaa kuin patenttivaatimuksessa 1, annetaan reagoida rikki-ylidin kanssa, jolla on kaava III

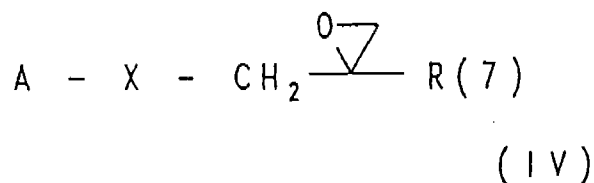
35



5

jossa p on nolla tai 1, yhdisteeksi, jolla on kaava IV

10



15 ja lopuksi kaavan IV mukaisen yhdisteen annetaan reagoida kaavan M-NR(2)R(3) mukaisen nukleofiilin kanssa, jossa R(2) ja R(3) merkitsevät samaa kuin edellä ja M on vety tai metalliekvivalentti, jolloin muodostuu kaavan I mukainen yhdiste, jossa R(1) on H, ja, joka eristetään vapaana emäksenä, happoadditiosuolana tai fysiologisesti hydrolysoitavana johdannaisena.

20

6. Patenttivaatimuksessa 1 määritellyn kaavan I mukainen yhdiste, tarkoitettu käytettäväksi sienitautien hoidossa ja ennaltaehkäisyssä.

25

7. Patenttivaatimuksessa 1 määritellyn kaavan I mukaisen yhdisteen käyttö sienitautien hoidossa ja ennaltaehkäisyssä käytettävän lääkeaineen valmistamiseksi.