

(19)



SUOMI - FINLAND

(FI)

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

(10) FI 923697 A7

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

(21) Patentihakemus - Patentansökan - Patent application **923697**

(51) Kansainvälinen patenttiluokitus - Internationell patentklassifikation -
International patent classification
**C07D487/04
C07D239/30**

(22) Tekemispäivä - Ingivningsdag - Filing date **18.08.1992**

(23) Saapumispäivä - Ankomstdag - Reception date **18.08.1992**

(41) Tullut julkiseksi - Blivit offentlig - Available to the public **22.02.1993**

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

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

21.08.1991 JP 3-209252 30.09.1991 JP 3-251548

17.08.1992 JP 4-217670

(71) Hakija - Sökande - Applicant

1 • Eisai Co. Ltd, 6-10, Koishikawa 4-chome, Bunkyo-ku, Tokyo, JAPAN, (JP)

(72) Keksijä - Uppfinnare - Inventor

1 • Nomura, Hiroaki, Tsukuba-shi, Ibaraki, JAPAN, (JP)

2 • Haneda, Toru, Japan, JAPAN, (JP)

3 • Kotake, Yoshihiko, Japan, JAPAN, (JP)

4 • Ueda, Norihiro, Japan, JAPAN, (JP)

5 • Kitoh, Kyosuke, Japan, JAPAN, (JP)

(74) Asiamies - Ombud - Agent

Keijo Heinonen Oy, Fredrikinkatu 61 A, 00100 Helsinki

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

Kondensoitu pyrimidiinijohdannainen

Kondenserat pyrimidinderivat

KONDENSOITU PYRIMIDIINIJOHDANNAINEN

Keksinnön käyttöala

Tämä keksintö koskee uusia heterosyklisiä yhdisteitä, jotka on yhdistetty pyrimidiinirenkaan kanssa (lyhennetty tässä jäljessä kondensoidut pyrimidiinijohdannaiset), kuten pyrrolo[3,2-d]pyrimidiini ja 6,7-dihydro-5H-syklopenta[d]-pyrimidiini, jotka ovat käyttökelpoisia kasvaintenvastaisena aineena, sekä niiden valmistusprosessia.

Tekniikan tason kuvaus

Metotreksaatti (lyhennetty tässä jäljessä "MTX":ksi) on foolihapon antagonistti, ja sitä on kehitetty kasvaintenvastaisena aineena. Siitä lähtien, kun se 1950-luvun alussa esitettiin, se on jatkuvasti ollut kliinisesti tärkeässä asemassa. MTX:ää käytetään sellaisenaan pääasiassa koriokarsinooman, osteosarkooman ja akuutin lymfosyyttisen leukemian hoitoon, ja sen lisäksi sen terapeuttisen käytön alue asteittain on laajentunut, kun sitä on samanaikaisesti käytetty kasvaintenvastaisena lääkkeenä tai uuden antomenetelmän kehittämiseen. MTX:llä on korkea inhiboiva vaikutus dihydrofolaattireduktaasia (DHFR) vastaan. DHFR:ää on kuitenkin läsnä sekä kasvain- että normaalikudoksissa, joten MTX:n vaikutus kohdistuu niihin molempiin. Itse asiassa, MTX aiheuttaa voimakkaita haittavaikutuksia, kuten luuytimen vähenymistä ja ohutsuoliepiteelin hajoamista, mikä rajoittaa sen kliinistä käyttöä. Lisäksi MTX:n terapeuttinen kirjo ja vaikutus kiinteisiin kasvaimiin on suhteellisen kapea.

Lisäksi MTX:n terapeuttinen vaikutus laskee voimakkaasti kasvainsolujen kehittäessä resistenssin tälle lääkkeelle, mikä ilmenee sen jälkeen, kun MTX-hoitoa on toistettu tietyn ajan. Nämä MTX:n haitalliset vaikutukset rajoittavat sen terapeuttisen käytön aluetta ja alentavat sen kliinistä käyttökelpoisuutta.

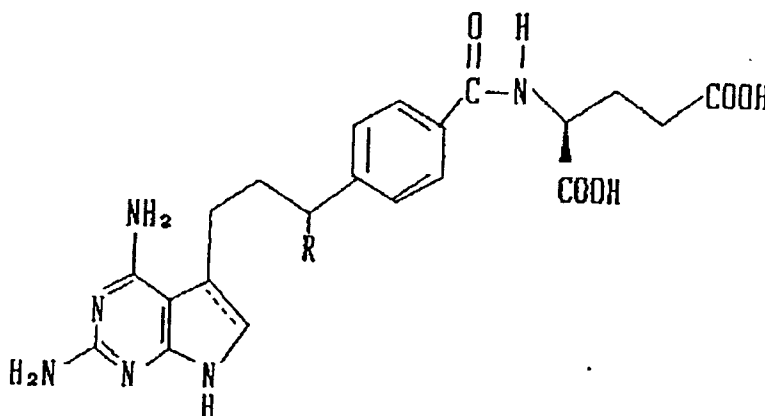
Viimeisen 40 vuoden aikana on syntetisoitu yli useita satoja foolihappoanalogeja, ja tutkittu niitä biokemiallisesti ja farmakologisesti. Näistä yhdisteistä on nimittäin tutkittu niiden inhiboiva vaikutus folaattiriippuvaisia entyymejä ja kasvainso-

lujen kasvua vastaan, ja tutkittu niiden terapeuttinen vaikutus kasvainta kantaviin hiiriin. Biokemiallisten ja farmakologisten tietojen määrä yhdistettynä näihin analogeihin antoi paljon tietoa sekä rakenneaktiivisuudesta että rakenne-myrkyllisyyssuhteista. Näiden tulosten monipuolinen laskeminen on esitetty monissa lehdissä ja katsauksissa, esim. Chemistry and Biology of Pteridines 1989, toim. H. Ch. Curtius, S. Ghisla, N. Blau. Walter de Gruyter, Berlin, New York 1990; Progress in Medicinal Chemistry, vol. 26, ss. 1-252 (1989), Elsevier Science Publishers.)

Mitä tulee kemialliseen modifiointiin, foolihapon molekyylirakenne voidaan mukavasti leikellä neljään osaan, t.s. heterosyklinen, silta-, bentsoehappo- ja aminohappo-osat. Näiden foolihappoanalogien primäärinen rakenteellinen ominaisuus on heterosyklisessä osassa. Itse asiassa on tähän asti tunnettu valtava joukko foolihappoantagonisteja, joilla on heterobisyklinen rakenne, jossa on kaksi 6-jäsenistä rengasta, liittyneenä toisiinsa, näistä esimerkkinä pteridiinirengas tai sen sukuinen 6-6-kondensoitu heterosyklinen rengas.

Aivan viime vuosina on annettu raportteja foolihappoanalogeista, joilla on erilainen deatsapteridiinirengas, kuten 5-deatsapteridiini, 8-deatsapteridiini, 5,8-dideatsapteridiini ja niiden dihydro- ja 5,6,7,8-tetrahydrodeatsapteridiinit. DHFR-inhibiittorit, MTX ja 10-etyyli-10-deatsa-aminopteriini (10-EDAM) [K.Y. Shum et al., J. Clinical Oncology, 6(3), 446-450 (1988)], joilla on pteridiinirengas; tymidylaattisyntetaasi-inhibiittorit, N¹⁰-propagyyli-5,8-dideatsafoolihappo (CB3717) [A.H. Calvert et al., J. Clinical Oncology, 4(8), 1245-52 (1986)] ja N-[5-[N-(3,4-dihydro-2-metyyli-4-oksokinatsolin-6-yyli-metyyli)-N-metyyliamino]-2-teonyyli]-L-glutamiinihappo) (D1694) [A.L. Jackman et al., Cancer Research, 51, 5579-86 (1991)], joilla on 5,8-dideatsapteridiinirengas; ja glysiiniamidiribonukleotiditransformylaasin inhibiittori, 5,10-dideatsa-5,6,7,8-tetrahydrofolaatti (DDATHF) [E.C. Taylor et al., J. Med. Chem., 28, 914-921 (1985)], jolla on 5-deatsa-5,6,7,8-tetrahydropteridiinirengas, kuuluvat tähän luokkaan (analogit, joissa on kondensoitu 6-jäseninen heterosyklinen rengas).

Toisaalta tähän mennessä tunnetaan vain muutama analogi, joilla on heterobisyklinen järjestelmä, jossa on 6- ja 5-jäseninen rengas yhdistyneenä toisiinsa. Eräs sellainen esimerkki, 2,4-diaminopuriinipohjainen antifolaatti, foolihappojohdannainen, jolla on puriinirengas pteridiinirengkaan paikalla, on kuvattu julkaisussa L.T. Weinstock, *Journal of Medicinal Chemistry*, 13, 995 (1970) ja sen on esitetty olevan kokonaan ilman inhibiittorivaikutusta sekä folaatin sukuisia entsyymejä että L1210-leukemiaa vastaan. Toinen esimerkki koskee pyrrolo[2,3-d]pyrimidiinipohjaisia antifolaatteja, joiden rakenne on annettu jäljessä. Tätä yhdistejoukkoa on kuvannut Miwa et al. julkaisussa *Journal of Medicinal Chemistry*, 34, 55-560 (1991). Nämä yhdisteet osoittautuivat folaattiantagonistiksi ja niillä oli voimakas inhibiittorivaikutus kasvainsolujen nopeata lisääntymistä vastaan. Niiden kliinistä käyttöä ei kuitenkaan vielä ole selvitetty.



jossa R on vetyatomi tai metyyliiryhmä; ja symboli  merkitsee yksinkertaista tai kaksoissidosta.

Eurooppalainen patenttijulkaisu nro 0438261-A2 (24. heinäkuuta 1991) esittää kondensoidut heterosyklit, jotka ovat sitoutuneet glutamiinihappojohdannaiseen, ja jotka ovat käyttökelpoisia kasvaintenvastaisena aineena.

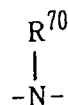
Huolimatta viimeaikaisesta tieteellisestä kehityksestä, joka tällä edelläkuvatulla alalla on tapahtunut, ei yhtään antifolaattia vielä ole tuotu kliiniseen käyttöön sen jälkeen kun MTX esiteltiin. Lisäksi tutkittavana olevat antifolaatit tuskin saavuttavat tyydyttävää tasoa ja osoittautuvat olevan suhteellisen

jossa R¹ on hydroksyyli- tai aminoryhmä; R² on fenyleeni-, pyridiinidiyyli-, tieenidiyyli-, furaanidiyyli- tai tiatsolidiyyli-ryhmä; -CO₂R⁵ ja -CO₂R⁶ voivat olla toistensa kanssa samoja tai erilaisia ja kumpikin on karboksyyli-ryhmä tai karboksyylihap-poesteri;

osa $\begin{array}{c} \diagup \\ \text{X-Y-Z-} \\ \diagdown \end{array}$ on $\begin{array}{c} \diagup \\ \text{N-CH}_2\text{-CH}_2\text{-} \\ \diagdown \end{array}$, $\begin{array}{c} \diagup \\ \text{N-CH=CH-} \\ \diagdown \end{array}$ tai $\begin{array}{c} \diagup \\ \text{CH-CH}_2\text{-CH}_2\text{-} \\ \diagdown \end{array}$;

A on happiatomi, ryhmä, jota esittää kaava: $\begin{array}{c} \text{R}^3 \\ | \\ \text{-C-} \\ | \\ \text{R}^4 \end{array}$

(jossa R^3 ja R^4 voivat olla toistensa kanssa samoja tai erilaisia ja kumpikin on vety tai halogeeniatomi tai hiilivetyryhmä, joka voi olla substituoitu, tai vaihtoehtoisesti R^3 ja R^4 voivat olla yhdistyneinä muodostaen alkylideeniryhmän, joka voi olla substituoitu) tai ryhmä, jota esittää kaava:



(jossa R^{70} on vetyatomi tai hiilivetyryhmä); ja n on kokonaisluku 1-3, sillä edellytyksellä, että yhdiste, jossa R^1 on happi, ja vety on liittynyt tyypeen 3-asemassa, sisältyy edellä esitettyyn määritelmään keto-enolitaautomeriassa.

Tämä keksintö käsittää seuraavat pyrimidiinijohdannaiset ja niiden farmakologisesti sopivat suolat:

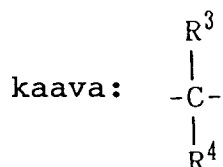
- (1) yhdiste, jossa R^1 yleiskaavassa (I) on aminoryhmä.
- (2) yhdiste, jossa R^1 yleiskaavassa (I) on hydroksyyli-ryhmä.
- (3) yhdiste, jossa R^2 yleiskaavassa (I) on fenyleeniryhmä.
- (4) yhdiste, jossa R^2 yleiskaavassa (I) on pyridiinidiyyli-ryhmä.
- (5) yhdiste, jossa R^2 yleiskaavassa (I) on tieenidiyyli-ryhmä.
- (6) yhdiste, jossa R^2 yleiskaavassa (I) on furaanidiyyli-ryhmä.
- (7) yhdiste, jossa R^2 yleiskaavassa (I) on tiatsolidiyyli-ryhmä.

(8) yhdiste, jossa osa $\begin{array}{c} \diagup \\ \text{X-Y-Z-} \\ \diagdown \end{array}$ yleiskaavassa (I) on $\begin{array}{c} \diagup \\ \text{N-CH}_2\text{-CH}_2\text{-} \\ \diagdown \end{array}$.

(9) yhdiste, jossa osa $\begin{array}{c} \diagup \\ \text{X-Y-Z-} \\ \diagdown \end{array}$ yleiskaavassa (I) on $\begin{array}{c} \diagup \\ \text{N-CH=CH-} \\ \diagdown \end{array}$.

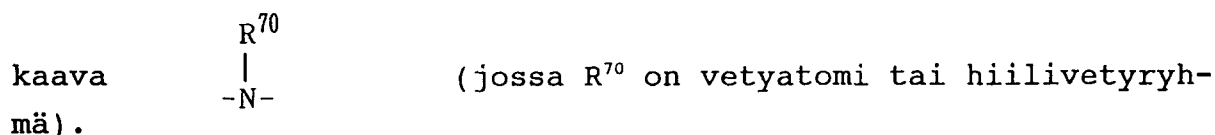
(10) yhdiste, jossa osa $\begin{array}{c} \diagup \\ \text{X-Y-Z-} \\ \diagdown \end{array}$ yleiskaavassa (I) on $\begin{array}{c} \diagup \\ \text{CH-CH}_2\text{-CH}_2\text{-} \\ \diagdown \end{array}$.

(11) yhdiste, jossa A yleiskaavassa (I) on ryhmä, jota esittää



(jossa R^3 ja R^4 voivat olla toistensa kanssa samoja tai erilaisia ja kumpikin on vety tai halogeeniatomi tai alempi alkyyli-, alempi alkenyyli- tai alempi alkynyyli-ryhmä, tai vaihtoehtoisesti R^3 ja R^4 voivat olla toisiinsa yhdistyneitä muodostaen alkyli-deeniryhmän, joka voi olla substituoitu).

(12) yhdiste, jossa A yleiskaavassa (I) on ryhmä, jota esittää



(13) yhdiste, jossa yleiskaavan (I) R^1 on aminoryhmä ja R^2 on fenyleeniryhmä.

(14) yhdiste, jossa yleiskaavan (I) R^1 on aminoryhmä ja R^2 on tieenidiyyli-ryhmä.

(15) yhdiste, jossa yleiskaavan (I) R^1 on hydroksyyli-ryhmä ja R^2 on fenyleeniryhmä.

(16) yhdiste, jossa yleiskaavan (I) R^1 on hydroksyyli-ryhmä ja R^2 on tieenidiyyli-ryhmä.

(17) yhdiste, jossa yleiskaavan (I) R^1 on aminoryhmä, A on metyleeniryhmä ja n on 1.

(18) yhdiste, jossa yleiskaavan (I) R^1 on hydroksyyli-ryhmä, A on metyleeniryhmä ja n on 1.

(19) yhdiste, jossa yleiskaavan (I) osa $\begin{array}{c} \backslash \\ X-Y-Z- \\ / \end{array}$ on $\begin{array}{c} \backslash \\ N-CH_2-CH_2- \\ / \end{array}$

ja R^2 on fenyleeniryhmä.

(20) yhdiste, jossa yleiskaavan (I) osa $\begin{array}{c} \backslash \\ X-Y-Z- \\ / \end{array}$ on $\begin{array}{c} \backslash \\ N-CH=CH- \\ / \end{array}$

ja R^2 on fenyleeniryhmä.

(21) yhdiste, jossa yleiskaavan (I) osa $\begin{array}{c} \backslash \\ X-Y-Z- \\ / \end{array}$ on $\begin{array}{c} \backslash \\ N-CH=CH- \\ / \end{array}$,

R^1 on aminoryhmä ja R^2 on fenyleeniryhmä.

(22) yhdiste, jossa yleiskaavan (I) osa $\begin{array}{c} \backslash \\ X-Y-Z- \\ / \end{array}$ on $\begin{array}{c} \backslash \\ N-CH=CH- \\ / \end{array}$,

R^2 on fenyleeniryhmä ja A on $\begin{array}{c} CH_3 \\ | \\ -N- \end{array}$.

(23) yhdiste, jossa yleiskaavan (I) osa $\begin{array}{c} \diagup \\ X-Y-Z- \\ \diagdown \end{array}$ on $\begin{array}{c} \diagup \\ N-CH=CH- \\ \diagdown \end{array}$,

R^2 on fenyleeniryhmä ja A on $-NH-$.

(24) yhdiste, jossa yleiskaavan (I) osa $\begin{array}{c} \diagup \\ X-Y-Z- \\ \diagdown \end{array}$ on $\begin{array}{c} \diagup \\ N-CH=CH- \\ \diagdown \end{array}$,

R^1 on aminoryhmä, R^2 on fenyleeniryhmä, R^5 ja R^6 ovat vetyatomei-

ta, n on 1 ja A on $\begin{array}{c} CH_2 \\ | \\ -C- \end{array}$.

(25) yhdiste, jossa yleiskaavan (I) R^2 on fenyleeni-, pyri-
diinidiyyli-, tieenidiyyli- tai furaanidiyyli-ryhmä, R^5 ja R^6 ovat
kumpikin vetyatomeita,

osa $\begin{array}{c} \diagup \\ X-Y-Z- \\ \diagdown \end{array}$ on $\begin{array}{c} \diagup \\ N-CH=CH- \\ \diagdown \end{array}$, ja A on ryhmä, jota esittää
kaava: $\begin{array}{c} R^3 \\ | \\ -C- \\ | \\ R^4 \end{array}$ (jossa R^3 ja R^4 voivat olla toistensa kanssa

samoja tai erilaisia ja kumpikin on vety tai halogeeniatomi tai
hiilivetyryhmä, tai vaihtoehtoisesti R^3 ja R^4 voivat olla toi-
siinsa liittyneitä muodostaen alkylideeniryhmän, joka voi olla
substituoitu).

(26) yhdiste, jossa yleiskaavan (I) R^2 on fenyleeni-, pyri-
diinidiyyli-, tieenidiyyli- tai furaanidiyyli-ryhmä, R^5 ja R^6 ovat
kumpikin vetyatomeita,

osa $\begin{array}{c} \diagup \\ X-Y-Z- \\ \diagdown \end{array}$ on $\begin{array}{c} \diagup \\ N-CH=CH- \\ \diagdown \end{array}$, , A on ryhmä, jota esittää
kaava: $\begin{array}{c} R^3 \\ | \\ -C- \\ | \\ R^4 \end{array}$ (jossa R^3 ja R^4 voivat olla toistensa kanssa

samoja tai erilaisia ja kumpikin on vety tai halogeeniatomi tai
hiilivetyryhmä, tai vaihtoehtoisesti R^3 ja R^4 voivat olla toi-
siinsa liittyneitä muodostaen alkylideeniryhmän, joka voi olla
substituoitu), ja R^1 on aminoryhmä.

(27) yhdiste, jossa yleiskaavan (I) R^2 on fenyleeni-, pyri-
diinidiyyli-, tieenidiyyli- tai furaanidiyyli-ryhmä, R^5 ja R^6 ovat

kumpikin vetyatomeita,

osa $\begin{array}{c} \diagup \\ \text{X-Y-Z-} \\ \diagdown \end{array}$ on $\begin{array}{c} \diagup \\ \text{N-CH=CH-} \\ \diagdown \end{array}$, A on ryhmä, jota esittää

kaava: $\begin{array}{c} \text{R}^3 \\ | \\ -\text{C}- \\ | \\ \text{R}^4 \end{array}$ (jossa R^3 ja R^4 voivat olla toistensa kanssa

samoja tai erilaisia ja kumpikin on vety tai halogeeniatomi tai hiilivetyryhmä, tai vaihtoehtoisesti R^3 ja R^4 voivat olla toisiinsa liittyneitä muodostaen alkylideeniryhmän, joka voi olla substituoitu), ja R^1 on hydroksyyli-ryhmä.

(28) yhdiste, jossa yleiskaavan (I) R^2 on fenyleeniryhmä, R^5 ja R^6 ovat kumpikin vetyatomeita,

osa $\begin{array}{c} \diagup \\ \text{X-Y-Z-} \\ \diagdown \end{array}$ on $\begin{array}{c} \diagup \\ \text{N-CH=CH-} \\ \diagdown \end{array}$, A on ryhmä, jota esittää

kaava: $\begin{array}{c} \text{R}^3 \\ | \\ -\text{C}- \\ | \\ \text{R}^4 \end{array}$ (jossa R^3 ja R^4 voivat olla toistensa kanssa

samoja tai erilaisia ja kumpikin on vety tai halogeeniatomi tai hiilivetyryhmä, tai vaihtoehtoisesti R^3 ja R^4 voivat olla toisiinsa liittyneitä muodostaen alkylideeniryhmän, joka voi olla substituoitu).

(29) yhdiste, jossa yleiskaavan (I) R^2 on tieenidiyyli-ryhmä, R^5 ja R^6 ovat kumpikin vetyatomeita,

osa $\begin{array}{c} \diagup \\ \text{X-Y-Z-} \\ \diagdown \end{array}$ on $\begin{array}{c} \diagup \\ \text{N-CH=CH-} \\ \diagdown \end{array}$, A on ryhmä, jota esittää

kaava: $\begin{array}{c} \text{R}^3 \\ | \\ -\text{C}- \\ | \\ \text{R}^4 \end{array}$ (jossa R^3 ja R^4 voivat olla toistensa kanssa

samoja tai erilaisia ja kumpikin on vety tai halogeeniatomi tai hiilivetyryhmä, tai vaihtoehtoisesti R^3 ja R^4 voivat olla toisiinsa liittyneitä muodostaen alkylideeniryhmän, joka voi olla substituoitu).

(30) yhdiste, jossa yleiskaavan (I) R^2 on fenyleeni-, pyriidiinidiyyli-, tieenidiyyli- tai furaanidiyyyliryhmä, R^5 ja R^6 ovat kumpikin vetyatomeita,

osa $\begin{array}{c} \backslash \\ X-Y-Z- \\ / \end{array}$ on $\begin{array}{c} \backslash \\ N-CH=CH- \\ / \end{array}$, A on ryhmä, jota esittää

kaava: $\begin{array}{c} R^3 \\ | \\ -C- \\ | \\ R^4 \end{array}$ (jossa R^3 ja R^4 voivat olla toistensa kanssa

samoja tai erilaisia ja kumpikin on vety tai halogeeniatomi tai alempi alkyyli-, alempi alkenyyli- tai alempi alkynyyyliryhmä).

(31) yhdiste, jossa yleiskaavan (I) R^2 on fenyleeni-, pyriidiinidiyyli-, tieenidiyyli- tai furaanidiyyyliryhmä, R^5 ja R^6 ovat kumpikin vetyatomeita,

osa $\begin{array}{c} \backslash \\ X-Y-Z- \\ / \end{array}$ on $\begin{array}{c} \backslash \\ N-CH=CH- \\ / \end{array}$, A on ryhmä, jota esittää

kaava: $\begin{array}{c} R^3 \\ | \\ -C- \\ | \\ R^4 \end{array}$ (jossa R^3 ja R^4 voivat olla toistensa kanssa

samoja tai erilaisia ja kumpikin on vety tai halogeeniatomi tai hiilivetyryhmä, tai vaihtoehtoisesti R^3 ja R^4 voivat olla toisiinsa yhdistyneitä muodostaen alkylideeniryhmän, joka voi olla substituoitu), ja n on 1.

(32) yhdiste, jossa yleiskaavan (I) R^2 on fenyleeni-, pyriidiinidiyyli-, tieenidiyyli- tai furaanidiyyyliryhmä, R^5 ja R^6 ovat kumpikin vetyatomeita,

osa $\begin{array}{c} \backslash \\ X-Y-Z- \\ / \end{array}$ on $\begin{array}{c} \backslash \\ N-CH=CH- \\ / \end{array}$, A on ryhmä, jota esittää

kaava: $\begin{array}{c} R^3 \\ | \\ -C- \\ | \\ R^4 \end{array}$ (jossa R^3 ja R^4 voivat olla toistensa kanssa

samoja tai erilaisia ja kumpikin on vety tai halogeeniatomi tai hiilivetyryhmä, tai vaihtoehtoisesti R^3 ja R^4 voivat olla toi-

siinsa yhdistyneitä muodostaen alkylideeniryhmän, joka voi olla substituoitu), ja n on 2.

(33) yhdiste, jossa yleiskaavassa (I) osa $\begin{array}{c} \diagup \\ X-Y-Z- \\ \diagdown \end{array}$ on $\begin{array}{c} \diagup \\ CH-CH_2-CH_2- \\ \diagdown \end{array}$ ja R^1 on aminoryhmä.

(34) yhdiste, jossa yleiskaavassa (I) osa $\begin{array}{c} \diagup \\ X-Y-Z- \\ \diagdown \end{array}$ on $\begin{array}{c} \diagup \\ CH-CH_2-CH_2- \\ \diagdown \end{array}$; R^1 on aminoryhmä ja R^2 on fenyleeniryhmä.

(35) yhdiste, jossa yleiskaavassa (I) osa $\begin{array}{c} \diagup \\ X-Y-Z- \\ \diagdown \end{array}$ on $\begin{array}{c} \diagup \\ CH-CH_2-CH_2- \\ \diagdown \end{array}$, R^1 on aminoryhmä ja R^2 on tieenidiyyliiryhmä.

(36) yhdiste, jossa yleiskaavassa (I) osa $\begin{array}{c} \diagup \\ X-Y-Z- \\ \diagdown \end{array}$ on $\begin{array}{c} \diagup \\ CH-CH_2-CH_2- \\ \diagdown \end{array}$, R^2 on fenyleeniryhmä ja A on -NH-.

(37) yhdiste, jossa yleiskaavassa (I) osa $\begin{array}{c} \diagup \\ X-Y-Z- \\ \diagdown \end{array}$ on $\begin{array}{c} \diagup \\ CH-CH_2-CH_2- \\ \diagdown \end{array}$, R^2 on fenyleeniryhmä ja A on $\begin{array}{c} CH_3 \\ | \\ -N- \end{array}$.

(38) yhdiste, jossa yleiskaavassa (I) osa $\begin{array}{c} \diagup \\ X-Y-Z- \\ \diagdown \end{array}$ on $\begin{array}{c} \diagup \\ CH-CH_2-CH_2- \\ \diagdown \end{array}$, R^5 ja R^6 ovat kumpikin vetyatomi, ja A on ryhmä, jota esittää

kaava: $\begin{array}{c} R^3 \\ | \\ -C- \\ | \\ R^4 \end{array}$ (jossa R^3 ja R^4 voivat olla samoja tai

erilaisia toistensa kanssa ja kumpikin on vety tai halogeeniatomi tai hiilivetyryhmä, joka voi olla substituoitu).

(39) yhdiste, jossa yleiskaavassa (I) osa $\begin{array}{c} \diagup \\ X-Y-Z- \\ \diagdown \end{array}$ on $\begin{array}{c} \diagup \\ CH-CH_2-CH_2- \\ \diagdown \end{array}$,

R^1 on aminoryhmä, R^2 on fenyleeniryhmä, R^5 ja R^6 ovat molemmat vetyatomeita, A on metyleeniryhmä ja n on 2.

(40) yhdiste, jossa yleiskaavassa (I) osa $\begin{array}{c} \diagup \\ X-Y-Z- \\ \diagdown \end{array}$ on $\begin{array}{c} \diagup \\ CH-CH_2-CH_2- \\ \diagdown \end{array}$,

R^1 on aminoryhmä, R^2 on tieenidiyyyliryhmä, R^5 ja R^6 ovat molemmat vetyatomeita, A on metyleeniryhmä ja n on 2.

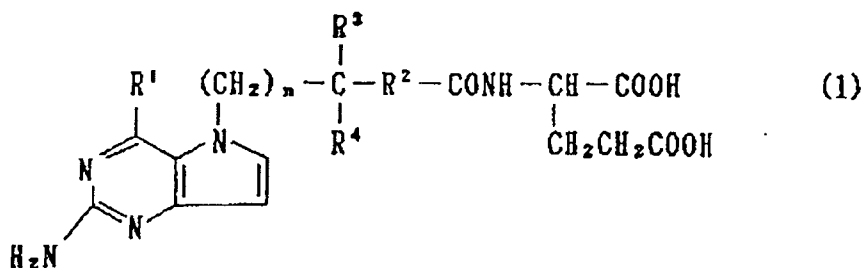
(41) yhdiste, jossa yleiskaavassa (I) osa $\begin{array}{c} \diagup \\ X-Y-Z- \\ \diagdown \end{array}$ on $\begin{array}{c} \diagup \\ CH-CH_2-CH_2- \\ \diagdown \end{array}$,

R^1 on aminoryhmä, R^2 on fenyleeniryhmä, R^5 ja R^6 ovat molemmat vetyatomeita, A on ryhmä $\begin{array}{c} CH_3 \\ | \\ -CH- \end{array}$,
ja n on 2.

(42) yhdiste, jossa yleiskaavassa (I) osa $\begin{array}{c} \diagup \\ X-Y-Z- \\ \diagdown \end{array}$ on $\begin{array}{c} \diagup \\ CH-CH_2-CH_2- \\ \diagdown \end{array}$,

R^1 on aminoryhmä, R^2 on fenyleeniryhmä, R^5 ja R^6 ovat molemmat vetyatomeita, A on ryhmä $\begin{array}{c} F \\ | \\ -CH- \end{array}$,
ja n on 2.

(43) Pyrrolo[3,2-d]pyrimidiinijohdannainen, jota esittää seuraava yleiskaava (1) tai sen farmakologisesti sopiva suola:

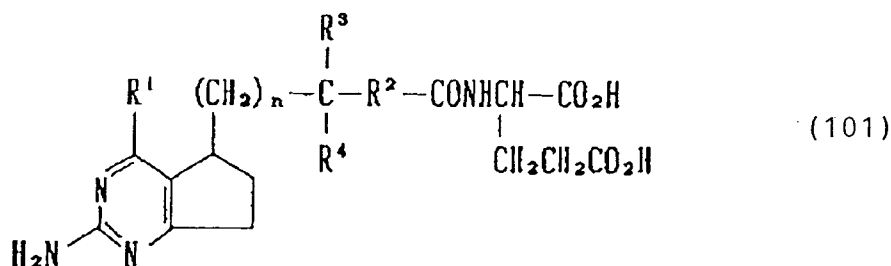


jossa R^1 on hydroksyyli- tai aminoryhmä, edullisesti aminoryhmä; R^2 on fenyleeniryhmä tai ryhmä, jota esittää kaava:



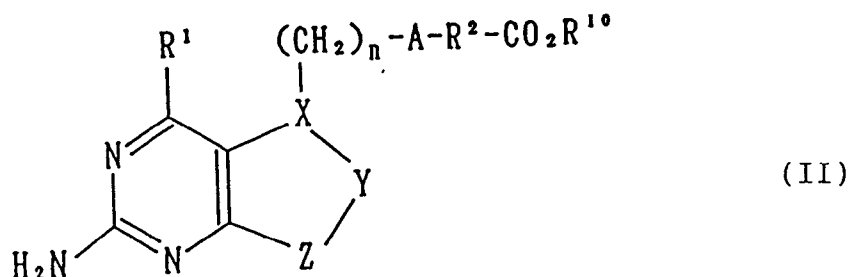
(jossa X on rikki- tai happiatomi), edullisesti fenyleeni- tai tieenidiyyyliryhmä; R^3 ja R^4 voivat olla toistensa kanssa samoja tai erilaisia ja kumpikin on vetyatomi tai hiilivetyryhmä, tai vaihtoehtoisesti ne voivat olla yhdistyneinä muodostaen alkyli-deeniryhmän, edullisesti kukin on vetyatomi tai alempi alkyyliryhmä, alempi alkenyyli- tai alkynyyli-ryhmä; ja n on kokonaisluku 1-3, edullisesti 1 tai 2, vielä edullisemmin 2.

(44) 6,7-dihydro-5H-syklopenta[d]pyrimidiinijohdannainen, jota esittää seuraava yleiskaava (101) tai sen farmakologisesti sopiva suola:



jossa R¹ on hydroksyyli- tai aminoryhmä, R² on fenyleeni-, tieenidiyyli-, furaanidiyyli- tai tiatsolidiyyiliryhmä, R³ ja R⁴ voivat olla toistensa kanssa samoja tai erilaisia ja kumpikin on vetyatomi tai hiilivetyryhmä, joka voi olla substituoitu, ja n on kokonaisluku 1-3.

Tämä keksintö tarjoaa käyttöön myös yhdisteen, jota esittää seuraava yleiskaava (II), tai sen suolan:



jossa R¹ on hydroksyyli- tai aminoryhmä, R² on fenyleeni-, pyridiinidiyyli-, tieenidiyyli-, furaanidiyyli- tai tiatsolidiyyli-ryhmä, -CO₂R¹⁰ on karboksyyli-ryhmä tai karboksyylihappo-esteri,

$$\text{osa} \quad \begin{array}{c} \diagup \\ \text{X-Y-Z-} \\ \diagdown \end{array} \quad \text{on} \quad \begin{array}{c} \diagup \\ \text{N-CH}_2\text{-CH}_2\text{-} \\ \diagdown \end{array}, \quad \begin{array}{c} \diagup \\ \text{N-CH=CH-} \\ \diagdown \end{array} \quad \text{tai} \quad \begin{array}{c} \diagup \\ \text{CH-CH}_2\text{-CH}_2\text{-} \\ \diagdown \end{array},$$

A on happiatomi, kaavan $\begin{array}{c} \text{R}^3 \\ | \\ -\text{C}- \\ | \\ \text{R}^4 \end{array}$ mukainen ryhmä (jossa R^3 ja

R^4 voivat olla toistensa kanssa samoja tai erilaisia ja kumpikin on vetyatomi tai hiilivetyryhmä, joka voi olla substituoitu, tai vaihtoehtoisesti R^3 ja R^4 voivat olla yhdistyneitä muodostaen alkylideeniryhmän, joka voi olla substituoitu) tai ryhmä, jota

esittää kaava
$$\begin{array}{c} R^{70} \\ | \\ -N- \end{array}$$
 (jossa R^{70} on vetyatomi tai hiilivety-

ryhmä), ja n on kokonaisluku 1-3, sillä edellytyksellä, että yhdiste, jossa R^1 on happi, ja vety on liittynyt tyypeen 3-ase-massa, sisältyy edellä esitettyyn määritelmään.

Tämä keksintö käsittää seuraavat yhdisteet ja niiden suolat:

(1) yhdiste, jossa yleiskaavassa (II) osa $\begin{array}{c} \backslash \\ X-Y-Z- \\ / \end{array}$ on $\begin{array}{c} \backslash \\ N-CH=CH- \\ / \end{array}$.

(2) yhdiste, jossa yleiskaavassa (II) osa $\begin{array}{c} \backslash \\ X-Y-Z- \\ / \end{array}$ on $\begin{array}{c} \backslash \\ N-CH=CH- \\ / \end{array}$,

R^2 on fenyleeni-, pyridiinidiyyli-, tieenidiyyli- tai furaani-

diyyli-ryhmä, ja A on ryhmä, jota esittää kaava:
$$\begin{array}{c} R^3 \\ | \\ -C- \\ | \\ R^4 \end{array}$$

(jossa R^3 ja R^4 voivat olla toistensa kanssa samoja tai erilaisia ja kumpikin on vety tai halogeeniatomi tai hiilivetyryhmä, tai vaihtoehtoisesti R^3 ja R^4 voivat olla toisiinsa yhdistyneitä muodostaen alkydileeniryhmän).

(3) yhdiste, jossa yleiskaavassa (II) osa $\begin{array}{c} \backslash \\ X-Y-Z- \\ / \end{array}$ on $\begin{array}{c} \backslash \\ CH-CH_2-CH_2- \\ / \end{array}$.

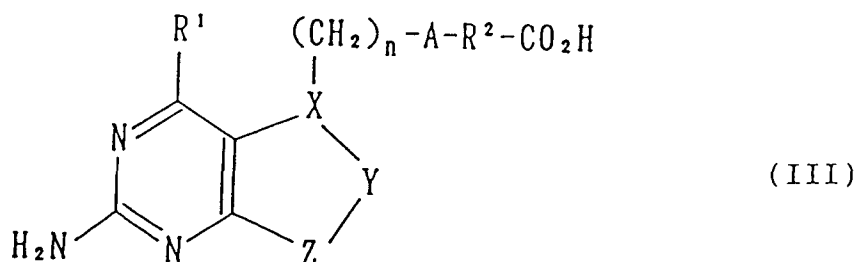
(4) yhdiste, jossa yleiskaavassa (II) osa $\begin{array}{c} \backslash \\ X-Y-Z- \\ / \end{array}$ on $\begin{array}{c} \backslash \\ CH-CH_2-CH_2- \\ / \end{array}$,

A on ryhmä, jota esittää kaava:
$$\begin{array}{c} R^3 \\ | \\ -C- \\ | \\ R^4 \end{array}$$
 (jossa R^3 ja R^4 voivat

olla toistensa kanssa samoja tai erilaisia ja kumpikin on vety tai halogeeniatomi tai hiilivetyryhmä, joka voi olla substituoi-tu).

Tämä keksintö tarjoaa käyttöön menetelmän pyrimidiinijohdannaisen valmistukseen, jota esittää edelläoleva yleinen kaava (I), tai sen farmakologisesti sopivan suolan valmistukseen, joka menetelmä käsittää sen, että annetaan seuraavan yleiskaavan (III)

mukaisen yhdisteen:



jossa R^1 on hydroksyyli- tai aminoryhmä, R^2 on fenyleeni-, tiee-
nidiyyli-, furaanidiyyli- tai tiatsolidiyyli-ryhmä, osa $\begin{array}{c} \backslash \\ \text{X}-\text{Y}-\text{Z}- \\ / \end{array}$

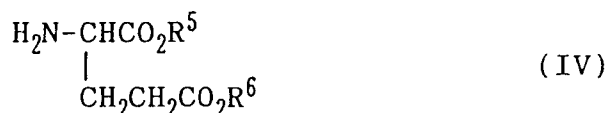
on $\begin{array}{c} \backslash \\ \text{N}-\text{CH}_2-\text{CH}_2- \\ / \end{array}$, $\begin{array}{c} \backslash \\ \text{N}-\text{CH}=\text{CH}- \\ / \end{array}$ tai $\begin{array}{c} \backslash \\ \text{CH}-\text{CH}_2-\text{CH}_2- \\ / \end{array}$, A on happiatomi,

ryhmä, jota esittää kaava: $\begin{array}{c} \text{R}^3 \\ | \\ -\text{C}- \\ | \\ \text{R}^4 \end{array}$

(jossa R^3 ja R^4 voivat olla toistensa kanssa samoja tai erilaisia ja kumpikin on vety tai halogeeniatomi tai hiilivetyryhmä, joka voi olla substituoitu, tai vaihtoehtoisesti R^3 ja R^4 voivat olla toisiinsa yhdistyneitä muodostaen alkydileeniryhmän, joka voi olla substituoitu) tai ryhmä, jota esittää kaava: $\begin{array}{c} \text{R}^{70} \\ | \\ -\text{N}- \end{array}$

(jossa R^{70} on vetyatomi tai hiilivetyryhmä), ja n on kokonaisluku 1-3, sillä edellytyksellä, että yhdiste, jossa R^1 on happi ja vety on liittynyt tyypeen 3-asemassa, kuuluu edellä esitettyyn määritelmään,

tai sen reaktiivisen johdannaisen, jossa karboksyyli-ryhmä on muutettu reaktiiviseen muotoon, reagoida yhdisteen kanssa, jota esittää seuraava yleiskaava (IV):



jossa $-\text{CO}_2\text{R}^5$ ja $-\text{CO}_2\text{R}^6$ voivat olla toistensa kanssa samoja tai erilaisia ja kumpikin on karboksyyli-ryhmä tai karboksyylihappon-esteri.

Tämä keksintö tarjoaa käyttöön seuraavat menetelmät:

(1) Menetelmä, jossa yllä kuvatussa menetelmässä yhdiste, jota esittää yleiskaava (III) on yhdiste, joka on valittu ryhmästä, johon kuuluvat ne yhdisteet, joita esittää yleiskaava (III) sil-

lä edellytyksellä, että osa $\begin{array}{c} \backslash \\ \text{X-Y-Z-} \\ / \end{array}$ on $\begin{array}{c} \backslash \\ \text{N-CH=CH-} \\ / \end{array}$.

(2) Menetelmä, jossa yllä kuvatussa menetelmässä yhdiste, jota esittää yleiskaava (III) on yhdiste, joka on valittu ryhmästä, johon kuuluvat ne yhdisteet, joita esittää yleiskaava (III) sil- lä edellytyksellä, että R^2 on fenyleeni-, pyriinidiyyli-, tieeni- diyyli- tai furaanidiyyli-ryhmä,

osa $\begin{array}{c} \backslash \\ \text{X-Y-Z-} \\ / \end{array}$ on $\begin{array}{c} \backslash \\ \text{N-CH=CH-} \\ / \end{array}$, A on ryhmä, jota esittää

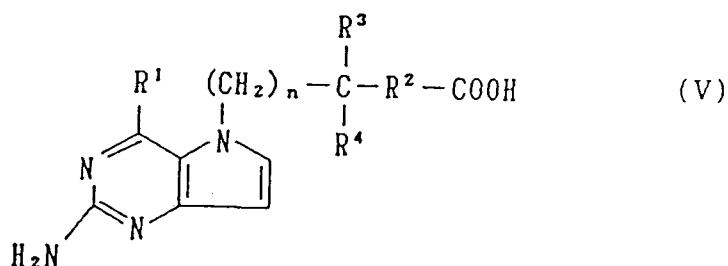
seuraava kaava: $\begin{array}{c} \text{R}^3 \\ | \\ -\text{C}- \\ | \\ \text{R}^4 \end{array}$ (jossa R^3 ja R^4 voivat olla toistensa

kanssa samoja tai erilaisia ja kumpikin on vety tai halo- geeniatomi tai hiilivetyryhmä, tai vaihtoehtoisesti R^3 ja R^4 voivat olla toisiinsa yhdistyneitä muodostaen alkylideeniryh- män).

(3) Menetelmä, jossa yllä kuvatussa menetelmässä yhdiste, jota esittää yleiskaava (III) on yhdiste, joka on valittu ryhmästä, johon kuuluvat ne yhdisteet, joita esittää yleiskaava (III) sil-

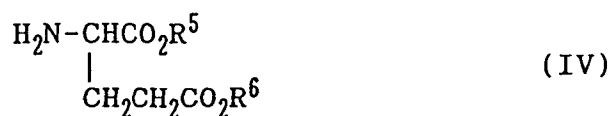
lä edellytyksellä, että osa $\begin{array}{c} \backslash \\ \text{X-Y-Z-} \\ / \end{array}$ on $\begin{array}{c} \backslash \\ \text{C-CH}_2\text{-CH}_2\text{-} \\ / \end{array}$.

(4) Menetelmä pyrimidiini johdannaisen tai sen farmakologisesti sopivan suolan valmistamiseksi, joka menetelmä käsittää sen, että annetaan yhdisteen, jota esittää seuraava yleiskaava (V):



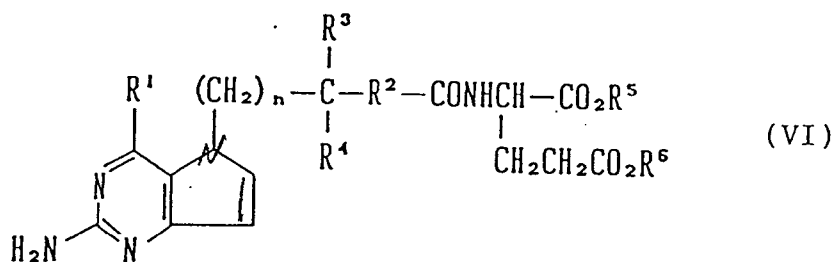
jossa R^1 on hydroksyyli- tai aminoryhmä, R^2 on fenyleeni-, pyriidiinidiyyli-, tieenidiyyli-, furaanidiyyli- tai tiatsolidiyyli-ryhmä, R^3 ja R^4 voivat olla toistensa kanssa samoja tai erilaisia ja kumpikin on vety tai halogeeniatomi tai hiilivetyryhmä, joka voi olla substituoitu, ja n on kokonaisluku 1-3, sillä edellytyksellä, että yhdiste, jossa R^1 on happi ja vety on liittynyt tyyppien 3-asemassa, kuuluu edellä esitettyyn määritelmään,

tai sen reaktiivisen johdannaisen, jossa karboksyyli-ryhmä on muutettu reaktiiviseen muotoon, reagoida yhdisteen kanssa, jota esittää seuraava yleiskaava (IV):



jossa $-\text{CO}_2\text{R}^5$ ja $-\text{CO}_2\text{R}^6$ voivat olla toistensa kanssa samoja tai erilaisia ja kumpikin on karboksyyli-ryhmä tai karboksyylihappo-esteri, sillä edellytyksellä, että sekä $-\text{CO}_2\text{R}^5$ että $-\text{CO}_2\text{R}^6$ ovat esteröitävä karboksyyli-ryhmä,

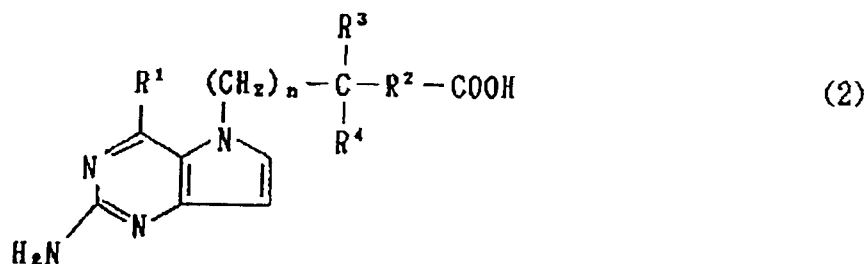
jolloin muodostuu seuraavan yleiskaavan (VI) mukainen karboksyyli-esteri:



jossa R^1 on hydroksyyli- tai aminoryhmä, R^2 on fenyleeni-, pyriidiinidiyyli-, tieenidiyyli-, furaanidiyyli- tai tiatsolidiyyli-

ryhmä, R^3 ja R^4 voivat olla toistensa kanssa samoja tai erilaisia ja kumpikin on vety tai halogeeniatomi tai hiilivetyryhmä, joka voi olla substituoitu, $-\text{CO}_2R^5$ ja $-\text{CO}_2R^6$ voivat olla toistensa kanssa samoja tai erilaisia ja kumpikin on karboksyyli-ryhmä tai karboksyylihapoesteri, sillä edellytyksellä, että sekä $-\text{CO}_2R^5$ että $-\text{CO}_2R^6$ ovat karboksyylihapoesteri, ja n on kokonaisluku 1-3, sillä edellytyksellä, että yhdiste, jossa R^1 on happi ja vety on liittynyt tyypeen 3-asemassa, kuuluu edellä esitettyyn määritelmään, ja muutetaan esteri vapaaksi karboksyylihapojohdannaiseksi happamalla tai emäksisellä hydrolyysillä tai hydrauksella, mukaan lukien katalyyttinen hydraus.

(5) Menetelmä pyrrolo[3,2-d]pyrimidiini johdannaisen valmistamiseksi, jota esittää yleiskaava (1), tai sen farmakologisesti sopivan suolan valmistamiseksi, joka menetelmä käsittää sen, että annetaan yhdisteen, jota esittää seuraava yleiskaava (2):

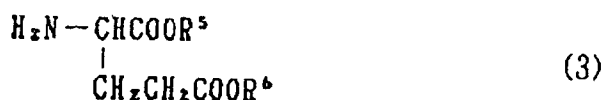


jossa R^1 on hydroksyyli- tai aminoryhmä, R^2 on fenyleeniryhmä tai kaavan:



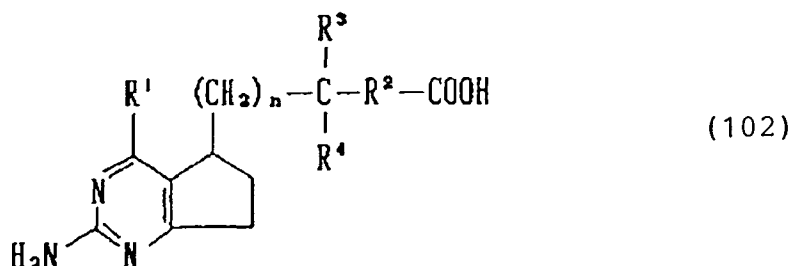
esittämä ryhmä, (jossa X on rikki- tai happiatomi), R^3 ja R^4 voivat olla toistensa kanssa samoja tai erilaisia ja kumpikin on vetyatomi tai hiilivetyryhmä, tai vaihtoehtoisesti ne voivat olla yhdistyneitä muodostaen alkylideeniryhmän, ja n on kokonaisluku 1-3,

tai sen reaktiivisen johdannaisen, jossa karboksyyli-ryhmä on muutettu reaktiiviseen muotoon, reagoida yhdisteen kanssa, jota esittää seuraava yleiskaava (3):



jossa R^5 ja R^6 voivat olla toistensa kanssa samoja tai erilaisia ja kumpikin on karboksyyliä suojaava ryhmä.

(6) Menetelmä 6,7-dihydro-5H-penta[d]pyrimidiini johdannaisen valmistamiseksi, jota esittää yleiskaava (101), tai sen farmakologisesti sopivan suolan valmistamiseksi, joka menetelmä käsittää sen, että kondensoidaan yhdiste, jota esittää seuraava yleinen kaava (102):

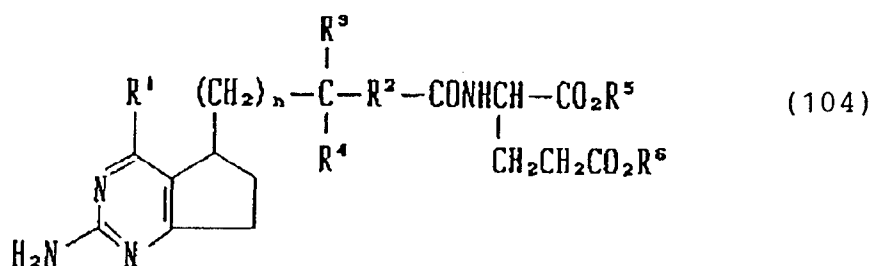


jossa R^1 on hydroksyyli- tai aminoryhmä, R^2 on fenyleeni-, tieenidiyyli-, furaanidiyyli- tai tiatsolidiyyli-ryhmä, R^3 ja R^4 voivat olla toistensa kanssa samoja tai erilaisia ja kumpikin on vetyatomi tai hiilivetyryhmä, joka voi olla substituoitu, ja n on kokonaisluku 1-3, tai sen reaktiivinen johdannainen, jossa karboksyyli-ryhmä on muutettu reaktiiviseen muotoon, yhdisteen kanssa, jota esittää seuraava yleiskaava (103):



jossa R^5 ja R^6 voivat olla toistensa kanssa samoja tai erilaisia ja kumpikin on karboksyyliä suojaava ryhmä,

jolloin muodostuu karboksyylihappoesteri, jota esittää seuraava yleinen kaava (104):



jossa R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 ja n ovat kukin kuten on määritelty edellisissä yleiskaavoissa 102 ja 103, ja muutetaan esteri vastaavaksi vapaaksi karboksyylihapoksi happamalla tai emäksisellä hydrolyysillä tai hydrauksella katalyyttinen pelkistys mukaan lukien.

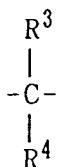
Lisäksi tämä keksintö tarjoaa käyttöön kasvaintenvastaisen lääkkeen, joka sisältää edelläolevan yleiskaavan (I) mukaista pyrimidiini johdannaista tai sen farmakologisesti sopivaa suolaa vaikuttavana ainesosana, edullisesti sellaisen, joka sisältää pyrrolo[3,2-d]pyrimidiini johdannaista, jota esittää edelläoleva yleinen kaava (1), tai sen farmakologisesti sopivaa suolaa, tai sellaisen, joka sisältää 6,7-dihydro-5H-syklopenta[d]pyrimidiini johdannaista, jota esittää edelläoleva yleinen kaava (101), tai sen farmakologisesti sopivaa suolaa vaikuttavana aineosana.

Lisäksi tämä keksintö tarjoaa käyttöön lääkekoostumuksen, joka käsittää vaikuttavan määrän edelläolevan yleisen kaavan (I) mukaista pyrimidiini johdannaista tai sen farmakologisesti sopivaa suolaa, sekä täyteaineen, edelläolevan yleisen kaavan (I) mukaisen pyrimidiini johdannaisten tai sen farmakologisesti sopivan suolan käytön lääkkeen valmistukseen, joka on tehokas hoidettaessa sairautta, johon kasvaintenvastaisen lääkkeen antaminen tehoaa, sekä menetelmän potilaan hoitamiseksi, jolla on sairaus, johon kasvaintenvastaisen lääkkeen antaminen tehoaa, joka menetelmä käsittää sen, että annetaan vaikuttava määrä edellä olevan yleisen kaavan (I) mukaista pyrimidiini johdannaista tai sen farmakologisesti sopivaa suolaa potilaalle.

Yhdisteet, joita esittävät edelläolevat kaavat (1), (2), (4), (101), (102), (104) ja (105), joissa R^1 on hydroksyyli ryhmä, esiintyvät kaikki tilassa, jossa keto- ja enoli-tautomeerit ovat tasapainossa. Vaikka yhdisteet on esitetty mukavuuden vuoksi niiden enolitauteereina (t.s. hydroksyyliyhdisteinä) ja nimetty sen mukaisesti tässä esityksessä, käsittää tämä keksintö myös ketotautomeerit (t.s. okso- tai amidiyhdisteet) yhtä hyvin kuin enolitauteerit missä tahansa tapauksessa.

Lisäksi, vaikka edelläolevan kaavan (I) mukaisella tämän keksinnön yhdisteellä saattaa olla asymmetrinen keskus heterosykliosan

5-asemassa olevassa hiiliatomissa tai hiiliatomissa, johon R^3 ja R^4 ovat sitoutuneet siinä tapauksessa, että A:ta esittää kaava:



(jossa R^3 ja R^4 voivat olla toistensa kanssa samoja tai erilaisia ja kumpikin esittää vety- tai halogeeniatomia tai hiilivetyryhmää, joka voi olla substituoitu) sen lisäksi, joka on L-glutamiinihappo-osassa, kumpikin asymmetrinen keskus voi ottaa joko S- tai R-konfiguraation tai niiden seoksen, sillä edellytyksellä, että glutamiinihappo-osan asymmetrisen hiiliatomin täytyy ottaa S- (L-) absoluuttinen konfiguraatio. Tässä tapauksessa edelläolevan yleisen kaavan (I) mukainen yhdiste valmistetaan diastereomeerinä tai diastereomeeriseoksena, joka helposti voidaan erottaa ja puhdistaa tarvittaessa tavanomaisella menetelmällä, kuten fraktiokiteytys tai kromatografia. Näin erotetut diastereomeerit kuuluvat kaikki tämän keksinnön piiriin.

Ylläolevan kaavan (I) esittämä tämän keksinnön yhdiste valmistetaan yleensä jauheena, kiteisenä kiinteänä aineena tai kiteinä.

Keksinnön yksityiskohtainen kuvaus

Tätä keksintöä kuvataan nyt yksityiskohtaisesti.

Ylläolevassa määritelmässä fenyleeniryhmä, joka määriteltiin R^2 :n suhteen, voi olla 1,4- tai 1,3-fenyleeniryhmä, ja tieenidiyyli- ja furaanidiyyli-ryhmillä R^2 :ssa voi olla vapaat valenssit 2,5 (tai 5,2)- tai 3,5 (tai 5,3)-asemissa. R^2 :n pyridiini-ryhmillä voi olla vapaat valenssit 2,5- tai 5,2-asemissa. Tiatsoli-ryhmillä R^2 :ssa voi olla vapaat valenssit 1,3- tai 1,4-asemissa.

Ylläolevassa määritelmässä ryhmien R^3 , R^4 ja R^{70} suhteen määritely hiilivetyryhmä käsittää alemman alkyyli-, alemman alkenyyli-, ja alemman alkynyyli-ryhmän. Alempi alkyyli-ryhmä voi olla suora- ketjuinen tai haarautunut, jossa on 1-6 hiiliatomia, ja esimerkkejä niistä ovat metyyli-, etyyli-, n-propyyli-, isopropyyli-, n-butyli-, isobutyli-, sek.butyli-, tert.butyli-, n-pentyy-

li(amylyli)-, isopentylyli-, 1-metyyli-*libutylyli*-, 1,2-dimetyyli-*propylyli*-, n-heksylyli-, isoheksylyli-, 1-metyyli-*lipentylyli*-, 3-metyyli-*lipentylyli*-, 1,2-dimetyyli-*libutylyli*-, 2,3-dimetyyli-*libutylyli*-, 1-etyyli-*libutylyli*-, 1,1,2-trimetyyli-*propylyli*-, 1-etyyli-1-metyyli-*propylyli*- ja 1-etyyli-2-metyyli-*propylyli*-ryhmät. Näiden ryhmien joukossa edullisia ovat metylyli-, etylyli-, propylyli- ja isopropylyli-ryhmät ja metylyli- ja etylyli-ryhmät ovat kaikkein edullisimpia.

Alempi alkenylyli-ryhmä voi olla suoraketjuinen tai haarautunut, jossa on 2-6 hiiliatomia ja esimerkkejä niistä ovat etenyyli(vinylyli)-, 1-propenylyli-, 2-propenylyli-, 1-butenylyli-, 2-butenylyli-, 2-metyyli-*propenylyli*-, 3,3-dimetyyli-1-butenylyli- ja 4-metyyli-2-pentylyli-ryhmät, joiden joukossa edullisia ovat 1-propenylyli- ja 2-propenylyli-ryhmät.

Edelleen, alempi alkynylyli-ryhmä käsittää etynylyli-, 1-propynylyli-, 2-propynylyli(propargylyli)-, butynylyli-, heksynylyli- ja pentynylyli-ryhmät, joiden joukossa edullinen on propargylyli-ryhmä.

Ylläolevassa määritelmässä hiilivetyryhmä, joka voi olla substituoitu määriteltynä ryhmien R^3 ja R^4 suhteen käsittää halogenoidut hiilivetyryhmät, kuten halogenoidut alemmat alkylyli-, alkenylyli-, ja alkynylyli-ryhmät.

Alkylideeniryhmä, joka muodostuu R^3 :n ja R^4 :n yhdistyessä, käsittää metylideeni-, etylideeni- ja isopropylideeniryhmät.

R^3 :n ja R^4 :n suhteen määriteltä halogeeniatomi käsittää klooriatomin, bromiatomin, jodiatomin ja fluoriatomia.

Ryhmien R^5 , R^6 ja R^{10} suhteen määriteltä karboksyyli-ryhmä käsittää alkylyli-ryhmät, joissa on 1-5 hiiliatomia, bentsylyli-ryhmät, jotka voivat olla substituoituja, fenyyli-ryhmät, jotka voivat olla substituoituja, sekä trisubstituoidut silyyli-ryhmät. Esimerkkejä alkylyli-ryhmästä ovat metylyli-, etylyli-, propylyli-, isopropylyli-, butylyli-, isobutylyli-, t-butylyli- ja pentylyli-ryhmät; esimerkkejä bentsylyli-ryhmästä, joka voi olla substituoitu, ovat bentsylyli-, nitrobentsylyli- ja metoksibentsylyli-ryhmät; esimerkkejä fenyyli-ryhmästä, joka voi olla substituoitu, ovat fe-

nyyli-, metoksifenyyli- ja nitrofenyyli-ryhmät; ja esimerkkejä trisubstituoidusta silyyli-ryhmästä ovat t-butyylidimetyylisilyyli- ja t-butyylidifenyylisilyyli-ryhmät.

Vaikka edellä kuvattu kohdeyhdiste ja välituotteet, jotka saadaan sen valmistuksessa, voivat kaikki olla optisena isomeerina ja/tai geometrisenä isomeerinä, jolloin niissä on asymmetrinen hiiliatomi ja/tai kaksoissidos, nämä isomeerit kuuluvat myöskin tämän keksinnön piiriin. Vaikka kohdeyhdiste tai välituotteet kaikki valmistetaan isomeeriseoksena, kun käytetään jotakin valmistusmenetelmää, seos voidaan erottaa ja puhdistaa tavanomaisella menetelmällä, kuten fraktiokiteytyksellä tai kromatografialla ennen käyttöä.

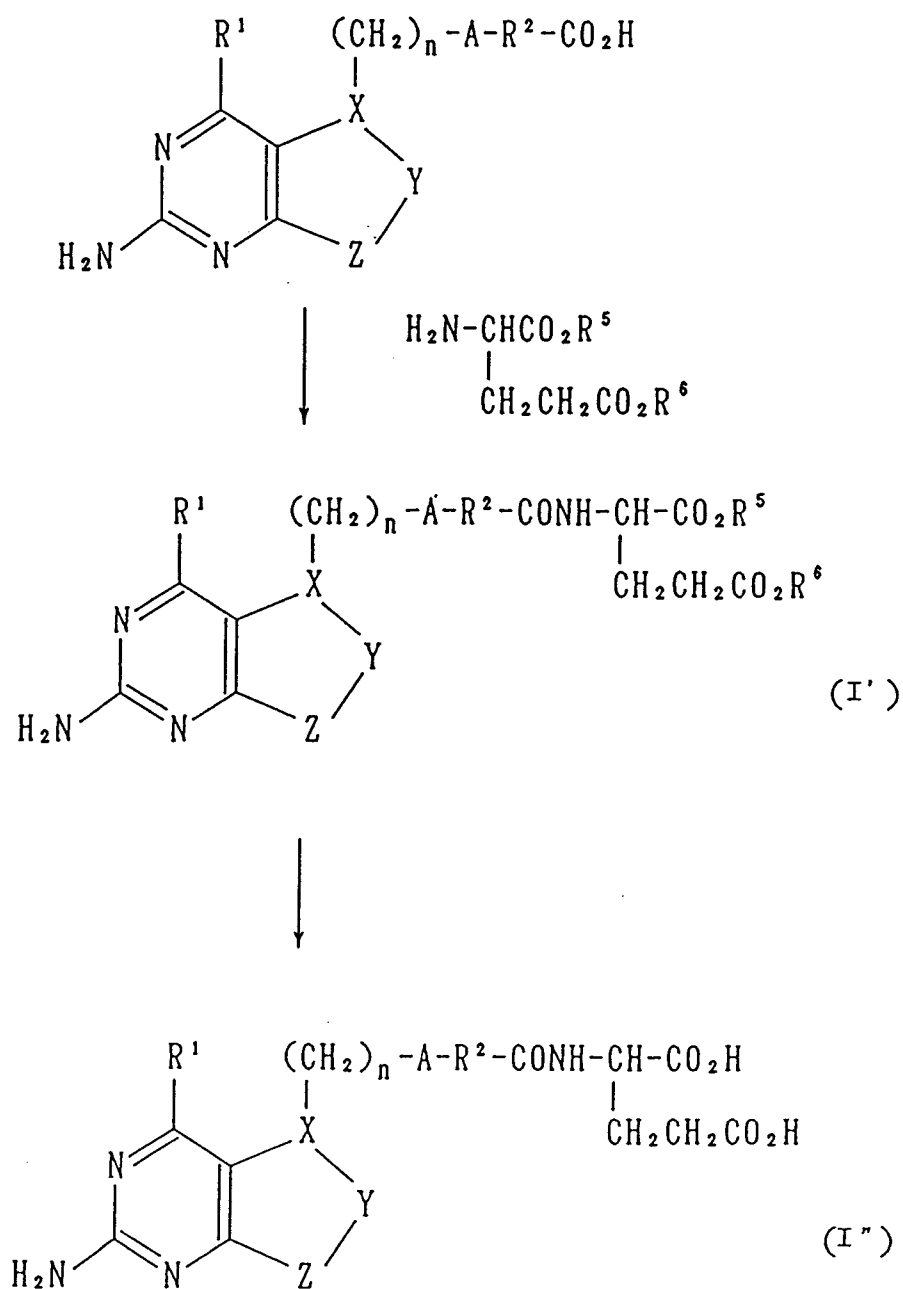
Tämän keksinnön yhdiste voi muodostaa farmakologisesti sopivan suolan yhdessä orgaanisen tai epäorgaanisen hapon kanssa. Edullisia esimerkkejä haposta ovat vetykloridi-, rikki-, fosfori-, etikka-, sitruuna-, maloni-, salisyyli-, omena-, fumaari-, maleiini-, meripihka-, askorbiini- ja metaanisulfonihapot. Farmakologisesti sopiva suola voidaan valmistaa lisäämällä tätä orgaanista tai epäorgaanista happoa tarvittava määrä tämän keksinnön vapaassa emäsmuodossa olevaan yhdisteeseen tavanomaisen menetelmän mukaan. Näin muodostunut suola voidaan muuttaa taas takaisin vapaaksi emäkseksi käsittelemällä emäksellä. Edullisesti tähän tarkoitukseen käytettävä emäs on natriumhydroksidin, kaliumkarbonaatin, ammoniakkin ja natriumvetykarbonaatin vesiliuos.

Edelleen tämän keksinnön yhdiste voidaan muuttaa farmakologisesti sopivaksi karboksylaattisuolaksi antamalla yhdisteen vapaiden karboksyyli-ryhmien reagoida sopivan emäksen kanssa. Edullisia esimerkkejä emäksestä ovat alkalimetallien ja maa-alkalimetallien hydroksidit ja karbonaatit, kuten natriumhydroksidi ja kaliumhydroksidi, sekä niitä vastaavat karbonaatit, sekä typpipitoiset emäkset, kuten ammoniakki ja alkyyliamiinit, joita edustaa trietyyliamiini.

Kaavan (I) mukaisen yhdisteen valmistus tämän keksinnön mukaan kuvataan nyt seuraavassa.

Kaavan (I) mukainen yhdiste voidaan valmistaa seuraavan reaktiokaavion 1 mukaan, t.s. kondensoimalla karboksyylihappo, jota esittää kaava (III) tai sen reaktiivinen johdannainen, glutamiinihappojohdannaisen kanssa, jota esittää kaava (IV), jolloin muodostuu välituote, jota esittää kaava (I'), ja poistamalla suojaus karboksyyli suojausryhmien välituotteesta hydrolyysin tai hydrauksen avulla.

Reaktiokaavio 1:



jossa R^1, R^2, R^5, R^6, A , osa $\begin{array}{c} \backslash \\ X-Y-Z- \\ / \end{array}$ ja n ovat kaikki

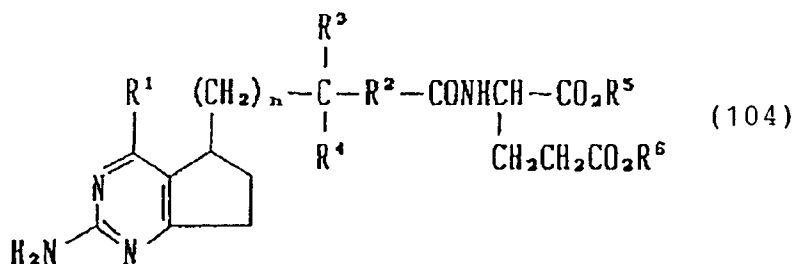
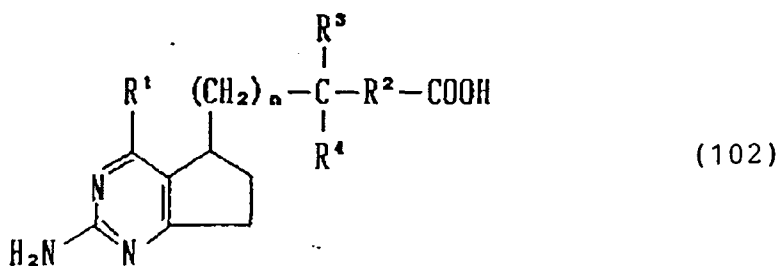
kuten kaavoissa (I), (III) ja (IV) on määritelty.

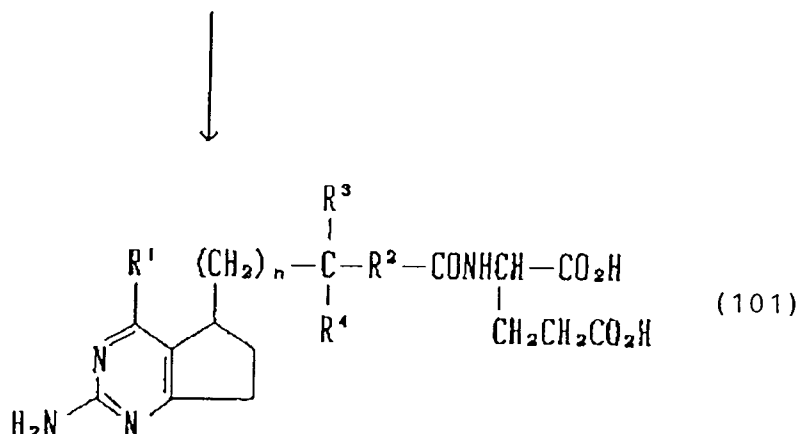
Vaikka tällainen reaktiosarja, joka alkaa kaavan (III) mukaisen yhdisteen kondensoinnilla kaavan (IV) mukaisen yhdisteen kanssa ja loppuu erilaisten funktionaalisten ryhmien suojauksen poistoon, onkin hyvin tunnettu ja pitäisi sen vuoksi kenen tahansa alaan perentyneen hyvin voida johtaa, kuvataan nyt spesifisiä esimerkkejä menetelmästä kaavan (I) mukaisen yhdisteen valmistamiseksi, vaikka onkin itsestään selvää, ettei tämä keksintö rajoitu niihin.

Spesifinen esimerkki menetelmästä yleiskaavan (101) mukaisen yhdisteen, t.s. 6,7-dihydro-5H-syklopenta[d]pyrimidiinijohdannaisen valmistamiseksi kuvataan seuraavassa.

Kaavan (101) mukainen yhdiste voidaan valmistaa kuten reaktio-kaaviossa 2 on esitetty, t.s. kondensoimalla kaavan (102) mukainen karboksyylihappo tai sen reaktiivinen johdannainen glutamiinihappojohdannaisen kanssa, jota esittää kaava (103), jolloin muodostuu välituote, jota esittää kaava (104) ja vapauttamalla välituote karboksyyliuojaryhmistä hydrolyysin tai hydrauksen avulla.

Reaktiokaavio 2:





jossa $R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^6$ ja n ovat kukin kuten määriteltiin kaavojen (101), (102), (103) ja (104) mukaan.

Mitä tahansa peptidisynteesiin sopivaa menetelmää voidaan käyttää edelläolevaan kondensatioon. Esimerkiksi välituote (104) voidaan valmistaa antamalla yhdisteen (102) reagoida karboksyylihappoa aktivoivan reagenssin, kuten kloorikarbonihappoesterin, orgaanisen hapon anhydridin, difenyylifosforyyliatsidin, dietyylifosforosyanidaattikarbonyylidi-imidatsolin, kloorifosforihappoesterin tai karbodi-imidin kanssa emäksen läsnäollessa tai ilman emästä, ja antamalla saadun yhdisteen reagoida yhdisteen (103) kanssa.

Käytettävä aktivoivan reagenssin määrä on 1-25 mooli-ekvivalenttia, edullisesti 1-5 mooliekvivalenttia, perustuen yhdisteeseen (102). Aktivoivana aineena käytettävä kloorikarbonihappoesteri käsittää metyylikloorikarbonaatin ja etyylikloorikarbonaatin; orgaanisia happoanhydreja ovat etikkahappoanhydridi, kloorietikkahappoanhydridi ja sekahappoanhydridi; ja kloorifosforihappoestereitä ovat difenyylikloorifosfaatti ja dietyylikloorifosfaatti. Karbodi-imidi on edullisesti disykloheksyylikarbodi-imidi käytännön kannalta, mutta voidaan sopivasti valita difenyylikarbodi-imidin, 1,3-di-p-tolyylikarbodi-imidin, 1-sykloheksyyli-3-(2-morfolinoetyyli)karbodi-imidin ja vastaavien joukosta.

Ylläoleva reaktio suoritetaan edullisesti liuottimen läsnäollessa, ja liuotin voidaan valita veden, alkoholien (kuten metanoli, etanoli ja propanoli), eettereiden (kuten dietyylieetteri, tetrahydrofuraani ja dioksaani), nitriilien (kuten asetonitriili),

aromaattisten hiilivetyjen (kuten bentseeni ja tolueeni), halogenoitujen hiilivetyjen (kuten dikloorimetaani, kloroformi ja hiilitetrakloridi), asetonin, pyridiinin, dimetyyliformamidin, dimetyylisulfoksidin ja vastaavien joukosta. Vaihtoehtoisesti voidaan liuottimena käyttää seosta kahdesta tai useammasta aineesta, jotka sopivasti on valittu näiden joukosta.

Reaktio suoritetaan emäksen läsnäollessa tai ilman emästä. Käytettävä emäs on sopivasti valittu epäorgaanisista emäksistä, kuten natriummetylaatti, natriumetylaatti, natriumhydroksidi, kaliumhydroksidi, natriumkarbonaatti, kaliumkarbonaatti ja natriumvetykarbonaatti; ja orgaanisista emäksistä, kuten trietyyliamiini, trimetyyliamiini, pyridiini ja trietanoliamiini.

Sitten ylläolevassa kondensaatiovaiheessa valmistettu esterivälituote (104) voidaan muuttaa vastaavaksi vapaaksi karboksyylihapoksi hydrolyysillä tai hydroauksella, jolloin saadaan yhdiste (101).

Hydrolyysi voidaan suorittaa vedessä tai tarpeen vaatiessa hydrofiilisessä orgaanisessa liuottimessa, kuten metanoli, etanoli, tetrahydrofuraani, dioksaani, dimetyyliformamidi tai dimetyylisulfoksidi, käyttämällä vesipitoista epäorgaanista happoa, kuten vetykloridi-, rikki-, typpi- tai fosforihappoa, orgaanista happoa, kuten trifluorietikka-, trikloorietikka-, p-tolueenisulfoni-, bentseenisulfoni- tai metaanisulfonihappoa, vesipitoista kaustista emästä, kuten natriumhydroksidi tai kaliumhydroksidi, alkalikarbonaattia, kuten natriumkarbonaatti tai kaliumkarbonaatti, metallialkoksidia, kuten natriummetoksidi tai natriumetoksidi, tai amiinia, kuten trietyyliamiinia, tai pyridiiniä. Reaktiolämpötila on alueella jäällä jäähdyttämällä saatava lämpötila - käytetyn liuottimen kiehumispiste, edullisesti välillä 10-70°C, ja reaktioaika on yhdestä tunnista noin kahteen päivään. Kun käytetään emästä tai orgaanista emästä, tuotteen glutamiinihappo-osa on happaman tai neutraalin suolansa muodossa.

Hydraus on sopiva menetelmä, kun R⁵ ja R⁶ ovat kumpikin bentsyyli- tai fenyyli-ryhmä, joka voi olla substituoitu. Tällaisen yhdisteen hydraus suoritetaan seuraavasti. Toisin sanoen, yhdiste (104) pelkistetään katalyyttisesti käsittelemällä sitä vedyllä

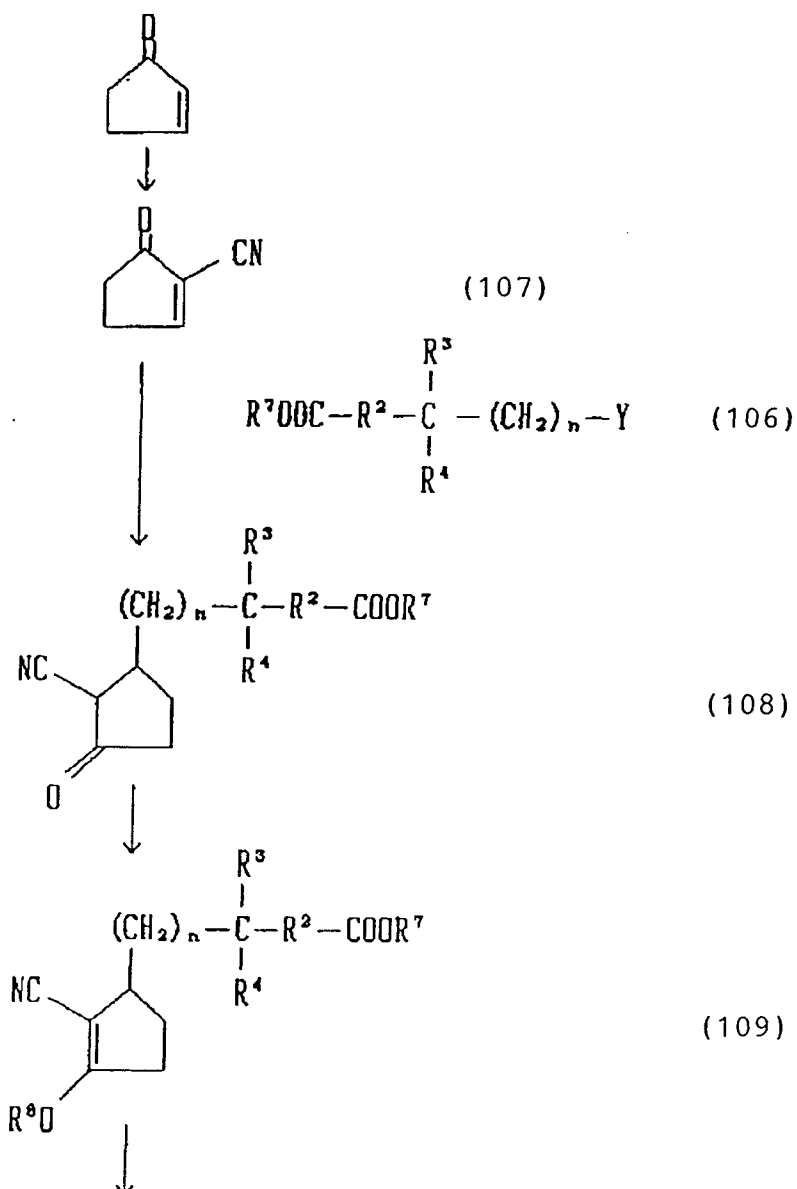
sopivassa liuottimessa lämpötilassa alueella $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ - liuottimen kiehumispiste, edullisesti alueella $0\text{--}50\text{ }^{\circ}\text{C}$ pelkistävän katalyytin läsnäollessa normaalissa tai korotetussa paineessa.

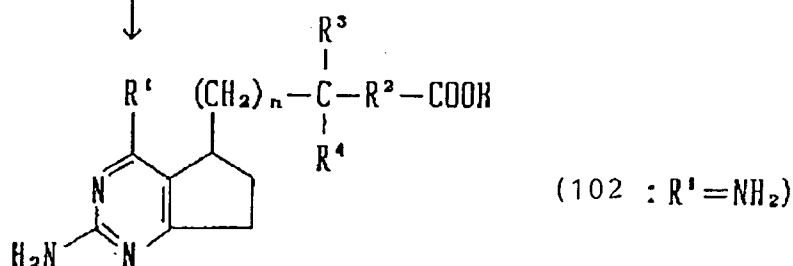
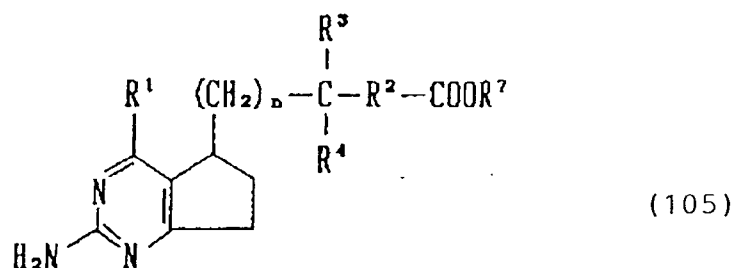
Tässä käytettäviä liuottimia ovat vesi, metanoli, etanoli, propanoli, etyyliasetaatti, dietyylieetteri, tetrahydrofuraani, dioksaani, bentseeni, tolueni, dimetyyliformamidi, pyridiini ja niin edelleen, kun taas palladiumia, platinaa tai rodiumia käytetään pelkistävänä katalyyttinä joko yksinään tai kantaja-alustalla, ja Raneyn nikkeliä voidaan myös käyttää katalyyttinä.

Seuraavaksi kuvataan lähtöaineen (102) valmistusta.

Kaavan (102) mukainen yhdiste, jossa R^1 on aminoryhmä, voidaan valmistaa esim. seuraavalla reaktiolla, joka on esitetty reaktiokaaviossa 3:

Reaktiokaavio 3:





jossa R¹ on aminoryhmä, R², R³, R⁴ ja n ovat kuten kaavoissa (102) ja (105) on määriteltä, Y on halogeeniatomi, kuten kloori-, bromi- tai jodiatomi; R⁷ on karboksyyllisuojarahmā; ja R⁸ on tavomainen enolisuojarahmā, kuten metyyli-, etyyli-, bentsyyli- tai tetrahydropyranyyliryhmā.

Edelläolevia reaktiovaiheita kuvataan seuraavassa.

2-Syaani-2-syklopenten-1-oni (107) voidaan helposti valmistaa suurella saannolla antamalla syklopentenonin reagoida tri(alempi alkyyli)alumiinin ja aromaattisen tiolin, kuten tiofenolin, tai kuohkean alifaattisen tiolin, kuten isopropyylitiolin kanssa, ja sitten tosyylisyanidin kanssa, ja antamalla näin saadun tuotteen reagoida Lewis-hapon, kuten silikageelin tai booritrifluoridieetterin kanssa. Tässä tapauksessa muodostuu 2-syaani-2-syklopenten-1-oni (107) välituotteen ollessa 3-alkyyllitio-2-syaani-syklopentaani.

Yhdiste (108) voidaan valmistaa antamalla syklisen karboksyyli-

happoesterin (106), jossa on ω -halogeenialkyyli-ryhmä, reagoida 2-syaani-2-syklopenten-1-onin (107) kanssa. Tämä reaktio suoritetaan tinahydridin, kuten trialkyyilitinahydridin tai trifenyylitinahydridin tai trialkyyligermaniumhydridin ja vapaaradikaali-initiaattorin, kuten atsobisisobutyronitriilin läsnäollessa.

Vaihtoehtoisesti yhdiste (108) voidaan myös valmistaa antamalla organokupariyhdisteen, joka on valmistettu jodialkyyliyhdisteestä (106), reagoida 2-syaani-2-syklopenten-1-onin (107) kanssa. Tässä reaktiossa käytettävä organokupariyhdiste voidaan valmistaa lisäämällä kuparisuolaa organosinkkiyhdisteeseen, joka on saatu jodialkyyliyhdisteestä (106).

3-substituoidun alkyyli-2-syaanisyklopentan-1-onin (108) muuttaminen alempi alkyyli-enolieetteriksi (109) voidaan suorittaa antamalla yhdisteen (108) reagoida tavanomaisen hydroksyyliä suojaavan reagenssin, kuten diatsometaanin tai sen analogin, 2,2-dimetoksipropani/p-tolueenisulfonihapon tai ortomuurahais-happoesterin, kanssa.

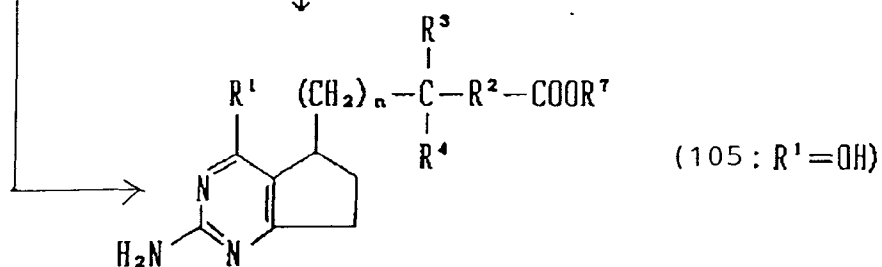
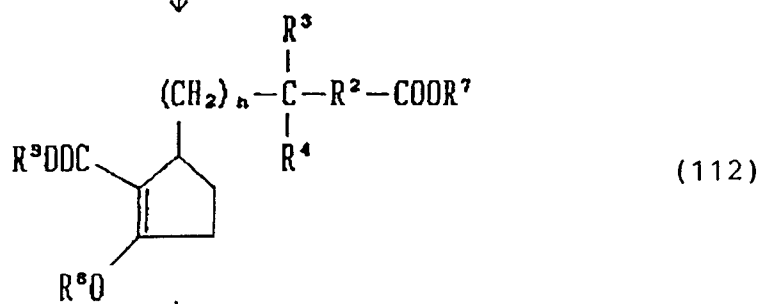
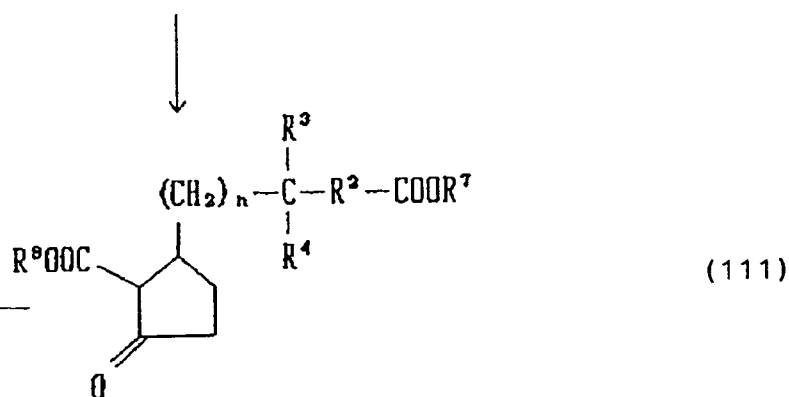
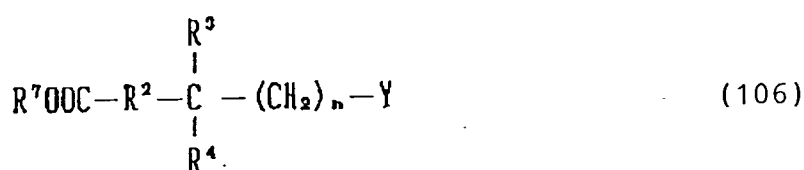
1-alkoksi-2-syaani-3-substituoitu alkyyli-1-syklopenteeniyhdiste (109) voidaan muuttaa 2,4-diamino-6,7-dihydro-5H-syklopenta[d]-pyrimidiiniyhdisteeksi, jota esittää kaava (105), jossa R^1 on aminoryhmä, joka on yksi kohdeyhdisteistä, antamalla yhdisteen (109) reagoida guanidiinin tai sen suolan kanssa joko normaalis-
sa paineessa tai suljetussa putkessa kuumentuen. Tässä reaktiossa guanidiinia käytetään ylimäärä enolieetteriin (109) verrattuna [esim. molaarinen määrä, joka on 2-20 kertaa, edullisesti 5-10 kertaa eetterin (109) määrä], kun taas käytettävä liuotin on edullisesti proottinen liuotin, kuten metanoli, etanoli, metoksietanoli, propanoli tai 2-metyyli-2-propanoli. Reaktiolämpötila on 50-200°C, edullisesti 12-185°C, ja reaktioaika on edullisesti 8-70 tuntia. Kun reaktio suoritetaan korkeassa lämpötilassa pitkän aikaa, muodostuu karboksyylihappo, jota esittää kaava (102) suoraan joissakin tapauksissa.

Yleensä karboksyylihappo, jossa on 6,7-dihydro-5H-syklopenta[d]-pyrimidiinirengas (102), voidaan valmistaa suorittamalla vastavalle karboksyylihappoesterille, jota esittää kaava (105), hapan tai emäksinen hydrolyysi tai hydraus, mukaanluettuna katalyytti-

nen pelkistys saman menetelmän mukaan, jota käytettiin yhdisteen (104) muuttamisessa yhdisteeksi (101).

Kaavan (105) mukainen yhdiste, jossa R^1 on hydroksyyliiryhmä, voidaan valmistaa seuraavalla reaktiolla, joka on esitetty reaktiokaaviossa 4:

Reaktiokaavio 4:



jossa R^1 on hydroksyyli-ryhmä; R^2 , R^3 , R^4 , R^7 , R^8 , n ja Y ovat kuten reaktiokaavion 3 mukaan määriteltiin; ja R^9 on alempi alkyyli-ryhmä, jossa on 1-4 hiiliatomeja.

2-Karboalkoksi-2-syklopenten-1-oni (110) voidaan valmistaa tunnetulla menetelmällä. Toisin sanoen, se voidaan valmistaa 2-syklopenten-1-onista menetelmällä, joka on esitetty julkaisussa M.A. Guaciaro et al., *Tetrahedron*, 47, 4661 (1978) tai 2-karboetoksisyklopentanonista menetelmän mukaan, joka on esitetty julkaisussa H.J. Reich et al., *J. Am. Chem. Soc.*, 97, 5434 (1975), ja tuotetta, joka on saatu jommallakummalla tavalla, voidaan käyttää tämän keksinnön kohdeyhdisteen saamiseksi.

Ketoyhdiste (111) voidaan valmistaa antamalla syklisen karboksyyliesterin, jossa on ω -halogeenialkyyli-ryhmä (106), reagoida 2-karboalkoksi-2-syklopenten-1-onin (110) kanssa tinahydridin ja atsobisisobutyronitriilin läsnäollessa.

Vaihtoehtoisesti ketoyhdiste (111) voidaan myös valmistaa antamalla jodialkyyliyhdisteestä (106) valmistetun organokupariyhdisteen reagoida 2-karboalkoksi-2-syklopenten-1-onin (110) kanssa. Tässä reaktiossa käytettävä organokupariyhdiste voidaan valmistaa lisäämällä kuparisuolaa organosinkkiyhdisteeseen, joka on saatu jodialkyyliyhdisteestä (106).

Ketoyhdisteen konversio, t.s. syklopentanonirenkaan sisältävän karboksyyliesterin (111) muuttaminen enolihdisteeksi (112) voidaan helposti suorittaa antamalla esterin (111) reagoida tavanomaisen hydroksyyli-suojareagenssin, kuten diatsometaanin tai sen analogin, 2,2-dimetoksi-propaani/p-tolueenisulfonihapon tai ortomuuraishapon esterin kanssa.

3-substituoitu alkyyli-2-karboalkoksi-1-syklopentanoniyhdiste (111) tai 1-alkoksi-3-substituoitu alkyyli-2-karboalkoksi-1-syklopenteeniyhdiste (112) voidaan muuttaa 2-amino-4-hydroksipyrimidiinirenkaan sisältäväksi alkaanikarboksyyliesteriksi, jota esittää kaava (105), jossa R^1 on hydroksyyli-ryhmä, antamalla yhdisteen (111) tai yhdisteen (112) reagoida guanidiinin tai sen suolan kanssa liuotuksessa. Konversiossa käytettävä liuotin ja reaktion lämpötila sekä reaktioaika voivat olla lähes samat kuin

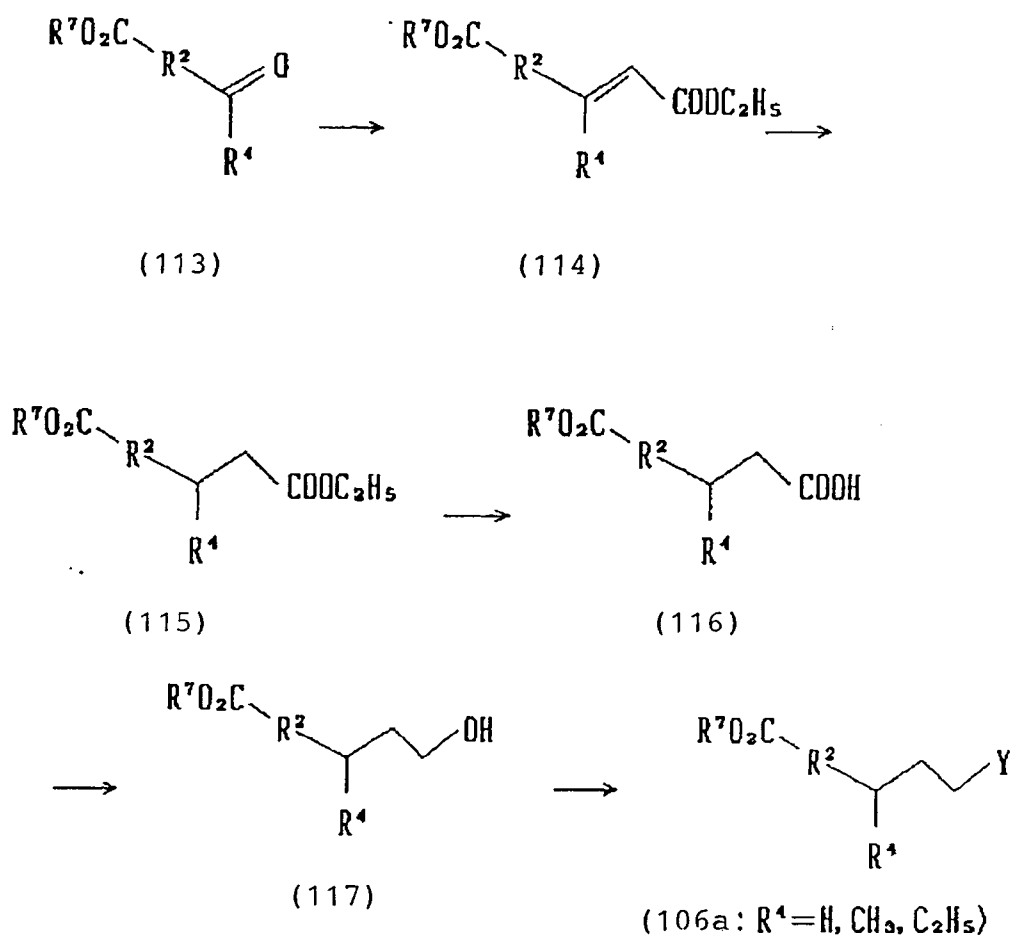
ne, jotka kuvattiin edellämainitussa tapauksessa, jossa R^1 on aminoryhmä.

Sillä välin voidaan syklinen karboksyyliesteri, jossa on halogeenialkyyliiryhmä (106), ja jota käytetään ylläolevassa menetelmässä välituotteena, valmistaa menetelmillä, jotka kuvataan reaktiokaavioissa 5 ja 6.

Ensimmäinen menetelmä syklisen esterin (106) valmistamiseksi on seuraava:

Reaktiokaavio 5:

Ensimmäinen menetelmä



jossa R^2 , R^3 , R^4 , R^7 , n ja Y ovat kukin kuten kuvattiin reaktiokaaviossa 3.

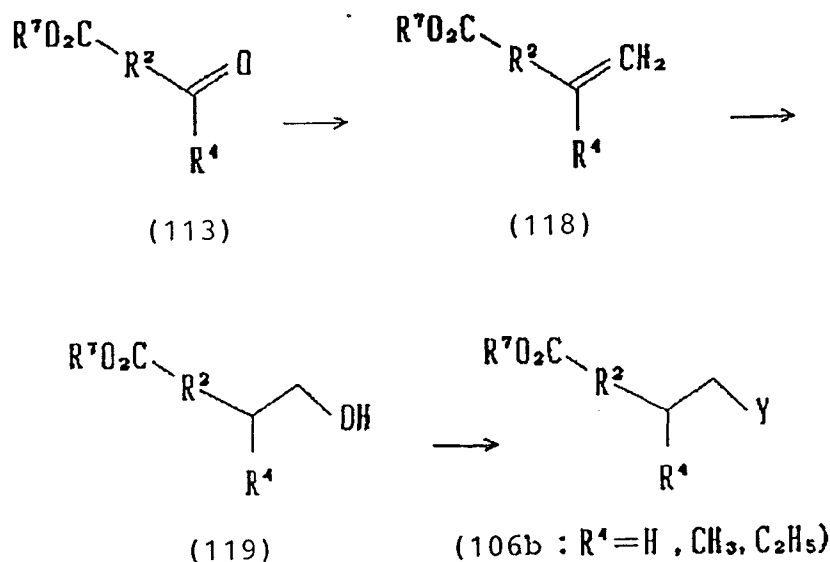
α,β -tyydyttymätön karboksyyliesteri, jota esittää kaava (114), ja jossa R^4 on vetyatomi tai hiilivetyryhmä ja R^2 ja R^7 kumpikin ovat kuten edellä määriteltiin, voidaan valmistaa asteittain lisäämällä 5- tai 6-jäseninen rengasaldehydi, jossa on suojattu karboksyyli-ryhmä [jota esittää kaava (113), jossa R^4 on vetyatomi ja R^2 ja R^7 kumpikin ovat kuten edellä on määriteltä, ja josta esimerkkejä ovat seuraavat: t-butoksikarbonyyli-substituoitu bentsaldehydi, t-butoksikarbonyyli-substituoitu tienyyli-aldehydi ja t-butoksikarbonyyli-substituoitu furanyyli-aldehydi, jokaisen substituentin ollessa missä tahansa asemista 2,3,4 ja 5], tai 5- tai 6-jäseninen rengasketoni, jossa on suojattu karboksyyli-ryhmä [jota esittää kaava (113), jossa R^4 on hiilivetyryhmä, kuten alkyyli-, propargyyli- tai propenyyliryhmä ja josta esimerkkejä ovat: alkyyli-t-butoksikarbonyylifenyyliketoni, alkyyli-t-butoksikarbonyylitienyyliketoni, alkyyli-t-butoksikarbonyylifuranyylketoni ja propargyyli-t-butoksikarbonyylifenyyliketoni] seokseen, joka oli valmistettu lisäämällä trialkyylifosfonoasetaatia (kuten trimetyylifosfonoasetaatia tai trietyylifosfonoasetaatia) orgaaniseen liuottimeen (s.o. aproottiseen liuottimeen, kuten dimetyyli-formamidi, eetteri, tetrahydrofuraani, hiilivety, kuten heksaani tai seos kahdesta tai useammasta näistä), joka sisälsi emästä (kuten kalium-t-butoksidi/tetrahydrofuraani, natriumhydridi, litiumhydridi tai 1,5-diatsykylo[4.3.0]non-5-eeni (DBN)) ja antamalla saadun seoksen reagoida huoneenlämmössä tai kuumentaen. Näin valmistettu tyydyttymätön esteri (114) pelkistetään katalyyttisesti normaalissa tai korotetussa paineessa vastaavaksi tyydyttyneeksi esteriksi (115), joka edelleen muutetaan 5- tai 6-jäseniseksi rengasyhdisteeksi, jossa on karboksyyli-ryhmä [jota esittää kaava (116), jossa R^4 on vetyatomi tai hiilivetyryhmä ja R^2 ja R^4 ovat kumpikin kuten edellä on määriteltä, ja josta ovat esimerkkejä: ω -(4-(t-butoksikarbonyyli)-fenyyli)propioni-, ω -(5-(t-butoksikarbonyyli)-2-tienyyli)propioni- ja ω -(5-(t-butoksikarbonyyli)-2-furanyyli)propionihapot, jotka voivat olla substituoituja alkyyli-ryhmällä bentsyyli-asemassa]. Näin valmistettu yhdiste (116) muutetaan vastaavaksi alkoholiksi (117) pelkistämällä karboksyyli-ryhmä hydroksyyli-ryhmäksi. Pelkistyksessä käytettäviä pelkistäviä aineita ovat boraani ja boraanianalogit (kuten boraanidimetyylisulfidi, boraanitetrahydrofuraani ja 9-borasykylo[3.3.1]nonaani), kun taas tässä käytettäviä liuottimia ovat tetrahydrofuraani ja eetteri.

Sitten alkoholi (117) esteröidään (esim. mesyloidaan tai tosyloidaan) sulfonihapolla emäksen läsnäollessa, ja saatu esteri edelleen halogenoidaan alkalihaliitilla aproottisessa liuottimessa kuumentaen, jolloin saadaan -halogeenialkyyli-ryhmä (106a) [vastaten yhdistettä, jota esittää kaava (106), jossa R^3 on vetyatomi; R^4 on vetyatomi tai metyyli- tai etyyli-ryhmä; n on 2; ja R^2 , R^7 ja Y ovat kukin kuten kaavalle (106) määriteltiin]. Esimerkiksi ω -(4-(*t*-butoksykarbonyyli)-fenyyli)propyylihalogenidi, ω -(5-(*t*-butoksykarbonyyli)-2-tienyyli)propyylihalogenidi ja ω -(5-(*t*-butoksykarbonyyli)-2-furanyyli)propyylihalogenidi voidaan valmistaa tällä menetelmällä.

Kaavan (106) mukainen syklinen karboksyyliesteri, jossa R^3 on vetyatomi, R^4 on vetyatomi tai alempi alkyyli-ryhmä, n on 1 ja R^2 ja R^7 ovat kuten kaavalle (106) määriteltiin, voidaan valmistaa toisella menetelmällä, joka nyt kuvataan reaktiokaaviossa 6.

Reaktiokaavio 6:

Toinen menetelmä



Kaavan (113) mukainen karbonyyli-ryhmä, jolloin R^2 ja R^7 ovat kuten kaavalle (106) määriteltiin ja R^4 on vetyatomi tai alempi alkyyli-ryhmä, voidaan muuttaa eksometyleeniryhmäksi Wittig-reaktiolla ja eksometyleeniryhmä voidaan edelleen muuttaa hydroksimetyyli-ryhmäksi hydroboraatiolla. Näin valmistettu hydroksimetyyli-ryhmä voidaan edelleen muuttaa halogenidiksi (106b). Tar-

kemmin, eksometyleeniryhmä (118) voidaan valmistaa lisäämällä jäähdyttäen yhdiste (113) liuokseen, joka on aikaisemmin valmistettu lisäämällä butyyllilitiumia liuokseen, jossa on metyyllitri-fenyyllifosfoniumbromidia tetrahydrofuraanissa, jäähdyttäen reaktion suorittamiseksi. Yhdisteelle (118) suoritetaan hydroboratio boorihydridiyhdisteellä, kuten 9-borabisyklo[3.3.1]nonaanilla, boraanilla, disykloheksyyliboraanilla, disiamyyliboraanilla tai teksyyliboraanilla, ja annetaan sitten reagoida emäksisen vetyperoksidiliuoksen kanssa, jolloin saadaan primäärinen alkoholi (119), joka voidaan muuttaa ω -halogeenialkyyliyhdisteeksi (106b) [vastaten yhdistettä, jota esittää kaava (106), jossa R^3 on vetyatomi, R^4 on vetyatomi tai metyyli- tai etyyli-ryhmä, n on 1 ja R^2 , R^7 ja Y ovat kuten kaavalle (106) määriteltiin] saman menetelmän mukaisesti kuin se, jolla (117) muutettiin (106a):ksi.

Näin valmistettua yhdistettä (106) käytetään yhdisteiden (108) ja (111) valmistukseen, jotka ovat tärkeitä välituotteita tässä keksinnössä.

Ylläolevissa menetelmissä käytettävien yhdisteiden (113) joukos-sa yhdiste, jota esittää kaava (113), jossa R^2 on tieenidiyyli-ryhmä ja R^4 on vetyatomi, voidaan valmistaa seuraavasti: Ensin valmistetaan 2-tiofeenikarboksyylihappoesteri antamalla kaupallisesti saatavan 2-tiofeenikarbonyylikloridin reagoida alkoksidiin kanssa joko jäähdyttäen tai huoneenlämmössä. Sitten 2-tiofeenikarboksyylihappoesteri muutetaan 2-formyyli-5-tiofeenikarboksyyliesteriksi (113) antamalla 2-tiofeenikarboksyyliesterin reagoida butyyllilitiumin kanssa N,N,N',N' -tetrametyyliety-leenidiamiinin läsnäollessa jäähdyttäen ja lisäämällä vedetöntä dimetyyliformamidia saatuun reaktioseokseen reaktion suorittamiseksi. Edelleen, yhdiste, jota esittää kaava (113), jossa R^2 on tieenidiyyli-ryhmä ja R^4 on metyyli- tai etyyli-ryhmä, voidaan myös valmistaa samalla tavalla kuin edellä kuvattiin. Toisin sanoen, vastaava metyyllitienyyliketoni ja etyyllitienyyliketoni voidaan valmistaa samalla menetelmällä, kuin joka kuvattiin edellä, paitsi että dimetyyliformamidi korvataan dimetyyliasetamidilla tai dimetyylipropionamidilla. Edelleen yhdiste, jota esittää kaava (113), jossa R^2 on fenyleeniryhmä ja R^4 on vetyatomi, voidaan valmistaa muuttamalla p-formyylibentsoehappo vastaavaksi

happokloridiksi ja suorittamalla happokloridille esteröinti, kun taas yhdiste, jota esittää kaava (113), jossa R^2 on fenyleeniryhmä ja R^4 on metyyli- tai etyyli-ryhmä, voidaan valmistaa menetelmällä, joka on kuvattu julkaisussa R. Joyeau et al., (ks. J. Chem. Soc., Perkin Trans. I, 1899-1907 (1987)).

Spesifisiä esimerkkejä kaavan (101) mukaisista tämän keksinnön yhdisteistä ovat

N-{4-[2-(2,4-diamino-6,7-dihydro-5H-syklopenta[d]pyrimidin-5-yyli)etyyli]bentsoyyli}-L-glutamiinihappo,
 N-{5-[3-(2,4-diamino-6,7-dihydro-5H-syklopenta[d]pyrimidin-5-yyli)propyyli]-2-tenoyyli}-L-glutamiinihappo,
 N-{4-[3-(2,4-diamino-6,7-dihydro-5H-syklopenta[d]pyrimidin-5-yyli)propyyli]bentsoyyli}-L-glutamiinihappo,
 N-{5-[2-(2,4-diamino-6,7-dihydro-5H-syklopenta[d]pyrimidin-5-yyli)etyyli]-2-tenoyyli}-L-glutamiinihappo,
 N-{5-[2-(2,4-diamino-6,7-dihydro-5H-syklopenta[d]pyrimidin-5-yyli)etyyli]-2-furoyyli}-L-glutamiinihappo,
 N-{5-[3-(2,4-diamino-6,7-dihydro-5H-syklopenta[d]pyrimidin-5-yyli)propyyli]-2-furoyyli}-L-glutamiinihappo,
 N-{5-[2-(2,4-diamino-6,7-dihydro-5H-syklopenta[d]pyrimidin-5-yyli)-1-etyylietyyli]-2-tenoyyli}-L-glutamiinihappo,
 N-{4-[2-(2,4-diamino-6,7-dihydro-5H-syklopenta[d]pyrimidin-5-yyli)-1-etyylietyyli]-bentsoyyli}-L-glutamiinihappo,
 N-{5-[2-(2,4-diamino-6,7-dihydro-5H-syklopenta[d]pyrimidin-5-yyli)-1-metyylietyyli]-2-tenoyyli}-L-glutamiinihappo,
 N-{4-[2-(2,4-diamino-6,7-dihydro-5H-syklopenta[d]pyrimidin-5-yyli)-1-metyylietyyli]bentsoyyli}-L-glutamiinihappo,
 N-{5-[3-(2,4-diamino-6,7-dihydro-5H-syklopenta[d]pyrimidin-5-yyli)-1-metyylipropyyli]-2-tenoyyli}-L-glutamiinihappo,
 N-{4-[3-(2,4-diamino-6,7-dihydro-5H-syklopenta[d]pyrimidin-5-yyli)-1-metyylipropyyli]-bentsoyyli}-L-glutamiinihappo,
 N-{4-[2-(2-amino-4-hydroksi-6,7-dihydro-5H-syklopenta[d]pyrimidin-5-yyli)etyyli]bentsoyyli}-L-glutamiinihappo,
 N-{5-[2-(2-amino-4-hydroksi-6,7-dihydro-5H-syklopenta[d]pyrimidin-5-yyli)etyyli]-2-tenoyyli}-L-glutamiinihappo,
 N-{5-[2-(2-amino-4-hydroksi-6,7-dihydro-5H-syklopenta[d]pyrimidin-5-yyli)etyyli]-2-furoyyli}-L-glutamiinihappo,

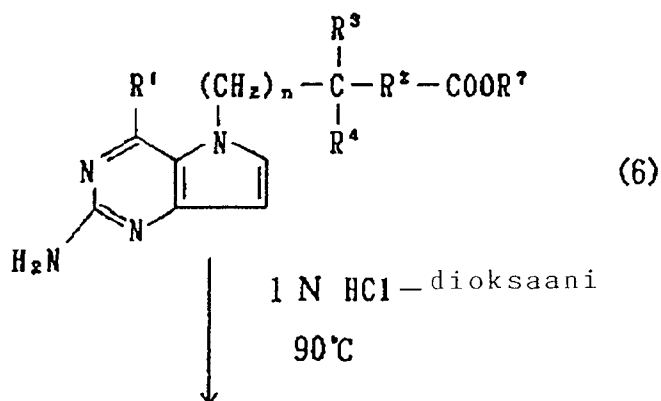
$N\text{-}\{4\text{-}[3\text{-}(2\text{-amino-4-hydroksi-6,7-dihydro-5H-syklopenta[d]pyrimidin-5-yyli)propyyli]bentsoyyli}\}\text{-L-glutamiinihappo,}$
 $N\text{-}\{5\text{-}[3\text{-}(2\text{-amino-4-hydroksi-6,7-dihydro-5H-syklopenta[d]pyrimidin-5-yyli)propyyli]-2\text{-tenoyyli}\}\text{-L-glutamiinihappo,}$
 $N\text{-}\{5\text{-}[3\text{-}(2\text{-amino-4-hydroksi-6,7-dihydro-5H-syklopenta[d]pyrimidin-5-yyli)propyyli]-2\text{-furoyyli}\}\text{-L-glutamiinihappo,}$
 $N\text{-}\{5\text{-}[2\text{-}(2\text{-amino-4-hydroksi-6,7-dihydro-5H-syklopenta[d]pyrimidin-5-yyli)-1\text{-etyylietyyli]-2\text{-tenoyyli}\}\text{-L-glutamiinihappo,}$
 $N\text{-}\{4\text{-}[2\text{-}(2\text{-amino-4-hydroksi-6,7-dihydro-5H-syklopenta[d]pyrimidin-5-yyli)-1\text{-etyylietyyli]bentsoyyli}\}\text{-L-glutamiinihappo,}$
 $N\text{-}\{5\text{-}[2\text{-}(2\text{-amino-4-hydroksi-6,7-dihydro-5H-syklopenta[d]pyrimidin-5-yyli)-1\text{-metyylietyyli]-2\text{-tenoyyli}\}\text{-L-glutamiinihappo,}$
 ja
 $N\text{-}\{4\text{-}[2\text{-}(2\text{-amino-4-hydroksi-6,7-dihydro-5H-syklopenta[d]pyrimidin-5-yyli)-1\text{-metyylietyyli]bentsoyyli}\}\text{-L-glutamiinihappo.}$

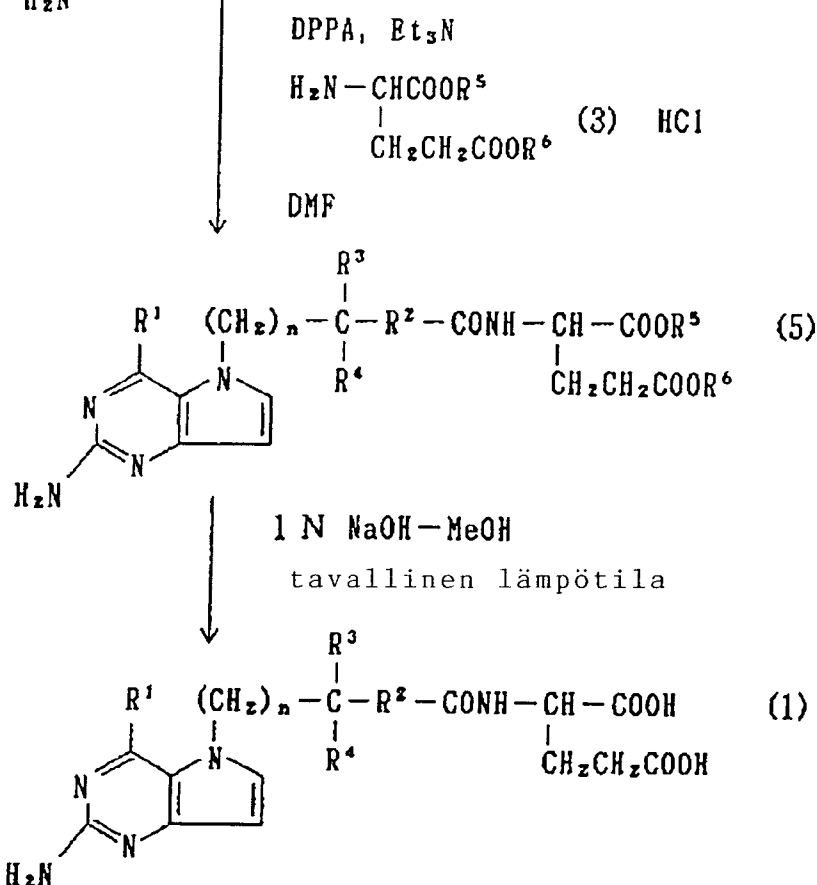
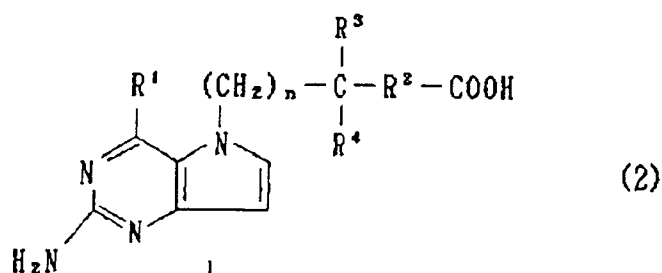
Seuraavassa kuvataan yleisen kaavan (1) mukainen yhdiste, t.s. pyrrolo[3.2-d]pyrimidiinijohdannainen.

Pyrrolo[3.2-d]pyrimidiinijohdannainen, jota esittää yleiskaava (1), ja sen farmakologisesti sopivat suolat (tässä jäljessä on lyhennetty käyttämällä ilmaisu "yhdiste (1)", joka on tämän keksinnön kohdeyhdiste, sekä välituotteet sen valmistamiseksi, voidaan valmistaa menetelmillä, jotka on kuvattu reaktiokaavioilla tässä jäljessä. Reaktiokaavioissa käytetty Me esittää metyyliä, Et etyyliä, Bu butyyliä, Ac asetyyliä ja Ph fenyyliä.

Reaktiokaavio 7:

Menetelmä 1





jossa R^1 , R^2 , R^3 , R^4 ja n ovat kukin kuten edellä on määriteltä kaavalle (1); ja R^5 , R^6 ja R^7 voivat olla keskenään samoja tai erilaisia ja kukin on karboksyyllisuojarahmä, samalla kun karboksyyllisuojarahmiä ovat t-butyyli-, t-butyylidimetyylisilyyli-, t-butyylidifenyyllisilyyli-, alkyyli (C_{1-4})-, bentsyyli-, substituoitu bentsyyli- ja fenyylliryhmät.

Tämän keksinnön yhdiste (1) tai sen suola voidaan valmistaa hydrolysoimalla tai hydraamalla yhdiste (5). Hydrolyysi voidaan suorittaa käyttämällä vesipitoista epäorgaanista happoa, orgaanista happoa, kuten trifluorietikkahappoa, vesipitoista alkaalihydroksidia tai alkalikarbonaattia tai orgaanista emästä vesipitoisessa liuoksessa, tai tarpeen vaatiessa hydrofiilisen orgaanisen liuottimen, kuten metanolin, etanolin, tetrahydrofuraa-

nin, dioksaanin tai dimetyyliformamidin läsnäollessa tavallisissa lämpötiloissa. Kun käytetään alkalia tai orgaanista emästä, tuotteen glutamiinihappo-osa on happaman tai neutraalin suolansa muodossa. Hydraus on sopiva tapa, kun R^5 ja R^6 ovat kumpikin bentsyyli-, substituoitu bentsyyli- tai fenyyli-ryhmä. Yhdisteen (5) hydraus voidaan suorittaa sopivan katalyytin, kuten palladiumin, läsnäollessa, joko pelkästään tai kantaja-alustalla normaalissa tai korotetussa paineessa. Yhdiste (1), joka on valmistettu ylläolevalla menetelmällä, on yleensä jauheen, kiteisen kiinteän aineen tai kiteiden muodossa.

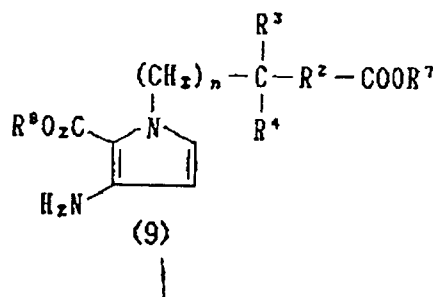
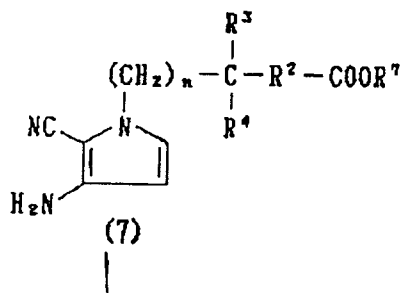
Esteriyhdiste (5), joka on yhdisteen (1) valmistuksen välituote, voidaan valmistaa tavanomaisella menetelmällä, jota käytetään peptidisynteesiin, s.o. antamalla yhdisteen (2), jossa on pyrrolo[3,2-d]pyrimidiinirengas, reagoida karboksyylihappoa aktiivoivan reagenssin, kuten kloorikarbonaattiesterin, orgaanisen hapon anhydridin, DPPA:n, CDI:n, kloorifosfaattiesterin tai DCC:n, kanssa emäksen läsnäollessa tai ilman emästä, jolloin yhdiste (2) muuttuu aktiiviseksi johdannaiseksi, kuten sekahapopanhydridiksi tai aktiiviseksi esteriksi, ja antamalla aktiivisen johdannaisen reagoida glutamiinihappojohdannaisen (3) kanssa, jossa karboksyyli-ryhmät on suojattu.

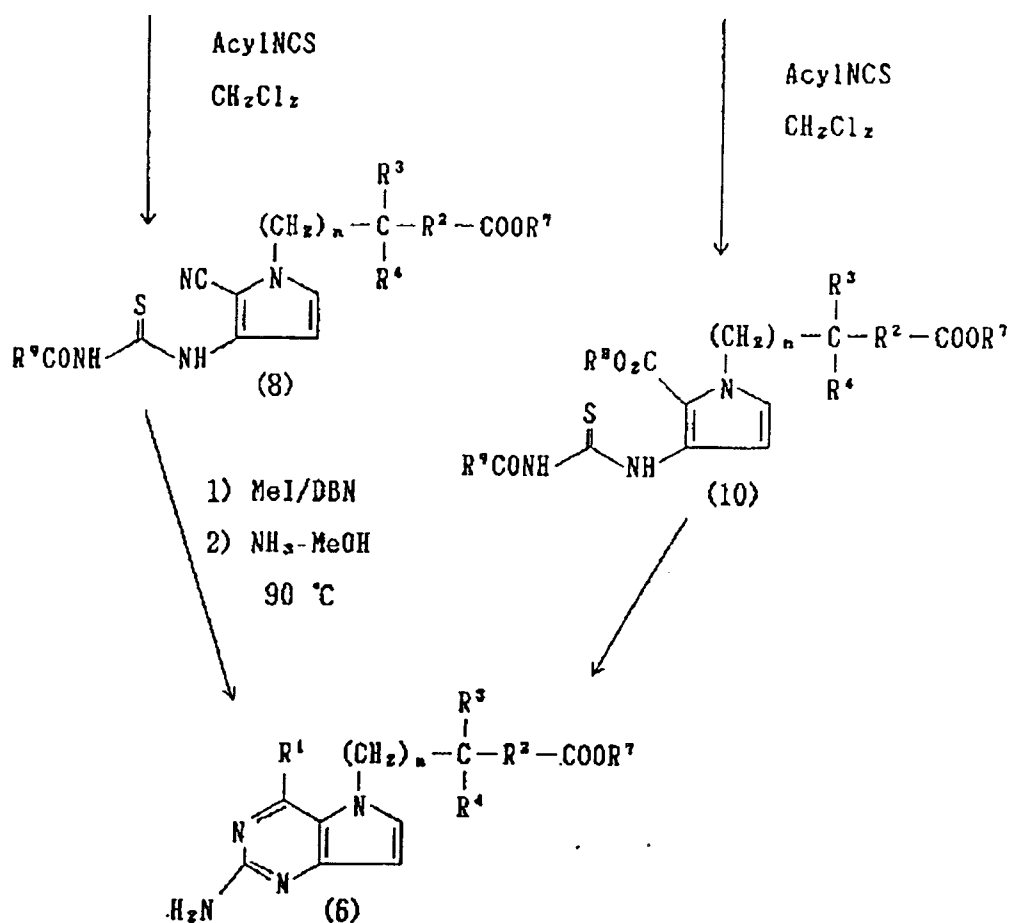
Yhdiste (2) voidaan valmistaa yhdisteestä (6) hydrolyysin avulla happamalla tai emäksisellä hydrolyysillä, mukaanluettuna katalyyttinen pelkistys.

Yhdiste (6), jota käytetään menetelmässä 1, voidaan valmistaa esim. seuraavalla menetelmällä 2, joka on esitetty reaktiokaaviossa 8:

Reaktiokaavio 8:

Menetelmä 2





jossa R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^7 ja n ovat kuten reaktiokaavion 7 yhteydessä määriteltiin; R^8 on karboksyyლისუოjaryhmä; ja R^9 on alkyyli- tai fenyyli-ryhmä.

Kun kohdeyhdiste on 2,4-diaminopyrimidiiniyhdiste, joka vastaa kaavan (6) esittämää yhdistettä, jossa R^1 on aminoryhmä, se voidaan valmistaa antamalla yhdisteen (7) reagoida N-asyyli-iso-tiosyanaatin (AcylNCS , jossa ryhmää R^9CO vastaava asyyli-ryhmä on alifaattinen tai aromaattinen, kuten asetyyli- tai bentsoyyli-ryhmä) aproottisessa liuottimessa, jolloin yhdiste (7) muuttuu yhdisteeksi (8) helposti, suorittamalla yhdisteelle (8) S-alempi alkylointi (kuten metylointi) tavanomaisen prosessin mukaan, ja antamalla saadun S-alkylaatin reagoida NH_3 :n kanssa joko normaallissa paineessa tai suljetussa putkessa kuumentuen.

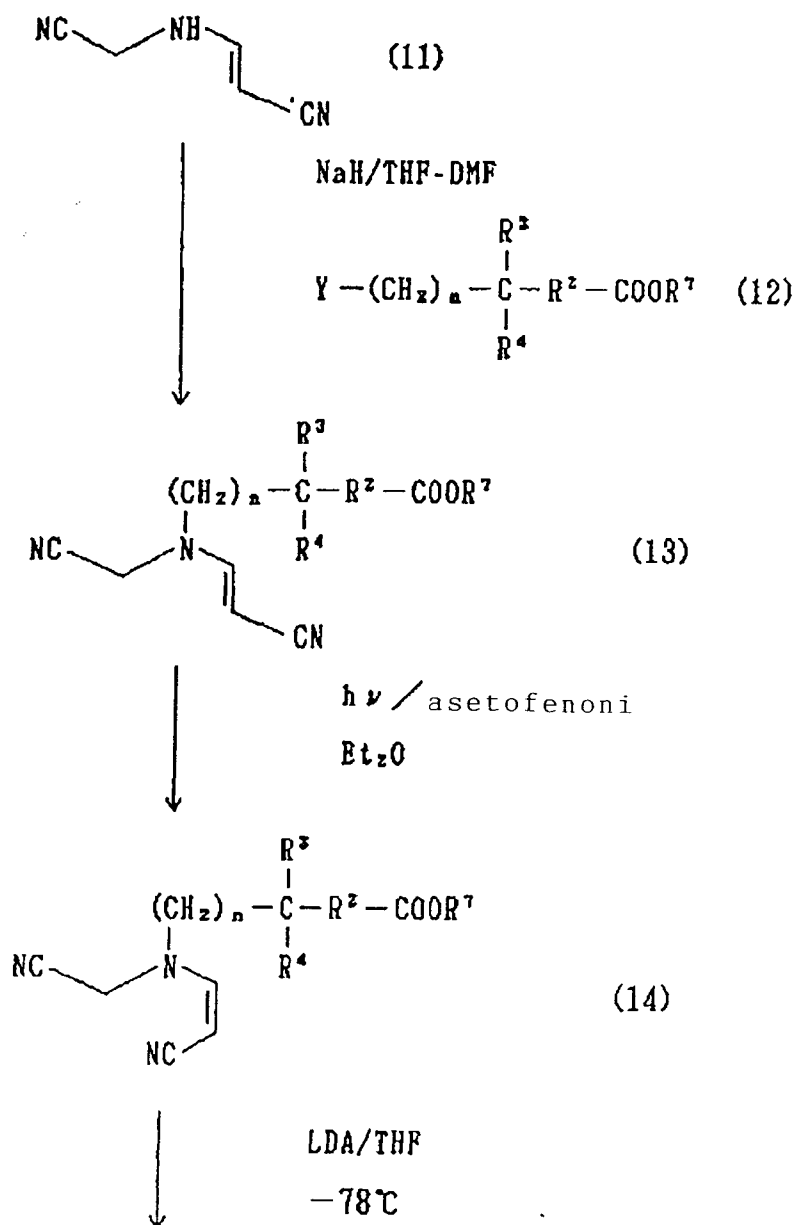
Kun kohdeyhdiste on 2-amino-4-hydroksipyrimidiiniyhdiste, joka vastaa kaavan (6) yhdistettä, jossa R^1 on hydroksyyli-ryhmä, se

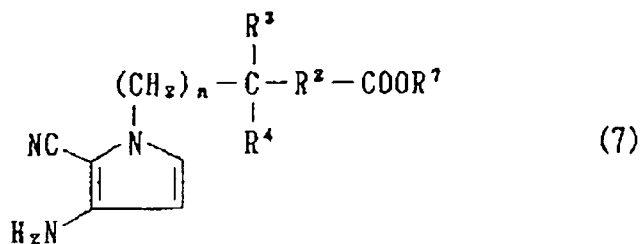
voidaan valmistaa antamalla yhdisteen (9) reagoida N-asyyli-iso-tiosyanaatin (AcylNCS) kanssa liuottimessa joko huoneenlämmössä tai jäähdyttäen, jolloin yhdiste (9) muuttuu yhdisteeksi (10), suorittamalla yhdisteelle (10) S-alempi alkylointi ja käsittelemällä saatu alkylaatti NH_3 :lla kuumentaen, jolloin alkylaatti muuttuu kohdeyhdisteeksi renkaan sulkeutuessa.

Yhdiste (7), jota käytetään menetelmässä (2), voidaan valmistaa seuraavalla menetelmällä 3, joka on esitetty reaktiokaaviossa 9:

Reaktiokaavio 9:

Menetelmä 3





jossa R^2 , R^3 , R^4 , R^7 ja n ovat kuten reaktiokaavion 7 yhteydessä määriteltiin; ja Y on halogeeniatomi.

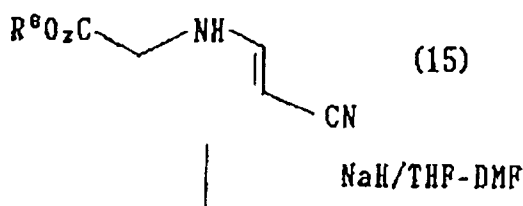
Yhdiste (11) voidaan valmistaa antamalla 3-dimetyyliaminoakrylonitriiliin reagoida aminoasetonitriiliin kanssa.

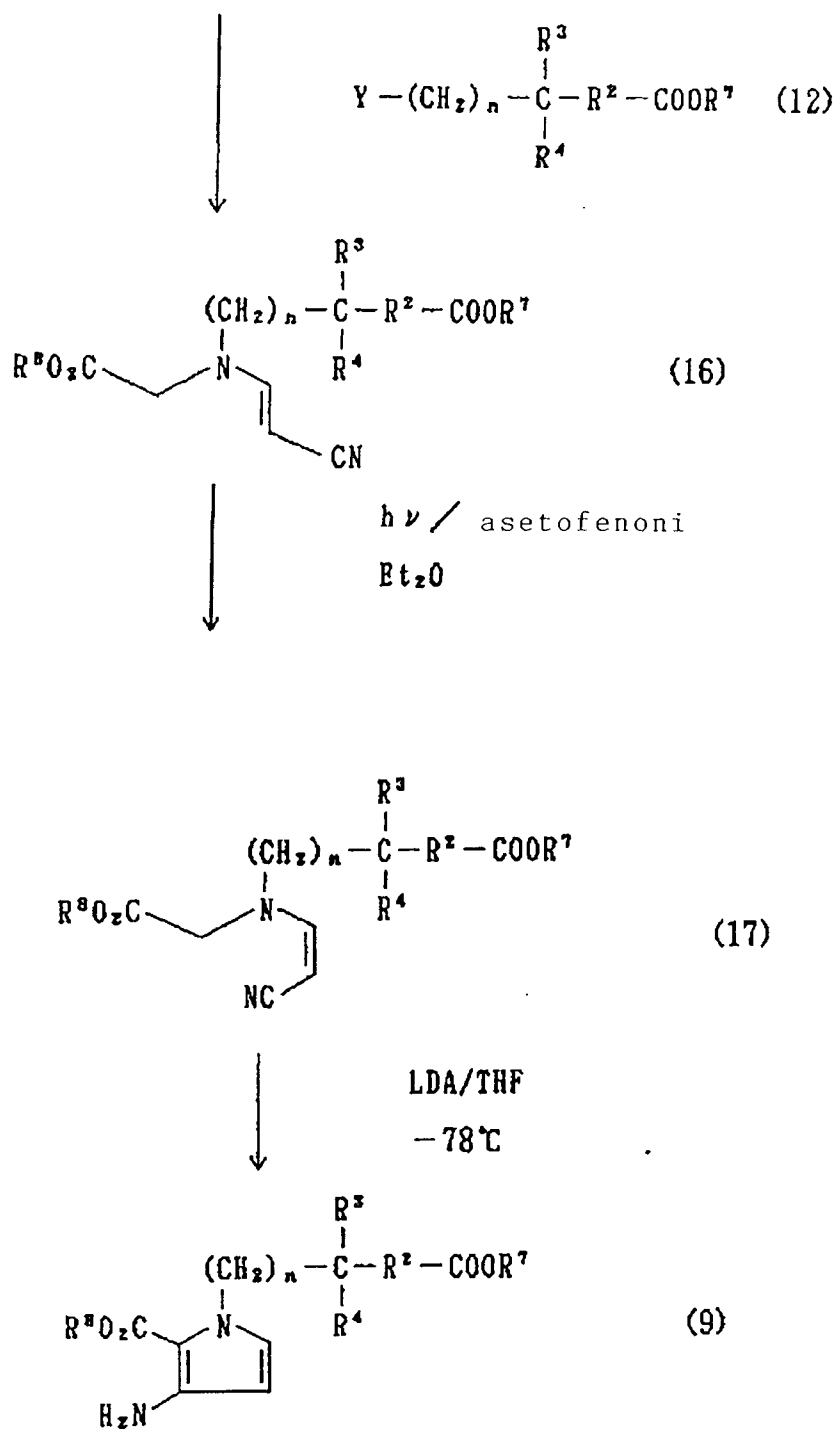
Yhdiste (11) voidaan muuttaa yhdisteeksi (13) antamalla sen reagoida yhdisteen (12) kanssa emäksen [esimerkiksi alkalimetalli-halogenidin tai orgaanisen emäksen, kuten DBU:n (1,8-diatsabisyklo[5.4.0]undek-7-eeni), DBN:n (1,5-diadabisyklo[4.3.0]non-5-eeni) tai DMAP:n (4-dimetyyliaminopyridiini)] kanssa huoneenlämmössä tai kuumentaen. Yhdiste (13) voidaan edelleen muuttaa yhdisteeksi (14) säteilyttämällä sitä ultraviolettivalolla valoherkistimen (kuten metyyliinaftyyliketoni tai asetofenoni) läsnäollessa sopivassa liuottimessa sen isomeroimiseksi. Yhdiste (14) voidaan helposti muuttaa yhdisteeksi (7) protonia erottavan reagenssin, kuten natriumalkoksidin, LDA:n (litiumdi-isopropyyliamidi) tai litiumheksametyleenidisilatsaanin läsnäollessa, jolloin rengas sulkeutuu.

Yhdiste (9), jota käytetään menetelmässä 2 raaka-aineena kaavan (6) mukaisen yhdisteen valmistukseen, jossa R^1 on hydroksyyliiryhmä, voidaan valmistaa esim. seuraavalla menetelmällä 4, joka on esitetty reaktiokaaviossa 10:

Reaktiokaavio 10:

Menetelmä 4





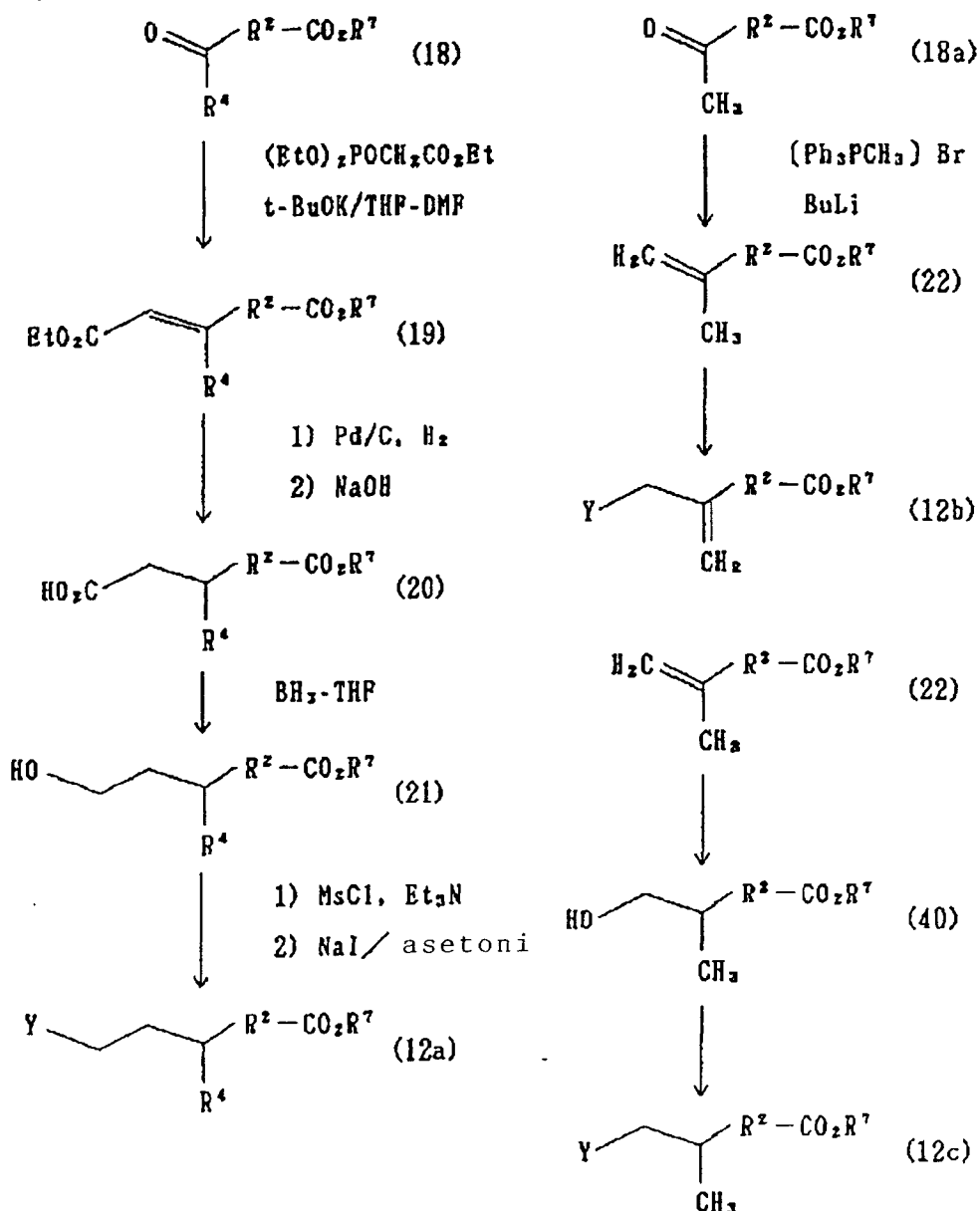
jossa R^2 , R^3 , R^4 , R^7 , R^8 , n ja Y ovat kukin kuten reaktiokaavioiden 7 ja 9 yhteydessä on määriteltä.

Yhdiste (15) voidaan valmistaa antamalla 3-dimetyyliaminoakrylonitriilin reagoida aminoetikkahapon kanssa. Yhdiste (15) voidaan muuttaa yhdisteeksi (9) yhdisteiden (16) ja (17) avulla samalla tavalla kuin menetelmässä 3 tehtiin.

Yhdisteiden (12) joukossa, joita käytetään muuna raaka-aineena yhdisteiden (7) ja (9) valmistukseen, yhdiste (12a), jota esittää kaava (12), jossa R^3 on vetyatomi ja n on 2, voidaan valmistaa seuraavalla menetelmällä 5, joka on esitetty reaktiokaaviossa 11:

Reaktiokaavio 11:

Menetelmä 5



jossa R^2 , R^4 , R^7 ja Y ovat kukin kuten reaktiokaavioiden 7 ja 9 yhteydessä määriteltiin.

Yhdiste (19) voidaan valmistaa tiputtamalla trialkyylifosfonoasettaattia (kuten trimetyylifosfonoasettaatti tai trietyylifosfonoasettaatti) orgaaniseen liuottimeen (aproottinen liuotin, kuten dimetyyliformamidi, eetteri, tetrahydrofuraani tai näiden seos), joka sisältää emästä (kuten t-butoksikalium/tetrahydrofuraani, natriumhydridi tai DBN), lisäämällä asteittain yhdiste (18), jossa on suojattu karboksyyli-ryhmä [kuten t-butoksikarbonyylisubstituoitu bentsaldehydi, t-butoksikarbonyylisubstituoitu tienyyli- aldehydi ja t-butoksikarbonyylisubstituoitu furanyyli- aldehydi, jotka vastaavat kaavan (18) mukaisia yhdisteitä, jossa R^4 on vetyatomi, ja joiden joukossa kahdella viimeisellä yhdisteellä saattaa molemmilla olla substituentti missä tahansa asemista 2, 3, 4 ja 5, ja alkyylit-butoksikarbonyylifenyyliketoni, alkyylit-butoksikarbonyylitienyyliketoni, alkyylit-butoksikarbonyylifuranyylifenyyliketoni ja propargyyli- t-butoksikarbonyylifenyyliketoni, jotka vastaavat kaavan (18) yhdisteitä, joissa R^4 on hiilivetyryhmä], saatuun seokseen ja antamalla saadun seoksen reagoida huoneenlämmössä tai kuumentuen. Näin saatu yhdiste (19) pelkistetään katalyyttisesti normaalissa tai korotetussa paineessa vastaavaksi tyydyttyneeksi esteriksi, joka edelleen muutetaan yhdisteeksi (20), jolla on sekä karboksyyli-ryhmä että suojattu karboksyyli-ryhmä (t.s. esteriryhmä) [esimerkiksi ω -(4-(t-butoksikarbonyylifenyyli)alkaanihappo, ω -(5-(t-butoksikarbonyylitien-2-yyli)alkaanihappo tai ω -(5-(t-butoksikarbonyylifuran-2-yyli)alkaanihappo, joissa alkaanihappo-osa voi olla joko suoraketjuinen tai haarautunut], emäksisellä hydrolyysillä. Sitteen yhdiste (20) muutetaan vastaavaksi yhdisteeksi (21) pelkistämällä karboksyyli-ryhmä. Pelkistyksessä käytettäviä pelkistimiä ovat esimerkiksi boraani ja boraanianalogit (kuten boraanidimetyylisulfidi, boraanitetrahydrofuraani ja 9-borasyklo[3.3.1]nonaani), kun taas käytettäviä liuottimia ovat tetrahydrofuraani ja eetteri. Yhdiste (21) sulfonoidaan (esim. mesyloidaan) emäksen läsnäollessa, ja saatu sulfonaattiesteri halogenoidaan edelleen alkalihalogenidilla (aproottisessa liuottimessa kuumentuen), jolloin saadaan yhdiste, jota esittää kaava (12a), jossa Y on kloori, bromi tai jodi [esimerkiksi ω -(4-(t-butoksikarbonyl-

lifenyylipropyylihalogenidi, ω -(5-(t-butoksykarbonyylitiennyli)propyylihalogenidi tai ω -(5-(t-butoksykarbonyylifuranyyli)-propyylihalogenidi].

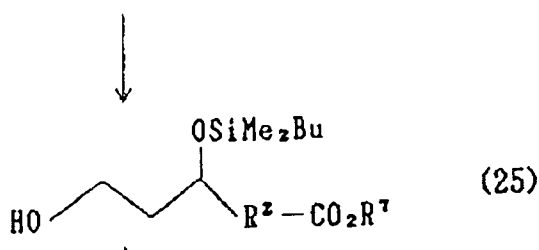
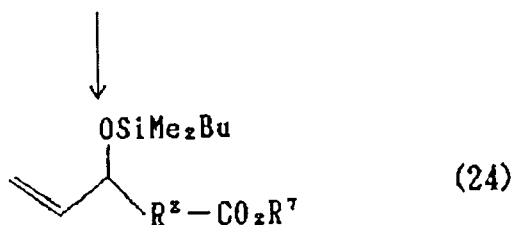
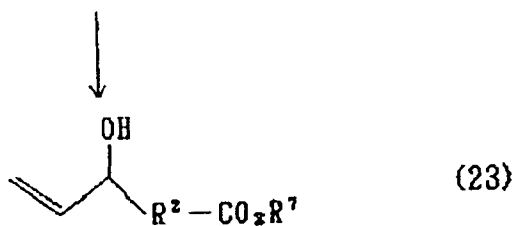
Edelleen, kaaavan (18) mukainen yhdiste, jossa R^4 on metyyliiryhmä, t.s. yhdiste (18a) voidaan muuttaa isopropenyylihalogenidiyhdisteeksi (12b) suorittamalla yhdisteelle (18a) Wittig-reaktio metyyli-trifenyyli-fosfoniumbromidilla, jolloin saadaan isopropenyliyhdiste (22) ja halogenoimalla yhdiste (22) NBS:llä tai NCS:llä.

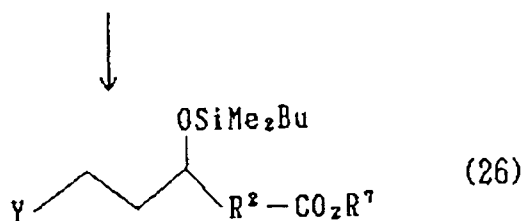
Yhdiste (22) voidaan edelleen muuttaa ω -halogeenialkyyliyhdisteeksi (12c) antamalla yhdisteen (22) reagoida boorihydridiyhdisteen, kuten 9-borabisyklo[3.3.1]nonaanin, boraanin, disykloheksyyliboraanin, disiamyyliboraanin tai teksyyliboraanin kanssa hydroboraation suorittamiseksi, käsittelemällä tuote vetyperoksidin emäksisellä liuoksella, jolloin syntyy primäärinen alkoholi (40), ja käsittelemällä alkoholi (40) samalla tavalla kuin tehtiin muutettaessa (21) (12a):ksi.

Kaavan (26) mukainen yhdiste valmistetaan menetelmällä 6, joka on esitetty reaktiokaaviossa 12.

Reaktiokaavio 12:

Menetelmä 6





jossa R^2 , R^7 ja Y ovat kukin samoja kuin reaktiokaaviossa 7 ja 9 on määritelty.

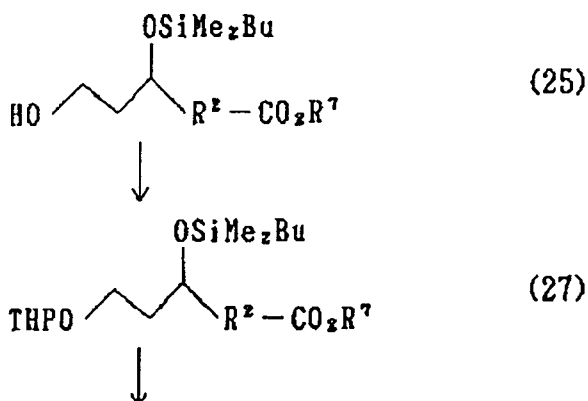
Yhdisteen (18), jossa R^4 on vetyatomi, t.s. yhdisteen (18b), kuten t-butoksikarbonyyllibentsaldehydin, t-butoksikarbonyyllifuranaldehydin tai t-butoksikarbonyyllitiofenaldehydin, annetaan reagoida vinyylimagnesiumhalogenidin kanssa, jolloin saadaan allyylialkoholi (23), ja tämä alkoholi (23) suojataan esim. silylieetterillä, ja suoritetaan sille sen jälkeen hydroboraatio, jolloin saadaan primäärinen alkoholi (25), joka voidaan muuttaa halogenidiksi (26) samalla tavalla kuin edellä kuvattiin.

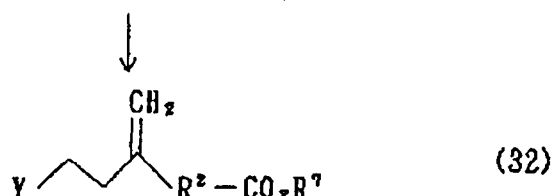
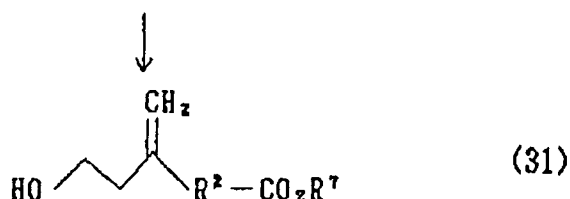
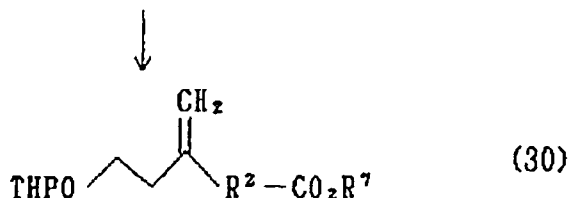
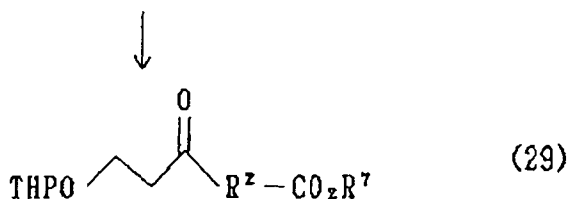
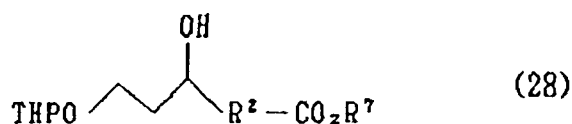
Yhdiste, joka valmistetaan yhdisteen (11) reaktiolla tämän halogenidin (26) kanssa vastaa kaavan (13) esittämää yhdistettä, jossa sekundäärinen hydroksyyli-ryhmä on sitoutunut γ -hiiliatomiin typpi-atomin suhteen, jolloin muodostuu tertiäärinen amiini. Tämä hydroksyyli-ryhmä voidaan pelkistää vetyatomiksi tunnetulla menetelmällä, jolloin muodostuu kaavan (13) mukainen yhdiste, jossa R^3 ja R^4 ovat vetyatomeita ja n on 2. Edelleen hydroksyyli-ryhmä voidaan myös muuttaa eksometyleeniryhmäksi hapettamalla hydroksyyli-ryhmä karbonyyli-ryhmäksi ja suorittamalla karbonyyli-ryhmälle Wittig-reaktio.

Kaavan (32) mukainen yhdiste valmistetaan menetelmällä 7, joka on esitetty reaktiokaaviossa 13.

Reaktiokaavio 13:

Menetelmä 7





jossa R^2 , R^7 ja Y ovat kukin kuten kaavioiden 7 ja 9 yhteydessä on esitetty.

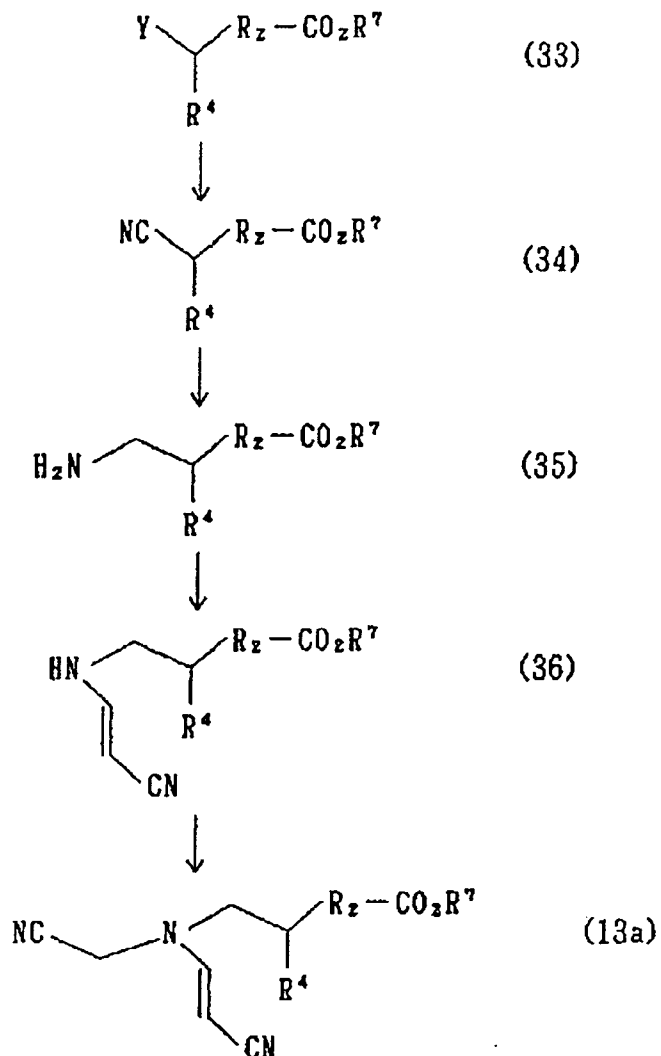
Primäärinen alkoholi (25) voidaan muuttaa ketoniksi (29) antamalla alkoholin (25) reagoida 2,3-dihydrofuraanin tai 3,4-dihydro-2H-pyraanin kanssa, jolloin primäärinen hydroksyyli-ryhmä suojataan tetrahydrofuran-2-yyli- tai tetrahydropyran-2-yyli-ryhmällä, annetaan saadun suojatun alkoholin reagoida tetrabutyyliammoniumbromidin kanssa sekundäärisen alkoholin suojauksen poistamiseksi ja suorittamalla sekundääriselle alkoholille Swernin hapetus. Tämä ketoni (29) voidaan edelleen muuttaa yhdisteeksi (32) suorittamalla ketonille (29) Wittig-reaktio ($\text{Ph}_3\text{P}^+\text{MeBr}^-$:lla, BuLi :lla ja THF:llä), jolloin se muuttuu eksometyleeniyhdisteeksi (30), poistamalla suojaus yhdisteen (30) primäärisestä alkoholiryhmästä ja käsittelemällä saatu alkoholi (31) samalla tavalla kuin edellä on kuvattu.

Toinen menetelmä kaavan (13) mukaisen yhdisteen valmistamiseksi, jossa R^3 on vetyatomi ja n on 1, ja johon yhdisteeseen viitataan

"yhdisteenä (13a)", on kuvattu seuraavassa menetelmässä 8, joka on esitetty reaktiokaaviossa 14:

Reaktiokaavio 14:

Menetelmä 8



jossa R^2 , R^4 , R^7 ja Y ovat kukin kuten reaktiokaavioiden 7 ja 9 yhteydessä on määritelty.

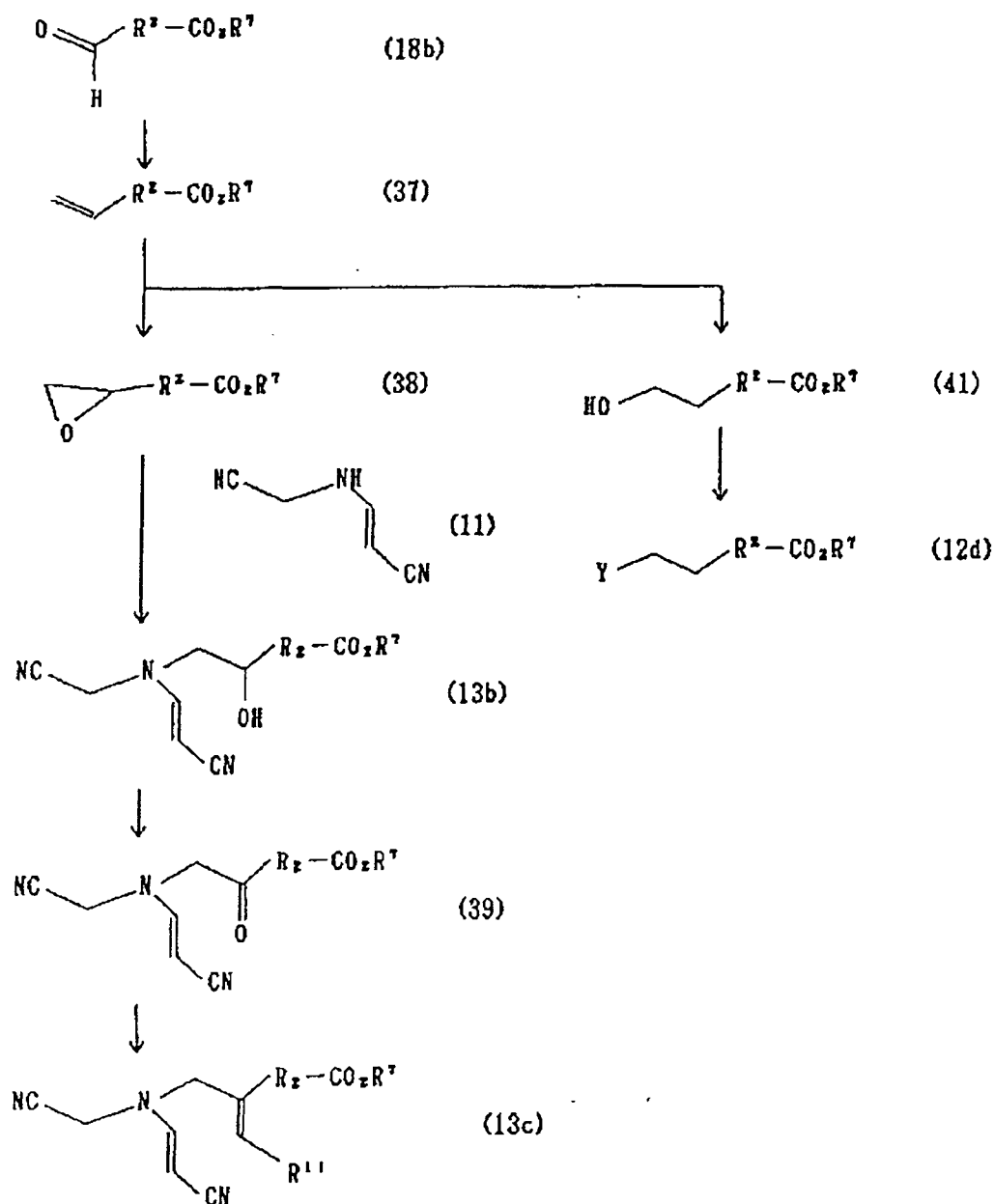
Yhdiste (36) voidaan valmistaa syanoimalla yhdiste (33), jossa on halogeenialkyyli-ryhmä, alempi alkyyli-ryhmä ja suojattu karboksyyli-ryhmä (KCN :llä DMSO :ssa), pelkistämällä saatu nitrili (34) primääriseksi amiiniksi (35) (BH_3 :lla THF :ssä), ja suorittamalla amiinille (35) korvausreaktio dimetyyliaminoakrylonitrilillä (AcONa :n läsnäollessa tai ilman sitä alkoholiliuottimes-

sa). Yhdiste (36) voidaan muuttaa yhdisteeksi (13a) syanometyloinnilla. Yhdiste (33) voidaan valmistaa bromaamalla vastaava alkylaatti NBS:llä tai halogenoimalla vastaava metylolisubstituoitu johdannainen. Yhdisteen (36) syanometylointi voidaan suorittaa antamalla sen reagoida alkalisyamidin ja paraformaldehydin kanssa etikkahapossa.

Kolmas menetelmä kaavan (13) mukaisen yhdisteen valmistamiseksi, jossa R^3 ja R^4 ovat yhdistyneet muodostaen eksometyleeniryhmän ja n on 1, ja johon viitataan "yhdisteenä (13c)", on kuvattu seuraavassa menetelmässä 9, joka esitetään reaktiokaaviossa 15:

Reaktiokaavio 15:

Menetelmä 9



jossa R^2 ja R^7 ovat kumpikin samoja kuin on määritelty reaktiokaavioiden 7 ja 9 yhteydessä; ja R^{11} esittää vetyatomia tai alempaa alkyyliryhmää.

Tälle menetelmälle on luonteenomaista se, että käytetään epoksiyhdistettä (38) alkyylihalogenidin (12) sijasta. Kaavan (18b) mukaisen yhdisteen (jossa R^2 ja R^7 ovat kuten edellä määriteltiin) karbonyyliryhmä voidaan muuttaa eksometyleeniryhmäksi Wittig-reaktiolla; ja eksometyleeniryhmä voidaan muuttaa hydroksyyli-ryhmäksi hydroboraatiolla kuten edellä kuvattiin; ja saatu yhdiste voidaan edelleen muuttaa halogenidiksi (12d). Tarkemmin, eksometyleeniyhdiste (37) voidaan valmistaa Wittig-reaktiolla lisäämällä yhdiste (18b) jäähdyttäen liuokseen, joka on valmistettu lisäämällä butyyllilitiumia suspensioon, jossa on metyyli-trifenyyli-fosfoniumbromidia tetrahydrofuraanissa. Näin valmistettu eksometyleeniyhdiste (37) voidaan muuttaa ω -halogeenialkyliyhdisteeksi (12d) samalla tavalla kuin edellä kuvattiin, s.o. hydroboratoimalla yhdiste (37) boorihydridiyhdisteellä, kuten boraanilla, antamalla saadun tuotteen reagoida vetyperoksidin emäksisen liuoksen kanssa, jolloin syntyy primäärinen alkoholi (41), ja käsittelemällä alkoholia (41) samalla tavalla kuin edellä kuvattiin muutettaessa yhdistettä (21) yhdisteeksi (12a). Dinitriilivälituotteella (13b), joka tässä tapauksessa muodostuu, on sekundäärinen hydroksyyli-ryhmä sitoutunut ω -hiiliatomiin typpi-atomin suhteen, jolloin muodostuu tertiäärinen amiini. Sekundäärinen hydroksyyli-ryhmä voidaan muuttaa vetyatomiksi tunnetulla menetelmällä. Välituote (13b) voidaan edelleen muuttaa yhdisteeksi (13c), jolla on alkyleenisivuketju, hapettamalla yhdiste (13b) yhdisteeksi (39) ja suorittamalla yhdisteelle (39) esim. Wittig-reaktio.

Spesifisiä esimekkejä kaavan (1) mukaisista tämän keksinnön yhdisteistä ovat:

N-[4-[3-(2,4-diaminopyrrolo[3,2-d]pyrimidin-5-yyli)propyyli]-bentsoyyli]-L-glutamaatti,
 N-[5-[3-(2,4-diaminopyrrolo[3,2-d]pyrimidin-5-yyli)propyyli]-2-tenoyyli]-L-glutamaatti,

N-[5-[3-(2,4-diaminopyrrolo[3,2-d]pyrimidin-5-yyli)propyyli]-2-furoyyli]-L-glutamaatti,
 N-[4-[3-(2-amino-4-okso-pyrrolo[3,2-d]pyrimidin-5-yyli)propyyli]-bentsoyyli]-L-glutamaatti,
 N-[5-[3-(2-amino-4-okso-pyrrolo[3,2-d]pyrimidin-5-yyli)propyyli]-2-tenoyyli]-L-glutamaatti,
 N-[5-[3-(2-amino-4-okso-pyrrolo[3,2-d]pyrimidin-5-yyli)propyyli]-2-furoyyli]-L-glutamaatti,
 N-[4-[3-(2,4-diaminopyrrolo[3,2-d]pyrimidin-5-yyli)-1-metyyli-propyyli]bentsoyyli]-L-glutamaatti,
 N-[5-[3-(2,4-diaminopyrrolo[3,2-d]pyrimidin-5-yyli)-1-metyyli-propyyli]-2-tenoyyli]-L-glutamaatti,
 N-[5-[3-(2,4-diaminopyrrolo[3,2-d]pyrimidin-5-yyli)-1-metyyli-propyyli]-2-furoyyli]-L-glutamaatti,
 N-[4-[3-(2-amino-4-okso-pyrrolo[3,2-d]pyrimidin-5-yyli)-1-metyyli-propyyli]bentsoyyli]-L-glutamaatti,
 N-[5-[3-(2-amino-4-okso-pyrrolo[3,2-d]pyrimidin-5-yyli)-1-metyyli-propyyli]-2-tenoyyli]-L-glutamaatti,
 N-[5-[3-(2-amino-4-okso-pyrrolo[3,2-d]pyrimidin-5-yyli)-1-metyyli-propyyli]-2-furoyyli]-L-glutamaatti,
 N-[4-[3-(2,4-diaminopyrrolo[3,2-d]pyrimidin-5-yyli)-1-metyleenipropyyli]bentsoyyli]-L-glutamaatti,
 N-[5-[3-(2,4-diaminopyrrolo[3,2-d]pyrimidin-5-yyli)-1-metyleenipropyyli]-2-tenoyyli]-L-glutamaatti,
 N-[5-[3-(2,4-diaminopyrrolo[3,2-d]pyrimidin-5-yyli)-1-metyleenipropyyli]-2-furoyyli]-L-glutamaatti,
 N-[4-[3-(2-amino-4-okso-pyrrolo[3,2-d]pyrimidin-5-yyli)-1-metyleenipropyyli]bentsoyyli]-L-glutamaatti,
 N-[5-[3-(2-amino-4-okso-pyrrolo[3,2-d]pyrimidin-5-yyli)-1-metyleenipropyyli]-2-tenoyyli]-L-glutamaatti,
 N-[5-[3-(2-amino-4-hydroksipyrrolo[3,2-d]pyrimidin-5-yyli)-1-metyleenipropyyli]-2-furoyyli]-L-glutamaatti,
 N-[4-[3-(2,4-diaminopyrrolo[3,2-d]pyrimidin-5-yyli)-1-etyyllipropyyli]bentsoyyli]-L-glutamaatti,
 N-[5-[3-(2,4-diaminopyrrolo[3,2-d]pyrimidin-5-yyli)-1-etyyllipropyyli]-2-tenoyyli]-L-glutamaatti,
 N-[5-[3-(2,4-diaminopyrrolo[3,2-d]pyrimidin-5-yyli)-1-etyyllipropyyli]-2-furoyyli]-L-glutamaatti,
 N-[4-[3-(2-amino-4-okso-pyrrolo[3,2-d]pyrimidin-5-yyli)-1-etyyllipropyyli]bentsoyyli]-L-glutamaatti,

N-[5-[3-(2-amino-4-okso-4,5-dihydro-1H-pyrimidin-5-yl)-1-ethynyl-
 propyl]-2-tenoyl]-L-glutamate,
 N-[5-[3-(2-amino-4-okso-4,5-dihydro-1H-pyrimidin-5-yl)-1-ethynyl-
 propyl]-2-furyl]-L-glutamate,
 N-[4-[2-(2,4-diaminopyrrolo[3,2-d]pyrimidin-5-yl)ethynyl]-benzoyl]-
 L-glutamate,
 N-[5-[2-(2,4-diaminopyrrolo[3,2-d]pyrimidin-5-yl)ethynyl]-2-
 tenoyl]-L-glutamate,
 N-[5-[2-(2,4-diaminopyrrolo[3,2-d]pyrimidin-5-yl)ethynyl]-2-
 furyl]-L-glutamate,
 N-[4-[2-(2-amino-4-okso-4,5-dihydro-1H-pyrimidin-5-yl)ethynyl]-
 benzoyl]-L-glutamate,
 N-[5-[2-(2-amino-4-okso-4,5-dihydro-1H-pyrimidin-5-yl)ethynyl]-2-
 tenoyl]-L-glutamate,
 N-[5-[2-(2-amino-4-okso-4,5-dihydro-1H-pyrimidin-5-yl)ethynyl]-2-
 furyl]-L-glutamate,
 N-[4-[2-(2,4-diaminopyrrolo[3,2-d]pyrimidin-5-yl)-1-ethynyl-
 ethynyl]benzoyl]-L-glutamate,
 N-[5-[2-(2,4-diaminopyrrolo[3,2-d]pyrimidin-5-yl)-1-ethynyl-
 ethynyl]-2-tenoyl]-L-glutamate,
 N-[5-[2-(2,4-diaminopyrrolo[3,2-d]pyrimidin-5-yl)-1-ethynyl-
 ethynyl]-2-furyl]-L-glutamate,
 N-[4-[2-(2-amino-4-okso-4,5-dihydro-1H-pyrimidin-5-yl)-1-ethynyl-
 ethynyl]benzoyl]-L-glutamate,
 N-[5-[2-(2-amino-4-okso-4,5-dihydro-1H-pyrimidin-5-yl)-1-ethynyl-
 ethynyl]-2-tenoyl]-L-glutamate,
 N-[5-[2-(2-amino-4-okso-4,5-dihydro-1H-pyrimidin-5-yl)-1-ethynyl-
 ethynyl]-2-furyl]-L-glutamate,
 N-[4-[2-(2-amino-4-okso-4,5-dihydro-1H-pyrimidin-5-yl)-1-methynyl-
 ethynyl]benzoyl]-L-glutamate,
 N-[5-[2-(2,4-diaminopyrrolo[3,2-d]pyrimidin-5-yl)-1-methynyl-
 ethynyl]-2-tenoyl]-L-glutamate,
 N-[5-[2-(2,4-diaminopyrrolo[3,2-d]pyrimidin-5-yl)-1-methynyl-
 ethynyl]-2-furyl]-L-glutamate,
 N-[4-[2-(2-amino-4-okso-4,5-dihydro-1H-pyrimidin-5-yl)-1-methynyl-
 ethynyl]benzoyl]-L-glutamate,
 N-[5-[2-(2-amino-4-okso-4,5-dihydro-1H-pyrimidin-5-yl)-1-methynyl-
 ethynyl]-2-tenoyl]-L-glutamate
 N-[5-[2-(2-amino-4-okso-4,5-dihydro-1H-pyrimidin-5-yl)-1-methynyl-
 ethynyl]-2-furyl]-L-glutamate

Nc1cc2c(c1)nc3c2cnc3C4=CC=CC=C4
Nc1cc2c(c1)nc3c2cnc3C4=CC=CC=C4
Nc1cc2c(c1)nc3c2cnc3C4=CC=CC=C4
Nc1cc2c(c1)nc3c2cnc3C4=CC=CC=C4
Nc1cc2c(c1)nc3c2cnc3C4=CC=CC=C4
Nc1cc2c(c1)nc3c2cnc3C4=CC=CC=C4
 ja
Nc1cc2c(c1)nc3c2cnc3C4=CC=CC=C4

Seuraavassa kuvataan farmakologisten kokeiden esimerkkejä tarkoituksena valaista tämän keksinnön vaikutuksia.

Kokeellinen esimerkki 1: Inhibiittorivaikutus dihydrofolaatti-reduktaasia (DHFR) vastaan

Mittaus suoritettiin periaatteessa D.K. Misra et al.:n menetelmän mukaan [ks. Nature 189, 39-42 (1961)].

DHFR valmistettiin hiiren leukemiasolusta P388 J.M. Whiteley et al.:n menetelmän mukaan [ks. Arch. Biochem. Biophys., 150, 15-22 (1972)].

Puhdistetun DHFR:n liuos lisättiin liuokseen, jossa oli kaliumfosfaattipuskuriliuosta (pH: 7,5, 75 mM), merkaptetaanolia (7,5 mM) ja NADPH:ta (0,25 mM) siten, että kokonaismääräksi tuli 0,57 ml. Kutakin tämän keksinnön mukaisen yhdisteen sarjalaimennusta lisättiin edellä valmistettuun seokseen 0,015 ml. Näin valmistettuja seoksia kuumennettiin ensin 37°C:ssa 5 minuuttia, ja sen jälkeen lisättiin 0,015 ml 25 µM dihydrofoolihappoliuosta. Saatuja seoksia pidettiin 37°C:ssa 5 minuuttia reaktion suorittamiseksi. Kustakin saadusta seoksesta tutkittiin absorbanssin lasku 339 nm:ssä minuutissa. Muodostunut tetrahydrofoolihapon määrä määritettiin laskun perusteella ja verrattiin kontrolliliuoksen vastaavaan arvoon (liuos, joka ei sisältänyt yhtään tämän keksinnön yhdistettä), jolloin saatiin laskettua 50% DHFR-inhibiit-

torikonsentraatio (IC_{50}). Tulokset on annettu taulukoissa 1-A ja 1-B.

Taulukko 1-A

Yhdiste	$IC_{50} \times 10^8 M$
Es. 2	9.7
Es. 4	9.0
Es. 6	100
Es. 9	3.0

Taulukko 1-B

Yhdiste	DHFR- inhibiitt.aktiivisuus $IC_{50} \times 10^9 M$
Es. 103	72
Es. 105	4.0
Es. 108	7.6

Kokeellinen esimerkki 2: Inhibiittorivaikutus onkosyytin uudiskasvua vastaan

Hiiren leukemiasolua P388, hiiren paksunsuolensyöpäsolua Colon 38, ihmisen nenänielussyöpäsolua KB ja ihmisen keuhkosyöpäsolua A549 käytettiin onkosyytteinä. Ylläolevien syöpäsolujen suspensiota, joka oli valmistettu RPMI-1640 kasvualustaan (10% naudan sikiövasikan seerumia), pipetoitiin kutakin 96-koloiselle mikrolevylle ennaltamääritetty määrä. Mikrolevy sijoitettiin hiilidioksidi-inkubaattoriin, joka sisälsi 5% CO_2 ja inkuboitiin 37°C:ssa yksi päivä. Tämän keksinnön mukaisen yhdisteen DMSO-liuos laimennettiin kasvualustalla, jolloin saatiin yhdisteen sarjalaimennukset. Näitä laimennuksia lisättiin yllämainittuihin koloihin ennalta määritetty määrä. Saatua levyä viljeltiin 37°C:ssa 3 päivää. Elinkelpoisten solujen lukumäärä määritettiin MTT-menetelmällä määrittämällä 50% solujen uudiskasvua inhiboiva konsentraatio (IC_{50}). Elinkykyisten solujen lukumäärä määritettiin M.C. Alley et al.:n menetelmän mukaan [ks. Cancer Research, 48, 589-601 (1988)]. Tulokset on annettu taulukoissa 2-A ja 2-B.

MTX tutkittiin samoin myös kontrolloiyhdisteestä.

Taulukko 2-A

Yhdiste	MTX	Es. 2	Es. 4	Es. 6	Es. 9
P388	1.6	1.2	1.6	1.2	1.7
A549	8	1.9	6.3	94	10
KB	2	0.98	3.1	3.0	3.2
Colon 38	6	4.0	12.9	34	3.9

($IC_{50} \times 10^8$ M)

Taulukko 2-B

Yhdiste	Lisäkasvua inhiboiva aktiivisuus $IC_{50} \times 10^9$ M			
	MTX	Es. 103	Es. 105	Es. 108
P388	22	7.7	1.8	2.7
A549	88	9.8	2.4	9.3
LX-1	—	—	0.67	—
KB	11	3.8	0.92	1.6
Colon 38	28	8.9	0.87	4.1

Kokeellinen esimerkki 3: Koe aktiivisuudesta hiireen siirrettyä kokeellista kasvainta vastaan

Hiiren P388 leukemia

P388-solut (1×10^6) siirrostettiin 7 viikon ikäisen naaraspuolisen CDF1-hiiren vatsaonteloon ja koelääkettä annettiin hiirelle kerran päivässä neljän päivän ajan seuraavasta päivästä alkaen.

Kutakin koelääkettä annettiin vatsaontelon sisään liuotettuna tai suspendoituna 4% $NaHCO_3$ -liuokseen fysiologisessa keittosuolaliuoksessa, kun taas vertailuryhmälle annettiin vain 4% $NaHCO_3$:a fysiologisessa keittosuolaliuoksessa. Kukin vertailuryhmä käsitti kymmenen hiirtä, kun taas lääkityissä ryhmissä oli kuusi

hiirtä. Kasvaintenvastainen aktiivisuus arvioitiin T/C-arvon perusteella, joka laskettiin seuraavalla kaavalla:

$$\text{T/C (\%)} = \frac{\text{lääkittyjen hiirten keskimääräinen eloonjäämisaika (päiviä)} \times 100}{\text{verrokkihiirten keskimääräinen eloonjäämisaika (päiviä)}}$$

Mittaus suoritettiin R.I. Geran et al.:n menetelmän mukaan (katso Cancer Chemotherapy Reports (Part 3), 31 (1972)). MTX tutkittiin samoin myös vertailuyhdisteistä. Tulokset on annettu taulukoissa 3-A ja 3-B.

Taulukko 3-A

Yhdiste	Annos (mg/kg)	MST	T/C (%)
Es. 2	3.13	13.3 ± 0.47	148
	6.25	13.5 ± 0.50	150
	12.5	14.0 ± 0.71	156
	25.0	14.0 ± 0.71	156
	50.0	14.8 ± 0.83	164
	100.0	14.8 ± 0.83	164
	200.0	16.0 ± 0.82	178
Es. 4	12.5	13.5 ± 0.87	135
	50.0	18.5 ± 1.12	185
Es. 9	0.78	16.3 ± 1.02	181
	3.13	14.8 ± 0.83	164
	12.5	14.0 ± 0.71	156
	50.0	15.0 ± 0.71	167
MTX	0.78	12.5 ± 1.12	139
	1.56	13.8 ± 0.83	153
	3.13	15.5 ± 0.50	172
	6.25	15.5 ± 1.20	172
	12.5	9.3 ± 2.9	103

Taulukko 3-B

Yhdiste	Annos (mg/kg)	T/C (%)
Es. 103	0.78	129
	3.13	135
	12.5	147
	50	148
Es. 105	0.05	126
	0.20	151
	0.78	176
	3.13	151
Es. 108	0.20	133
	0.78	150
	3.13	170
	12.5	143
MTX	0.78	121
	1.56	137
	3.13	151
	6.25	162
	12.5	162

Ylläolevista kokeellisten esimerkkien tuloksista voidaan ymmärtää, että tämän keksinnön yhdisteellä on inhibiittorivaikutus dihydrofolaattireduktaasia (DHFR) vastaan, jolloin se huomattavasti inhiboi hiiren leukemiasolun P388, hiiren paksunsuolen-syöpäsolun Colon 38, ihmisen ei-pienisoluisen keuhkosyöpäsolun A549 ja ihmisen epidermoksen karsinoomasolun KB uudiskasvua.

Lisäksi voidaan myös ymmärtää, että tämän keksinnön yhdisteellä on elämää pidentävä vaikutus tai terapeutti-vaikutus inhiboi- taessa kasvainkudosten uudiskasvua hiiressä, johon on siirretty leukemiasoluja tai tietyn kiinteän kasvaimen soluja, niin että tämän keksinnön yhdisteen odotetaan olevan tehokkaasti hyödyn- nettävissä hoidettaessa ihmisen kasvaimia tai niiden hoitotera-

piassa. Spesifisesti voidaan tämän keksinnön yhdistettä käyttää joko yksinään tai yhdessä jonkun toisen kasvaintenvastaisen aineen kanssa erilaisten kasvainten hoidossa tai hoitoterapiassa, joiden kasvainten hoito on suoritettu MTX:llä, esimerkiksi suonikalvosyöpä, leukemia, naisen rintarauhassyöpä, pään tai kaulan alueen ihosyöpä, suomusoluinen tai pienisoluinen keuhkosyöpä tai erilaiset imukudossyövät.

Eräitä tämän keksinnön mukaisen yhdisteen ominaisuuksia ovat, että se on vähemmän myrkyllinen kuin MTX, sillä on huomattava vaikutus lääkkeenä kasvaintenvastaista aktiivisuutta tutkivassa kokeessa, ja että sen tehokkaan annoksen alue on laaja. Lisäksi tämän keksinnön yhdiste on yleensä myös vähemmän myrkyllinen kuin edellä mainittu pyrrolo[3,2-d]pyrimidiiniyhdiste, jonka on raportoinut Miwa et al. Minimaalinen tehokas annos tämän keksinnön yhdistettä MTX:lle herkkää kasvainta vastaan on samaa suuruusluokkaa kuin MTX:n vaikutus. Maksimaalisen vaikuttavan annoksen suhde minimaaliseen vaikuttavaan annokseen käytettäessä tämän keksinnön yhdistettä kasvainta kantavaan hiirteen (CDF1) on kuitenkin suurempi kuin käytettäessä siihen MTX:ää. Tarkkaan ottaen suhteet esimerkkien 2 ja 9 yhdisteillä olivat molemmat useita kymmeniä (noin 60), kun se MTX:llä on vähän alle 10.

Kun tämän keksinnön yhdisteitä käytetään lääkkeinä, niitä voidaan kutakin antaa oraalisesti tai parenteraalisesti joko sellaisenaan tai farmakologisesti sopivana karboksyylihapposuolana tai happoadditiosuolana. Annos vaihtelee riippuen oireista; potilaan painosta, iästä, sukupuolesta ja herkkyydestä; antotavasta (reitistä) ja väliajoista (aikataulu); aktiivisen aineen lajista; valmisteen lajista ja ominaisuuksista ja niin edelleen, eikä ole erityisesti rajoitettu. Yleensä annos kohdetta kohti (60 kg, 1,62 m²/mies) päivässä on 1-2000 mg, edullisesti 10-1000 mg tai 1-300 mg, erityisen edullisesti 10-150 mg, joka voidaan antaa kerran päivässä tai jatkuvasti tai jaksoissa 1-3 kertaa viikossa.

Valmiste oraalisesti annettavaksi tämän keksinnön mukaisesti valmistetaan lisäämällä täyteainetta, ja tarpeen vaatiessa sideainetta, hajotusainetta, liukastusainetta, väri- ja/tai maunkorjausainetta vaikuttavaan aineosaan ja formuloimalla saatu seos

tabletiksi, poskeen pantavaksi valmisteeeksi, lääkenapiksi, rakeiksi, jauheeksi, kapseleiksi, suspensioksi tai siirapiksi. On mukavaa, että vaikuttavan aineosan suhde täyteaineeseen (%) kussakin antoyksikössä on alueella noin 0,5-50 paino-% ja kun suhde on tällä alueella, saavutetaan edullinen annos.

Esimerkkejä täyteaineesta ovat laktoosi, maissitärkkelys, sakkaroosi, glukoosi, sorbitoli, kiteinen selluloosa ja piidioksidi; esimerkkejä sideaineesta ovat polyvinyylialkoholi, polyvinyylietteri, etyyliiselluloosa, metyyliiselluloosa, akaasia, tragakanti, gelatiini, shellakka, hydroksipropyliiselluloosa, hydroksipropyylimetyyliiselluloosa, kalsiumsitraatti, dekstriini ja pektiini; esimerkkejä liukastusaineista ovat magnesiumstearaatti, talkki, polyetyleeniglykoli, piidioksidi ja kovetetut kasviöljyt; esimerkkejä väriaineesta ovat farmaseuttisiksi lisäaineiksi määräysten mukaan sopivat; ja esimerkkejä maunkorjausaineesta ovat kaakaojauhe, minttuhyrtti, aromaattinen jauhe, minttuöljy, borneoli ja jauhettu kanelinkuori. Luonnollisesti tabletti ja rakeet voivat sopivasti olla päällystettyjä sokerilla, gelatiinilla tai vastaavalla, jos halutaan.

Valmisteita parenteraalisesti annettaviksi ovat injektio, dispersio ja emulsio. Tämän keksinnön mukainen injektio on valmistettu lisäämällä pH-säätäjää, puskurointiainetta, suspendointiainetta, liuotusainetta, stabilointiainetta, toonisuutta säätelevää ainetta ja/tai säilytysainetta vaikuttavaan aineosaan tarpeen mukaan, ja formuloimalla seos injektiksi suonen sisään, ihon alle tai lihaksen sisään annettavaksi tavanomaisella menetelmällä.

Injektio käsittää steriilin vesipitoisen liuoksen ja dispersion ja steriilin jauheen injektion valmistukseen ennen käyttöä. Kantaja voi olla liuotin, joka sisältää vettä, etanolia, glyserolia, polyolia, seosta kahdesta tai useammasta näistä tai kasviöljystä. Dispersio voidaan valmistaa dispergoimalla yhdiste vesipitoiseen tai öljypitoiseen väliaineeseen, joka sisältää glyserolia, nestemäistä polyetyleeniglykolia tai niiden seosta. Steriili jauhe injektion valmistuksen ennen käyttöä on edullisesti valmistettu suorittamalla steriilille suodokselle, joka sisältää yhdistettä, vakuumikonsentrointi/kuivaus tai pakaste-

kuivaus.

Esimerkkejä suspendoivasta aineesta ovat metyylliselluloosa, Polysorbaatti 80, hydroksietyylliselluloosa, akaasia, tragakantti-jauhe, karboksimeytyylliselluloosanatrium ja polyoksietyleenisorbitaanimonolauraatti.

Esimerkkejä liuotusaineista ovat polyoksietyleenikovatettu risiiniöljy, Polysorbaatti 80, nikotiiniamidi, polyoksietyleenisorbitaanimonolauraatti, Magrocol ja risiiniöljyrasvahapon etyyliesteri.

Esimerkkejä stabilointiaineista ovat natriumsulfiitti, natriummetasulfiitti ja eetteri, ja esimerkkejä säilytysaineista ovat metyyli-p-hydroksibentsoaatti, etyyli-p-hydroksibentsoaatti, sorbiinihappo, fenoli, kresoli ja kloorikresoli.

[Esimerkit]

Tätä keksintöä kuvataan nyt tarkemmin viitaten seuraaviin preparatiivisiin esimerkkeihin ja esimerkkeihin, vaikka tämä keksintö ei rajoitukaan niihin.

Preparatiivinen esimerkki 1

3-(N-Syaanimetyyli)aminoakrylonitriili [yhdiste (11)]

Aminoasetonitriilihydrokloridia (26,5 g, 0,28 mol), natriumasetaatia (34,8 g, 0,42 mol) ja 3-dimetyyliaminoakrylonitriiliä (13,8 g, 0,1 mol) lisättiin seokseen, jossa oli metanolia (300 ml) ja vettä (20 ml). Saatua seosta sekoitettiin huoneenlämmössä 24 tuntia, jonka jälkeen lisättiin vettä. Saatua seosta uutettiin etyyliasetaatilla. Orgaaninen kerros tislattiin liuottimen poistamiseksi. Saadulle jäännökselle suoritettiin silikageelipylväskromatografia ja eluoitiin liuottimella (etyyliasetaatti/heksaani = 1:1), jolloin saatiin 9,3 g otsikon yhdistettä (63%).

• NMR(CDCl₃) δ(ppm):

4.0 (2H × 2/3, d, J=7Hz, N-CH₂=CN, E isomer), 4.14

(2H × 1/3 + 1H × 1/3, m, N-CH₂=CN, olefinic

proton, Z isomer), 4.3 (1H × 2/3, d, J=17 Hz,

olefinic proton, E isomer), 6.6 (1H $\times$ 1/3, dd, J=11 Hz, 2 Hz, olefinic proton, Z isomer), 7.5 (1H $\times$ 2/3, dd, J=17 Hz, 8 Hz, olefinic proton, E isomer)

Preparatiivinen esimerkki 2

t-Butyyli-4-(3-jodipropyli)bentsoaatti

[yhdiste, jolla on kaava (12), jossa n on 2, R² on fenyleeniryhmä, R³ on H, R⁴ on H, R⁷ on t-Bu ja Y on I]

Kalium-t-butoksidia (8,4 g, 0,075 mol) lisättiin liuokseen, jossa oli etyyli-dietyylifosfonoasettaattia (19 ml, 0,075 mol) THF:ssä (200 ml) ja saatua seosta sekoitettiin huoneenlämmössä 30 minuuttia, jonka jälkeen lisättiin liuos, jossa oli t-butyylip-formyylibentsoaattia (10,3 g, 50 mmol) THF:ssä (20 ml). Saatua seosta sekoitettiin huoneenlämmössä 30 minuuttia ja kaadettiin ammoniumkloridin kylläiseen vesiliuokseen. Saatu seos uutettiin eetterillä. Orgaaninen kerros tislattiin liuottimen poistamiseksi ja jäännökselle suoritettiin silikageelipylväskromatografia ja eluoitiin liuottimella (etyyliasetatti/heksaani = 1:10), jolloin saatiin etyyli-4-(t-butoksikarbonyyli)fenyyliakrylaatti. Tämä tuote pelkistettiin katalyyttisesti 10% palladiumhiilellä (0,5 g) metanolissa (200 ml) ja sen jälkeen lisättiin seokseen, jossa oli 1N natriumhydroksidin vesiliuosta (100 ml) ja metanolia (100 ml). Saatua seosta sekoitettiin huoneenlämmössä 2 tuntia. Kun reaktio oli tapahtunut, reaktioseos tehtiin heikosti happamaksi 1N vesipitoisella vetykloridihapolla ja uutettiin etyyliasetaatilla. Orgaaninen kerros tislattiin liuottimen poistamiseksi ja jäännös puhdistettiin lyhyellä silikageelipylväskromatografialla, jolloin saatiin 4-(t-butoksikarbonyyli)fenyylipropionihappoa. Tämä happo liuotettiin THF:ään (100 ml), jonka jälkeen lisättiin pisaroittain 1M BH₃:n liuosta THF:ssä (100 ml) jäällä jäähdyttäen. Saatua seosta sekoitettiin huoneenlämmössä yksi tunti. Kun reaktio oli tapahtunut, reaktioseos kaadettiin ammoniumkloridin kylläiseen vesiliuokseen, ja saatu seos uutettiin etyyliasetaatilla. Orgaaninen kerros tislattiin liuottimen poistamiseksi ja jäännökselle suoritettiin silikageelipylväskromatografia ja eluoitiin liuottimella (etyyliasetatti/heksaani = 1:1), jolloin saatiin 4-(t-butoksikar-

bonyyli)fenyylipropanoli. Tämä tuote liuotettiin eetteriin (300 ml), jonka jälkeen lisättiin trietyyliamiinia (21 ml) ja metaanisulfonyylikloridia (5,8 ml) jäillä jäähdyttäen. Saatua seosta sekoitettiin 30 minuuttia. Kun reaktio oli tapahtunut, reaktioseos kaadettiin ammoniumkloridin kylläiseen vesiliuokseen ja saatu seos uutettiin eetterillä. Orgaaninen kerros tislattiin liuottimen poistamiseksi, jolloin saatiin 4-(t-butoksikarbonyyli)fenyylipropyyliimesylaatti. Tämä tuote liuotettiin asetoniin (300 ml), jonka jälkeen lisättiin natriumjodidia (30 g). Saatua seosta kuumennettiin palautusjäähdytyksessä yksi tunti. Kun reaktio oli tapahtunut, reaktioseos kaadettiin ammoniumkloridin kylläiseen vesiliuokseen ja saatu seos uutettiin eetterillä. Orgaaninen kerros tislattiin liuottimen poistamiseksi. Jäännökselle suoritettiin silikageelipylväskromatografia ja eluoitiin liuottimella (eetteri/heksaani = 1:10), jolloin saatiin 14,5 g otsikon yhdistettä värittömänä öljynä (84%).

NMR(CDCl₃) δ(ppm):

2.06 - 2.15 (2H, m, I-CH₂-CH₂=CH₂-Ar), 2.76 (2H, t, J=7.2Hz, I-CH₂-CH₂-CH₂-Ar), 3.14 (2H, t, J=7.2Hz, I-CH₂-CH₂-CH₂-Ar), 7.24 (2H, d, J=8.4Hz, ArH), 7.92 (2H, d, J=8.4Hz, ArH)

Preparatiivinen esimerkki 3

t-Butyyli-4-[3-(3-amino-2-syaanipyrrol-1-yyli)propyyli]-bentsoaatti

[yhdiste, jota esittää kaava (7), jossa n on 2, R² on fenyleeniryhmä, R³ on H, R⁴ on H ja R⁷ on t-Bu]

3-(N-syaanimetyyli)aminoakrylonitriili (1 g, 9,3 mmol), joka valmistettiin preparatiivisessa esimerkissä 1, liuotettiin seokseen, jossa oli THF (20 ml) ja DMF (4 ml), jonka jälkeen lisättiin 60% natriumhydridiä (0,45 g) jäillä jäähdyttäen. Saatua seosta sekoitettiin, jonka jälkeen lisättiin pisaroittain preparatiivisessa esimerkissä 2 valmistetun t-butyyli-4-(3-jodipropyyli)bentsoaatin (3,2 g) liuos THF:ssä (10 ml). Saatua seosta sekoitettiin huoneenlämmössä 1 tunti reaktion saattamiseksi tapahtumaan. Reaktioseos kaadettiin kylläiseen ammoniumkloridin vesiliuokseen. Saatu seos uutettiin etyyliasetaatilla. Orgaani-

nen kerros tislattiin liuottimen poistamiseksi. Jäännökselle suoritettiin silikageelipylväskromatografia ja eluointiin liuottimella (etyyliasetatti/heksaani = 1:2), jolloin saatiin 2,5 g (E)-t-butyylim-4-[3-(N-syaanimetyyli-N-p-syaanivinyylimino)propyylim]bentsoaattia.

NMR(CDCl₃) δ(ppm)

1.56 (9H, s, t-Bu), 1.87 - 1.97 (2H, m, N-CH₂-CH₂-CH₂-Ar), 2.64 (2H, t, J=7.2Hz, N-CH₂-CH₂-CH₂-Ar), 3.17 (2H, t, J=7.2Hz, N-CH₂-CH₂-CH₂-Ar), 3.94 (2H, s, N-CH₂-CN), 4.0 (1H, d, J=18Hz, NC-CH=CH-N), 6.85 (1H, d, J=18Hz, NC-CH=CH-N), 7.21 (2H, d, J=8Hz, ArH), 7.92 (2H, d, J=8Hz, ArH)

Sitten E-isomeeri liuotettiin eetteriin. Saatua liuosta säteilytettiin valolla (korkeapaine-elohopealampusta) asetofenonin läsnäollessa 4 tuntia. Reaktioseos tislattiin liuottimen poistamiseksi. Jäännökselle suoritettiin silikageelipylväskromatografia ja eluointiin liuottimella (eetteri/heksaani = 2:1), jolloin saatiin eristettyä (Z)-t-butyylim-4-[3-(N-syaanimetyyli-N-p-syaanivinyylimino)propyylim]bentsoaattia (1,0 g).

NMR(CDCl₃) δ(ppm):

1.57 (9H, s, t-Bu), 1.97 - 2.05 (2H, m, N-CH₂-CH₂-CH₂-Ar), 2.71 (2H, t, J=7.2Hz, N-CH₂-CH₂-CH₂-Ar), 3.39 (2H, t, J=7.2Hz, N-CH₂-CH₂-CH₂-Ar), 3.93 (1H, d, J=10Hz, NC-CH=CH-N), 4.25 (2H, s, N-CH₂-CN), 6.23 (1H, d, J=10Hz, NC-CH=CH-N), 7.24 (2H, d, J=8Hz, ArH), 7.91 (2H, d, J=8Hz, ArH)

Tämä Z-isomeeri (1,0 g) liuotettiin THF:ään (50 ml), jonka jälkeen tiputettiin pisaroittain LDA:n (3,75 mmol) liuos THF:ssä lämpötilassa -78°C . Saatua seosta sekoitettiin reaktion saattamiseksi tapahtumaan. Reaktioseokseen lisättiin ammoniumkloridin kylläinen vesiliuos. Saatu seos uutettiin eetterillä ja orgaaninen kerros tislattiin liuottimen poistamiseksi. Jäännökselle suoritettiin silikageelipylväskromatografia ja eluoitiin liuottimella (eetteri/heksaani = 1:1), jolloin saatiin otsikon yhdiste (1 g, 33%).

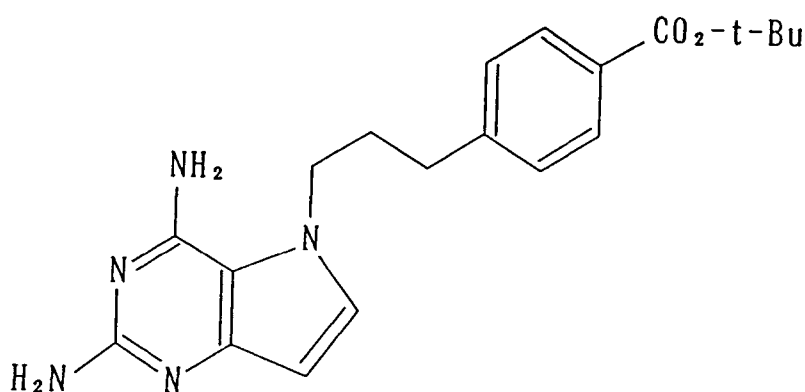
NMR(CDCl_3) δ (ppm):

1.6 (9H, s, t-Bu), 2.08 - 2.17 (2H, m, N-CH₂-CH₂=CH₂-Ar), 2.64 (2H, t, J=7.2Hz, N-CH₂CH₂CH₂=Ar), 3.86 (2H, t, J=7.2Hz, N-CH₂-CH₂-CH₂-Ar), 5.64 (1H, d, J=3Hz, pyrrole 4-H), 6.51 (1H, d, J=3Hz, pyrrole 5-H), 7.21 (2H, d, J=8Hz, ArH), 7.91 (2H, d, J=8Hz, ArH)

MS: FAB-MS m/z: 325(M⁺)

Esimerkki 1

t-Butyyli-4-[3-(2,4-diaminopyrrolo[3,2-d]pyrimidin-5-yyli)-propyyli]bentsoaatti



[yhdiste, jota esittää kaava (6), jossa n on 2, R¹ on NH₂, R² on fenyleeniryhmä, R³ on H, R⁴ on H ja R⁷ on t-Bu]

Preparatiivisessa esimerkissä 3 valmistettu t-butyyli-4-[3-(3-amino-2-syaanipyrrol-1-yyli)-propyyli]bentsoaatti (2,35 g, 7,2

mmol) liuotettiin metyleenidikloridiin (30 ml), jonka jälkeen lisättiin pisaroittain bentsoyyli-isotiosyanaattia (1,14 ml, 8,6 mmol) jäällä jäähdyttäen. Saatua seosta sekoitettiin jäällä jäähdyttäen 1 tunti ja tislattiin liuottimen poistamiseksi. Jäännökselle suoritettiin silikageelipylväskromatografia ja eluoi-
 tiin liuottimella (eetteri/heksaani = 1:1), jolloin saatiin tioureaa. Tämä tiourea liuotettiin metyleenidikloridiin (70 ml), jonka jälkeen lisättiin DBN (1,07 ml, 8,6 mmol) ja metyylijodi-
 dia (1,34 ml, 21,6 mmol). Saatua seosta sekoitettiin huoneenläm-
 mössä yksi tunti reaktion saattamiseksi tapahtumaan. Reaktioseos kaadettiin veteen ja saatu seos uutettiin metyleenidikloridilla. Orgaaninen kerros tislattiin liuottimen poistamiseksi ja jään-
 nökselle suoritettiin silikageelipylväskromatografia ja eluoi-
 tiin liuottimella (eetteri/heksaani = 1:1), jolloin saatiin S-
 metyyli tiourea yhdiste. Tämä yhdiste liuotettiin 50 ml:aan am-
 moniakkin metanoliliuosta (valmistettu kyllästämällä metanoli
 ammoniakilla jäällä jäähdyttäen), ja saatua seosta kuumentettiin
 90°C:ssa autoklaavissa 24 tuntia. Kun reaktio oli tapahtunut,
 reaktioseos konsentroitiin ja saadulle jäännökselle suoritettiin
 silikageelipylväskromatografia ja eluoi-
 tiin liuottimella (etyy-
 liasettaatti/heksaani = 1:1), jolloin saatiin t-butyyl-4-[3-(4-
 di-amino-2-metyylitiopyrrolo[3,2-d]pyrimidin-5-yyli)propyyli]bent-
 soaatti. Lisäksi suoritettu eluointi toisella liuottimella
 (etyyliasettaatti/metanoli/etikkahappo = 8:1:1) antoi otsikon
 yhdisteen (1,32 g, 50%).

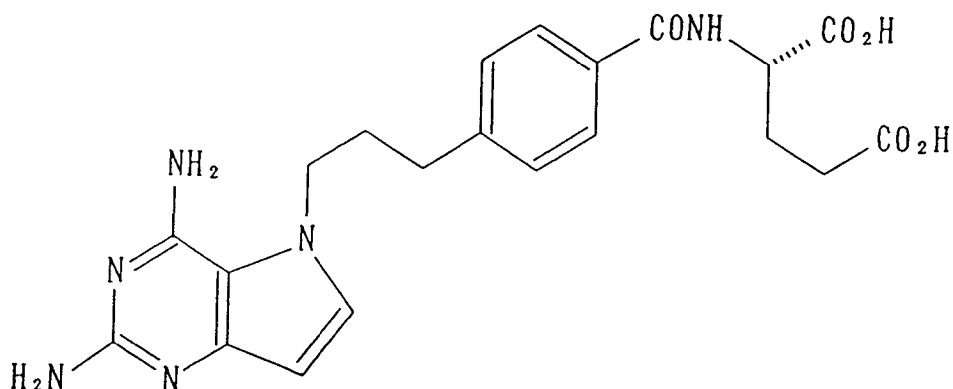
NMR(CD₃OD+CDCl₃) δ(ppm):

1.58 (9H, s, t-Bu), 2.07 - 2.17 (2H, m,
 N-CH₂-CH₂=CH₂-Ar), 2.62 (2H, t, J=7.2Hz,
 N-CH₂CH₂-CH₂=Ar), 4.25 (2H, t, J=7.2Hz,
 N-CH₂-CH₂-CH₂-Ar), 6.08 (1H, d, J=3Hz, 7-H), 7.18
 (1H, d, J=3Hz, 6-H), 7.23 (2H, d, J=8Hz, ArH),
 7.88 (2H, d, J=8Hz, ArH)

MS: FAB-MS m/z: 368(M+H⁺)

Esimerkki 2

N-[4-[3-(2,4-Diaminopyrrolo[3,2-d]pyrimidin-5-yyli)propyyli]-bentsoyyli]-L-glutamaatti



[yhdiste, jota esittää kaava (1), jossa n on 2, R¹ on NH₂, R² on fenyleeniryhmä, R³ on H ja R⁴ on H]

t-Butyyli-4-[3-(2,4-diaminopyrrolo[3,2-d]-pyrimidin-5-yyli)propyyli]bentsoaatti (1 g, 2,7 mmol), joka valmistettiin esimerkiksi 1, lisättiin seokseen, jossa oli dioksaania (50 ml) ja 1N vesipitoista vetykloridihappoa (50 ml). Saatua seosta sekoitettiin 90°C:ssa yksi tunti. Kun reaktio oli tapahtunut, reaktioseos konsentroitiin, sille suoritettiin silikageelipylväskromatografia ja eluoitiin liuottimella (etyyliasettaatti/metanoli/etikkahappo = 7:1:1), jolloin saatiin 0,81 g 4-[3-(2,4-diaminopyrrolo[3,2-d]pyrimidin-5-yyli)propyyli]bentsoehappoa. Tämä happo, dietyyli-L-glutamaattihydrokloridia (1,61 g) ja difenyylifosforyyliatsidia (DPPA) (1,65 ml) lisättiin DMF:ään (35 ml), jonka jälkeen lisättiin pisaroittain trietyyliamiinia (2,2 ml) jäällä jäähdyttäen. Saatua seosta sekoitettiin jäällä jäähdyttään ja sen jälkeen huoneenlämmössä 4 tuntia. Kun reaktio oli tapahtunut, reaktioseos konsentroitiin, sille suoritettiin silikageelipylväskromatografia ja eluoitiin liuottimella (etyyliasettaatti/metanoli/etikkahappo = 8:1:1), jolloin saatiin amidiyhdiste. Tämä amidiyhdiste liuotettiin metanoliin (15 ml), jonka jälkeen lisättiin pisaroittain 1N natriumhydroksidin vesiliuosta (30 ml). Saatua seosta sekoitettiin huoneenlämmössä 5 tuntia ja

neutraloitiin 1N vetykloridihapon vesiliuoksella. Saatu reaktioseos konsentroitiin, sille suoritettiin silikageelipylväskromatografia ja eluoiitiin liuottimella (etyyliasetatti/metanoli/etikkahappo = 5:1:1). Saatu kiinteä aine pestiin etanolilla ja pienellä määrällä metanolia, jolloin saatiin vaaleankeltainen kiteinen tuote (0,72 g). Tämä tuote uudelleenkiteytettiin, jolloin saatiin 0,35 g otsikon yhdistettä (28%).

s.p. 189-193°C

molekyylikaava $C_{21}H_{24}N_6O_5 \cdot 5/4H_2O$

alkuaineanalyysi

	laskettu (%)		löydetty (%)
C	54.48	C	54.64
H	5.77	H	5.55
N	18.15	N	17.87

MS: FAB-MS m/z: 441 ($M+H^+$)

NMR(DMSO- d_6 +CDCl $_3$) δ (ppm):

1.9 - 2.07 (4H, m, 9-CH $_2$, 21-CH $_2$), 2.25 (2H, t, J=7.2Hz, 22-CH $_2$), 4.2 - 4.4 (3H, m, 8-CH $_2$, 19-CH), 6.01 (1H, d, J=3Hz, 7-CH), 7.20 (2H, d, J=8Hz, 12-CH, 16-CH), 7.32 (1H, d, J=3Hz, 6-H), 7.78 (2H, d, J=8Hz, 13-CH, 15-CH)

Preparatiivinen esimerkki 4

t-Butyyli-4-(3-jodi-1-metyylipropyli)bentsoaatti

[yhdiste, jota esittää kaava (12), jossa n on 2, R 2 on fenyleeniryhmä, R 3 on H, R 4 on Me, R 7 on t-Bu ja Y on I]

Sama menetelmä kuin preparatiivisessa esimerkissä 2 toistettiin, paitsi että t-butyylip-asetyylibentsoaattia (10 g, 48 mmol) käytettiin lähtöaineena. Saatiin 8,5 g otsikon yhdistettä (49%).

NMR(CDCl₃) δ(ppm):

1.28 (3H, d, J=7.2Hz, -Me), 1.58 (9H, s, t-Bu),
 2.06 - 2.13 (2H, m, I-CH₂-CH₂=CH-Ar), 2.87 - 2.98
 (2H, m, I-CH₂-CH₂-CH-Ar), 3.05 - 3.12 (1H, m,
 I-CH₂-CH₂-CH-Ar), 7.25 (2H, d, J=8Hz, ArH), 7.93
 (2H, d, J=8Hz, ArH)

Preparatiivinen esimerkki 5

(E)-t-Butyyli-4-[4-(N-syaanimetyyli)-N-β-syaanivinyyliamino]-
butan-2-yyli]bentsoaatti

[yhdiste, jota esittää kaava (13), jossa n on 2, R² on feny-
 leeniryhmä, R³ on H, R⁴ on Me ja R⁷ on t-Bu]

3-(N-Syaanimetyyli)aminoakrylonitriilille (2,57 g, 24 mmol) suo-
 ritettiin N-alkylointi preparatiivisessa esimerkissä 4 valmiste-
 tulla t-butyyli-4-(3-jodi-1-metyylipropyli)bentsoaatilla (8,5
 g, 24 mmol) samalla tavalla kuin preparatiivisessa esimerkissä
 3. Saatiin 6,5 g otsikon yhdistettä (81%).

NMR(CDCl₃) δ(ppm):

1.31 (3H, d, J=7.2Hz, Me), 1.60 (9H, s t-Bu),
 1.87 - 2.04 (2H, m, N-CH₂-CH₂=CH-Ar), 2.73 - 2.82
 (1H, m, N-CH₂-CH₂-CH-Ar), 3.01 - 3.14 (2H, m,
 N-CH₂=CH₂-CH-Ar), 3.87 (2H, s, N-CH₂=CN), 3.95
 (1H, d, J=14Hz, N-CH=CH-CN), 6.73 (1H, d, J=14Hz,
 N-CH=CH-CN), 7.22 (2H, d, J=8Hz, ArH), 7.97 (2H,
 d, J=8Hz, ArH)

Preparatiivinen esimerkki 6

t-Butyyli-4-[3-(3-amino-2-syaanipyrrol-1-yyli)-1-metyylipropy-
li]bentsoaatti

[yhdiste, jota esittää kaava (7), jossa n on 2, R² on feny-
 leeniryhmä, R³ on H, R⁴ on Me ja R⁷ on t-Bu]

(E)-t-butyylim-4-[4-(N-syaanimetyyli)-N-β-syaanivinyyliminobutan-2-yyli]bentsoaatti (4,5 g), joka valmistettiin preparatiivisessa esimerkissä 5, muutettiin (Z)-t-butyylim-4-[4-(N-syaanimetyyli)-N-β-syaanivinyylimino]butan-2-yylibentsoaatiksi valoisomeroinnilla saman menetelmän mukaan kuin preparatiivisessa esimerkissä 3.

NMR(CDCl₃) δ(ppm):

1.31 (3H, d, J=7.2Hz, Me), 1.58 (9H, s, t-Bu),
 1.92 - 2.09 (2H, m N-CH₂-CH₂=CH-Ar), 2.81 - 3.37
 (3H, m, N-CH₂=CH₂-CH-Ar), 3.94 (1H, d, J=10Hz,
 N-CH=CH-CN), 4.19 (2H, q, N-CH₂CN), 6.07 (1H, d,
 J=10Hz, N-CH=CH-CN), 7.24 (2H, d, J=8Hz, ArH),
 7.94 (2H, d, J=8Hz, ArH)

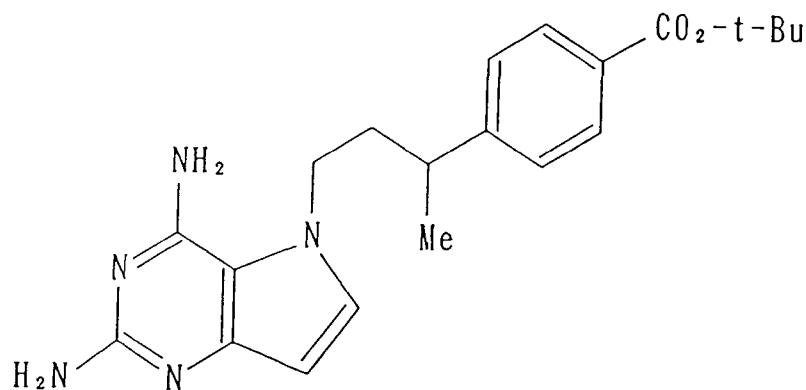
Saatu Z-isomeeri käsiteltiin samalla tavalla kuin preparatiivisessa esimerkissä 3, jolloin saatiin 1,5 g otsikon yhdistettä renkaan sulkeutuessa (33%).

NMR(CDCl₃) δ(ppm):

1.26 (3H, d, J=7.2Hz, Me), 1.58 (9H, s t-Bu),
 2.01- 2.19 (2H, m, N-CH₂-CH₂=CH-Ar), 2.64 - 2.74
 (1H, m, N-CH₂-CH₂-CH-Ar), 3.57 - 3.78 (4H, m,
 N-CH₂=CH₂-CH-Ar, NH₂), 5.58 (1H, d, J=3Hz,
 pyrrole 4-H), 6.37 (1H, d, J=3Hz, pyrrole 5-H),
 7.21 (2H, d, J=8Hz, ArH), 7.94 (2H, d, J=8Hz,
 ArH)

Esimerkki 3

t-Butyylim-4-[2-(2,4-diaminopyrrolo[3,2-d]pyrimidin-5-yyli)-1-metyylimpropyylim]bentsoaatti



[yhdiste, jota esittää kaava (6), jossa n on 2, R^1 on NH_2 , R^2 on fenyleeniryhmä, R^3 on H, R^4 on Me ja R^7 on t-Bu]

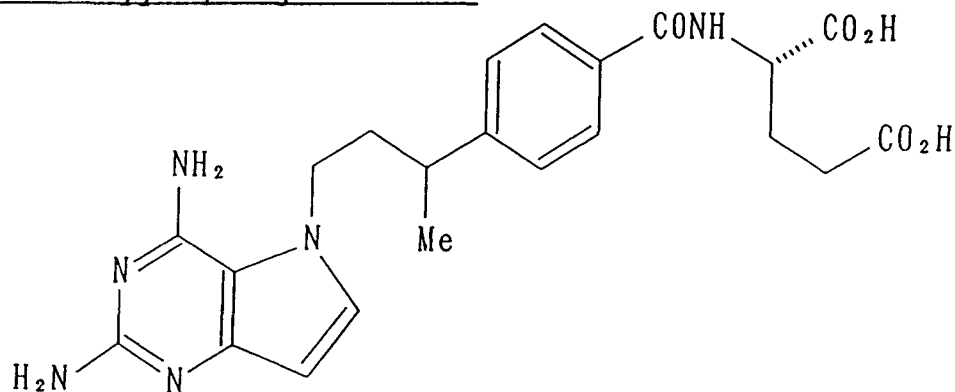
t-Butyyli-4-[3-(3-amino-2-syaanipyrrol-1-yyli)-1-metyylipropyli]bentsoaatti (1,5 g, 4,4 mmol), joka oli valmistettu preparatiivisessa esimerkissä 6, käsiteltiin saman menetelmän mukaan kuin esimerkissä 1. Renkaan sulkeutuessa saatiin 0,85 g otsikon yhdistettä (52%).

NMR($\text{CD}_3\text{OD}+\text{CDCl}_3$) δ (ppm):

1.33 (3H, d, $J=7.2\text{Hz}$, Me), 1.64 (9H, s, t-Bu),
 2.13 - 2.27 (2H, m, $\text{N-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH-Ar}$), 2.73 - 2.82
 (1H, m, $\text{N-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH-Ar}$), 4.21 - 4.32 (2H, m,
 $\text{N-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH-Ar}$), 6.17 (1H, d, $J=3\text{Hz}$, 7-H), 7.25
 (1H, d, $J=3\text{Hz}$, 6-H), 7.32 (2H, d, $J=8\text{Hz}$, ArH),
 7.93 (2H, d, $J=8\text{Hz}$, ArH)

Esimerkki 4

N-[4-[3-(2,4-Diaminopyrrolo[3,2-d]pyrimidin-5-yyli)-1-metyyli-propyyli]bentsooyyli]-L-glutamaatti



[yhdiste, jota esittää kaava (1), jossa n on 2, R^1 on NH_2 , R^2 on fenyleeniryhmä, R^3 on H ja R^4 on Me]

t-Butyyli-4-[2-(2,4-diaminopyrrolo[3,2-d]pyrimidin-5-yyli)-1-metyylipropyyli]bentsoaatti (0,85 g, 2,3 mmol), joka valmistettiin esimerkissä 3, muutettiin otsikon yhdisteeksi (0,5 g, 48%) samalla menetelmällä kuin esimerkissä 2, t.s. hydrolysoimalla esteri hapolla, kondensoimalla saatu vapaa happo dietyyli-L-glutamaattihydrokloridilla amidiyhdisteeksi ja hydrolysoimalla amidiyhdisteen etyyliesteriosat.

molekyylikaava $C_{22}H_{26}N_6O_5 \cdot 5/2H_2O$

NMR($CD_3OD+CDCl_3$) δ (ppm):

1.32 (3H, d, $J=7.2Hz$, Me), 2.02 - 2.57 (6H, m, $-CH_2-CH_2-CO_2H$, $N-CH_2CH_2CH-Ar$), 4.21 - 4.39 (2H, m, $N-CH_2=CH_2-CH-Ar$), 4.63 - 4.67 (1H, m, $CONHCH-CO_2H$), 6.13 (1H, d, $J=3Hz$, 7-H), 7.24 (1H, d, $J=3Hz$, 6-H), 7.26 - 7.31 (2H, m, ArH), 7.78 - 7.83 (2H, m, ArH)

MS: FAB-MS m/z : 455($M+H$)⁺

Preparatiivinen esimerkki 7

t-Butyyli-4-(3-jodi-1-etyylipropyyli)bentsoaatti

[yhdiste, jota esittää kaava (12), jossa n on 2, R^2 on fenyleeniryhmä, R^3 on H, R^4 on Et, R^7 on t-Bu ja Y on I]

t-Butyyliformyylibentsoaatti (20 g, 97 mmol) liuotettiin eetteriin (300 ml), jonka jälkeen lisättiin tiputtamalla etyyli magnesiumibromidia (3M eetteriliuos, 33 ml) jäällä jäähdyttäen. Saatua seosta sekoitettiin. Kun reaktio oli tapahtunut, reaktioseos kaadettiin ammoniumkloridin kylläiseen vesiliuokseen, ja saatu seos uutettiin eetterillä. Orgaaninen kerros tislattiin liuottimen poistamiseksi. Jäännökselle suoritettiin silikageelipylväskromatografia ja eluoitiin liuottimella (etyyliasetatti/heksaani = 1:4), jolloin saatiin 22,3 g t-butyyli-4-(1-hydroksipropyyli)-

li)bentsoaattia. Tämä tuote liuotettiin petrolieetteriin (500 ml), jonka jälkeen lisättiin aktiivista mangaanidioksidia (165 g). Saatua seosta kuumennettiin palautusjäähdytyksessä 30 tuntia. Kun reaktio oli tapahtunut, reaktioseos suodatettiin ja suodos konsentroitiin, jolloin saatiin 21,1 g propiofenoniyhdistettä (vastaten yhdistettä, jota esittää kaava (18), jossa R^4 on Et ja R^7 on t-Bu). Sitten tälle yhdisteelle suoritettiin Horner-Emmons-reaktio. Toisin sanoen, kalium-t-butoksidi (19 g) lisättiin etyyliidietyylifosfonoasettiin (36 ml) liuokseen THF:ssä (400 ml). Saatua seosta sekoitettiin huoneenlämmössä 30 minuuttia, jonka jälkeen lisättiin propiofenonin (21,1 g) liuos THF:ssä (40 ml). Saatua seosta sekoitettiin 55-65°C:ssa 1,5 tuntia. Kun reaktio oli tapahtunut, reaktioseos kaadettiin ammoniumkloridin kylläiseen vesiliuokseen, jolloin saatiin 22,7 g α,β -tyydyttymätöntä esteriyhdistettä (vastaten yhdistettä, jolla on kaava (19), jossa R^4 on Et ja R^7 on t-Bu). Tämä esteriyhdiste pelkistettiin katalyyttisesti 10% palladiumhiilellä (0,5 g) metanolissa (300 ml) ja lisättiin seokseen, jossa oli 1N natriumhydroksidin vesiliuosta (150 ml) ja metanolia (150 ml). Saatua seosta sekoitettiin huoneenlämmössä 2 tuntia. Kun reaktio oli tapahtunut, reaktioseos tehtiin heikosti happamaksi 1N vetykloridihapon vesiliuoksella ja uutettiin etyyliasetaatilla. Orgaaninen kerros tislattiin liuottimen poistamiseksi ja jäännös puhdistettiin lyhyellä silikageelipylväskromatografialla, jolloin saatiin 17,7 g 3-[p-(t-butoksikarbonyyli)fenyyli]-3-etyylipropionihappoa. Tämä happo liuotettiin THF:ään (200 ml), jonka jälkeen lisättiin pisaroittain 1M BH_3 -liuos THF:ssä (80 ml) jäällä jäähdyttäen. Saatua seosta sekoitettiin huoneenlämmössä yksi tunti. Kun reaktio oli tapahtunut, reaktioseos kaadettiin ammoniumkloridin kylläiseen vesiliuokseen, ja saatu seos uutettiin etyyliasetaatilla. Orgaaninen kerros tislattiin liuottimen poistamiseksi, ja jäännökselle suoritettiin silikageelipylväskromatografia ja eluoitiin liuottimella (etyyliasetaatti/heksaani = 1:1), jolloin saatiin 16,7 g t-butyyl-4-(3-hydroksi-1-etyylipropyyli)bentsoaattia. Tämä tuote liuotettiin eetteriin (400 ml), jonka jälkeen lisättiin trietyyliamiinia (44 ml) ja metaanisulfonyylikloridia (9,8 ml) jäällä jäähdyttäen. Saatua seosta sekoitettiin reaktion saattamiseksi tapahtumaan. Reaktioseos kaadettiin ammoniumkloridin kylläiseen vesiliuokseen ja saatu seos uutettiin eetterillä. Orgaaninen kerros tislattiin

liuottimen poistamiseksi, jolloin saatiin mesylaatti. Tämä mesylaatti liuotettiin asetoniin (400 ml), jonka jälkeen lisättiin natriumjodidia (40 g). Saatua seosta kuumennettiin palautusjäähdytyksessä. Kun reaktio oli tapahtunut, reaktioseos kaadettiin ammoniumkloridin kylläiseen vesiliuokseen ja saatu seos uutettiin eetterillä. Orgaaninen kerros tislattiin liuottimen poistamiseksi ja jäännökselle suoritettiin silikageelipylväskromatografia ja eluoitiin liuottimella (eetteri/heksaani = 1:15), jolloin saatiin 20 g otsikon yhdistettä värittömänä öljynä (55%).

NMR(CDCl₃) δ(ppm):

0.77 (3H, t, J=7.2Hz, -CH₂CH₃), 1.58 (9H, s, t-Bu), 1.57 - 1.76 (2H, m, N-CH₂CH₃), 2.01 - 2.24 (2H, m, I-CH₂-CH₂-CH-Ar), 2.63 - 3.09 (3H, m, I-CH₂-CH₂-CH-Ar), 7.22 (2H, d, J=8.4Hz, ArH), 7.94 (2H, d, J=8.4Hz, ArH)

Preparatiivinen esimerkki 8

(E)-t-Butyyli-4-[5-[N-syaanimetyyli-N-β-syaanivinyyliamino]-pentan-3-yyli]bentsoaatti

[yhdiste, jolla on kaava (13), jossa n on 2, R² on fenyleeniryhmä, R³ on H, R⁴ on Et ja R⁷ on t-Bu]

3-(N-syaanimetyyli)asetonitriilin (7,2 g) N-alkylointi t-butyyli-4-(3-jodi-1-etyylipropyli)bentsoaatilla (24,4 g), joka valmistettiin preparatiivisessa esimerkissä 7, suoritettiin samalla menetelmällä kuin preparatiivisessa esimerkissä 3. Saatiin 17 g otsikon yhdistettä (74%).

NMR(CDCl₃) δ(ppm):

0.78 (3H, t, J=7.2Hz, -CH₂CH₃), 1.52 - 1.77 (2H, m, -CH₂CH₃), 1.59 (9H, s, t-Bu), 1.82 - 2.09 (2H, m, N-CH₂-CH₂-CH-Ar), 2.42 - 2.54 (1H, m, N-CH₂-CH₂-CH-Ar), 2.91 - 3.08 (2H, m, N-CH₂-CH₂-CH-Ar), 3.83 (2H, s, N-CH₂-CN), 3.93

(1H, d, J=14Hz, N-CH=CH-CN), 6.7 (1H, d, J=14Hz, N-CH=CH-CN), 7.18 (2H, d, J=8.4Hz, ArH), 7.97 (2H, d, J=8.4Hz, ArH)

Preparatiivinen esimerkki 9

t-Butyyli-4-[3-(3-amino-2-syaanipyrrol-1-yyli)-1-etyyli-propyyli]bentsoaatti

[yhdiste, jota esittää kaava (7), jossa n on 2, R² on fenyleeniryhmä, R³ on H, R⁴ on Et ja R⁷ on t-Bu]

(E)-t-Butyyli-4-[5-[N-syaanimetyyli-N-β-syaanivinyyliamino]pentan-3-yyli]bentsoaatti (10 g), joka oli valmistettu preparatiivisessa esimerkissä 8, muutettiin (Z)-t-butyyli-4-[5-[syaanimetyyli-N-β-syaanivinyyliamino]pentan-3-yyli]bentsoaatiksi valoisomeroinnilla saman menetelmän mukaan kuin preparatiivisessa esimerkissä 3.

NMR(CDCl₃) δ(ppm):

0.78 (3H, t, J=7.2Hz, -CH₂CH₃), 1.58 (9H, s, t-Bu), 1.51 - 1.68 (2H, m, -CH₂CH₃), 1.86 - 2.19 (2H, m, N-CH₂-CH₂=CH-Ar), 2.53 - 2.62 (1H, m, N-CH₂-CH₂-CH-Ar), 3.01 - 3.33 (2H, m, N-CH₂=CH₂-CH-Ar), 3.94 (1H, d, J=10Hz, N-CH=CH-CN), 4.19 (2H, q, 18Hz, N-CH₂-CN), 6.06 (1H, d, J=10Hz, N-CH=CH-CN), 7.21 (2H, d, J=8.4Hz, ArH), 7.94 (2H, d, J=8.4Hz, ArH)

Saatu Z-isomeeri muutettiin otsikon yhdisteeksi (4,8 g, 48%) sulkemalla rengas.

NMR(CDCl₃) δ(ppm):

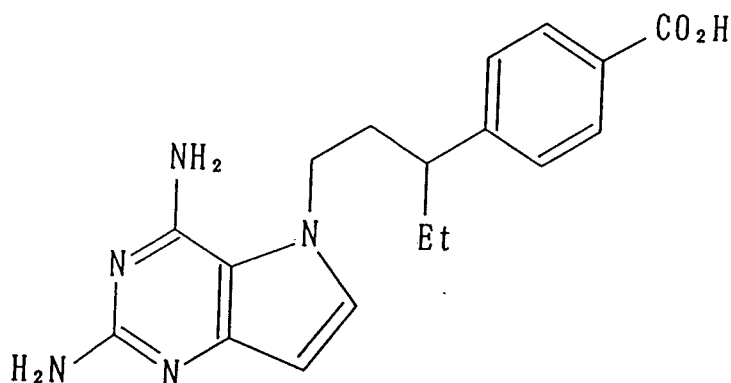
0.74 (3H, t, J=7.2Hz, -CH₂CH₃), 1.59 (9H, s, t-Bu), 1.56 - 1.77 (2H, m, -CH₂CH₃), 1.98 - 2.47 (3H, m, N-CH₂-CH₂=CH-Ar), 3.56 - 3.74 (4H, m, NH₂, N-CH₂=CH₂-CH-Ar), 5.58 (1H, d, J=3Hz, pyrrole 4-H), 6.34 (1H, d, J=3Hz, pyrrole 5-H),

7.19 (2H, d, J=8.4Hz, ArH), 7.95 (2H, d, J=8.4Hz, ArH)

MS: FAB-MS m/z: 325(M⁺)

Esimerkki 5

4-[2-(2,4-Diaminopyrrolo[3,2-d]pyrimidin-5-yyli)-1-etyylipropyyli]bentsoehappo



[yhdiste, jota esittää kaava (2), jossa n on 2, R¹ on NH₂, R² on fenyleeniryhmä, R³ on H ja R⁴ on Et]

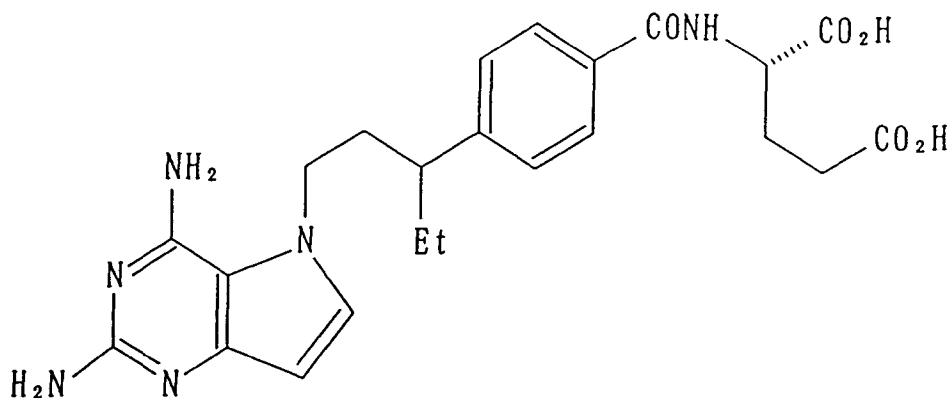
Preparatiivisessa esimerkissä 9 valmistettu t-butyyl-4-[3-(3-amino-2-syaanipyrrol-1-yyli)-1-etyylipropyyli]bentsoaatti (3,4 g, 9,6 mmol) muutettiin t-butyyl-4-[2-(2,4-diaminopyrrolo[3,2-d]pyrimidin-5-yyli)-1-etyylipropyyli]bentsoaatiksi sulkemalla rengas samalla menetelmällä kuin esimerkissä 1. Tämä tuote hydrolysoitiin hapolla samalla tavalla kuin esimerkissä 2, jolloin saatiin 1,53 g otsikon yhdistettä (47%).

NMR(CD₃OD+CDCl₃) δ(ppm):

0.76 (3H, t, J=7.2Hz, -CH₂CH₃), 1.58 - 1.77 (2H, m, -CH₂CH₃), 2.09 - 2.48 (3H, m, N-CH₂-CH₂-CH-Ar), 4.14 (2H, t, J=7Hz, N-CH₂-CH₂-CH-Ar), 6.09 (1H, d, J=2Hz, 7-H), 7.04 (1H, d, J=2Hz, 6-H), 7.21 - 7.28 (2H, m, ArH), 7.95 - 7.99 (2H, m, ArH)

Esimerkki 6

N-[4-[3-(2,4-Diaminopyrrolo[3,2-d]pyrimidin-5-yyli)-1-etyylipropyli]bentsoyyli]-L-glutamaatti



[yhdiste, jota esittää kaava (1), jossa n on 2, R¹ on NH₂, R² on fenyleeniryhmä, R³ on H ja R⁴ on Et]

4-[2-(2,4-diaminopyrrolo[3,2-d]pyrimidin-5-yyli)etyylipropyli-bentsoehappo (1,53 g, 4,5 mmol), joka valmistettiin esimerkissä 5, kondensoitiin dietyyli-L-glutamaattihydrokloridin kanssa samalla tavalla kuin esimerkissä 2, jolloin saatiin amidiyhdiste. Amidiyhdisteen etyyliesteriosat hydrolysoitiin, jolloin saatiin 1,02 g otsikon yhdistettä (48%).

NMR(CD₃OD+CDCl₃) δ(ppm):

0.71 (3H, t, J=7.2Hz, -CH₂CH₃), 1.48 - 1.72 (2H, m, -CH₂CH₃), 2.08 - 2.52 (7H, m, N-CH₂-CH₂-CH-Ar, -CH₂-CH₂-CO₂H), 4.11 - 4.28 (2H, m, N-CH₂=CH₂-CH-Ar), 4.51 - 4.56 (1H, m, -CONH-CH-), 6.01 - 6.03 (1H, m, 7-H), 7.11 - 7.16 (3H, m, 6-H, 12-CH, 16-CH), 7.68 - 7.73 (2H, m, 13-CH, 15-CH)

molekyylikaava $C_{23}H_{27}N_6O_5Na \cdot H_2O$
 alkuaineanalyysi

	laskettu (%)		löydetty (%)
C	54.33	C	54.88
H	5.75	H	6.24
N	16.52	N	16.00

MS: FAB-MS m/z: 469(M+H)⁺

Preparatiivinen esimerkki 10

t-Butyyli-4-[1-metyleen-3-jodipropyli]bentsoaatti

[yhdiste, jota esittää kaava (32), jossa R² on fenyleeniryhmä, R⁷ on t-Bu ja Y on I]

t-Butyyli-p-formyylibentsoaatti (20 g, 97 mmol) liuotettiin eetteriin (300 ml), jonka jälkeen lisättiin pisaroittain vinyylimagnesiumbromidia (1M THF-liuos, 100 ml) jäällä jäähdyttäen. Saatua seosta sekoitettiin reaktion saattamiseksi tapahtumaan. Reaktioseos kaadettiin veteen ja saatu seos uutettiin eetterillä. Orgaaninen kerros tislattiin liuottimen poistamiseksi. Jäännökselle suoritettiin silikageelipylväskromatografia ja eluoi-
 tiin liuotimella (etyyliasettaatti/heksaani =1:4), jolloin saatiin 22,4 g allyylialkoholia (vastaten yhdistettä, jota esittää kaava (23), jossa R² on fenyleeni ja R⁷ on t-Bu). Tämä alkoholi liuotettiin DMF:ään (150 ml) liuoksen saamiseksi. Imidatsoli (16,3 g) ja t-butyylidimetyylisilyylikloridi (18 g) liuotettiin liuokseen kokonaan. Saadun liuoksen annettiin seistä huoneenlämmössä reaktion tapahtumiseksi. Reaktioseos kaadettiin veteen ja saatu seos uutettiin eetterillä. Orgaaninen kerros tislattiin liuottimen poistamiseksi. Jäännökselle suoritettiin silikageelipylväskromatografia ja eluoi-
 tiin liuotimella (eetteri/heksaani = 1:5), jolloin saatiin 32 g O-silylaattia (vastaten yhdistettä, jota esittää kaava (24), jossa R² on fenyleeni ja R⁷ on t-Bu). Tämä silylaatti liuotettiin THF:ään (150 ml), jonka jälkeen lisättiin pisaroittain 1M BH₃-liuos THF:ssä (185 ml) jäällä jäähdyttäen. Metanolia (100 ml) tiputettiin edellä valmistettuun seokseen samalla kun sitä sekoitettiin jäällä jäähdyttäen. Edelleen saatuun seokseen lisättiin 1N natriumhydroksidin vesiliuos-

ta (100 ml) ja 30% vetyperoksidia (150 ml). Näin valmistettua liuosta sekoitettiin huoneenlämmössä reaktion tapahtumiseksi. Reaktioseos kaadettiin ammoniumkloridin kylläiseen vesiliuokseen. Saatu seos uutettiin etyyliasetaatilla. Orgaaninen kerros tislattiin liuottimen poistamiseksi. Jäännökselle suoritettiin silikageelipylväskromatografia ja eluoitiin liuottimella (etyyliasetaatti/heksaani = 1:4), jolloin saatiin 25 g t-butyylim-4-[1-(butyylidimetyylisilyylioksi)-3-hydroksipropylibentsoaattia. Tämä tuote liuotettiin 3,4-dihydro-2H-pyraaniin (150 ml), jonka jälkeen lisättiin katalyyttinen määrä pyridiini-p-tolueenisulfonaattia. Saadun seoksen annettiin seistä huoneenlämmössä reaktion tapahtumiseksi. Reaktioseos kaadettiin veteen ja saatu seos uutettiin eetterillä. Orgaaninen kerros tislattiin liuottimen poistamiseksi ja jäännökselle suoritettiin silikageelipylväskromatografia ja eluoitiin liuottimella (etyyliasetaatti/heksaani = 1:10), jolloin saatiin 30 g suojattua diolihdistettä (vastaten yhdistettä, jolla on kaava (27), jossa R^2 on fenyleeni ja R' on t-Bu). Tämä diolihdiste liuotettiin THF:ään (150 ml), jonka jälkeen lisättiin tetrabutyyliammoniumfluoridia (1M THF-liuos, 100 ml). Saatua seosta sekoitettiin huoneenlämmössä reaktion tapahtumiseksi. Reaktioseos kaadettiin ammoniumkloridin kylläiseen vesiliuokseen ja saatu seos uutettiin eetterillä. Orgaaninen kerros tislattiin liuottimen poistamiseksi ja jäännökselle suoritettiin silikageelipylväskromatografia ja eluoitiin liuottimella (etyyliasetaatti/heksaani = 1:5), jolloin saatiin 21 g t-butyylim-4-[(1-hydroksi-3-tetrahydropyran-2-yylioksi)propyyli]bentsoaatti.

Sitten tälle tuotteelle suoritettiin Swernin hapetus. Toisin sanoen, DMSO (36 ml) tiputettiin oksalyylidikloridin (22 ml) liuokseen metyleenidikloridissa (400 ml) -78°C :ssa, jonka jälkeen lisättiin tiputtamalla t-butyylim-4-[(1-hydroksi-3-tetrahydropyran-2-yylioksi)propyyli]bentsoaatin (21 g) liuos metyleenidikloridissa (40 ml) -78°C :ssa. Saatua seosta sekoitettiin 30 minuuttia, jonka jälkeen lisättiin tiputtamalla trietyyliamiinia (104 ml) -78°C :ssa. Saatua seosta sekoitettiin jäällä jäähdyttäen reaktion tapahtumiseksi. Reaktioseos kaadettiin veteen ja saatu seos uutettiin metyleenidikloridilla. Orgaaninen kerros tislattiin liuottimen poistamiseksi ja jäännökselle suoritettiin silikageelipylväskromatografia ja eluoitiin liuotti-

mella (etyyliasettaatti/heksaani = 1:5), jolloin saatiin 20 g t-butyyl-4-[(1-okso-3-tetrahydropyran-2-yylioksi)propyyli]bentsoaattia. Tälle tuotteelle suoritettiin edelleen Wittig-reaktio. Toisin sanoen, n-butyylilitiumia (2,5M heksaaniliuos, 96 ml) tiputettiin metyyylitrifenyylifosfoniumbromidin (86 g) suspensioon THF:ssä (500 ml) -78°C:ssa. Saatua seosta sekoitettiin jäällä jäähdyttäen, jonka jälkeen lisättiin pisaroittain t-butyyl-4-[(1-okso-3-tetrahydropyran-2-yylioksi)propyyli]bentsoaatin (20 g) liuos THF:ssä (40 ml). Saatua seosta sekoitettiin huoneenlämmössä. Reaktioseos kaadettiin ammoniumkloridin kylläiseen vesiliuokseen ja saatu seos uutettiin eetterillä. Orgaaninen kerros tislattiin liuottimen poistamiseksi ja jäännökselle suoritettiin silikageelipylväskromatografia ja eluoitiin liuottimella (etyyliasettaatti/heksaani = 1:5), jolloin saatiin eksometyleeniyhdiste (vastaten yhdistettä, jolla on kaava (30), jossa R² on fenyleeni ja R⁷ on t-Bu). Tämä yhdiste käsiteltiin p-tolueenisulfonihapolla (katalyyttinen määrä) metanolissa (200 ml) THP-ryhmän poistamiseksi. Saatiin 8,5 g primääristä alkoholia (vastaten yhdistettä, jolla on kaava (31), jossa R² on fenyleeni ja R⁷ on t-Bu). Tämä alkoholi liuotettiin eetteriin (200 ml), jonka jälkeen lisättiin trietyyliamiinia (24 ml) ja metaanisulfonyylikloridia (5,3 ml) jäällä jäähdyttäen. Saatua seosta sekoitettiin reaktion tapahtumiseksi. Reaktioseos kaadettiin veteen ja saatu seos uutettiin eetterillä. Orgaaninen kerros tislattiin liuottimen poistamiseksi. Jäännöstä käytettiin sellaisenaan seuraavaan reaktioon. Nimittäin, saatu mesylaatti liuotettiin asetoniin (350 ml), jonka jälkeen lisättiin natriumjodidia (16,9 g). Saatua seosta kuumennettiin palautusjäähdytyksessä reaktion tapahtumiseksi. Reaktioseos kaadettiin veteen ja saatu seos uutettiin eetterillä. Orgaaninen kerros tislattiin liuottimen poistamiseksi. Jäännökselle suoritettiin silikageelipylväskromatografia ja eluoitiin liuottimella (eetteri/heksaani = 1:10), jolloin saatiin 11 g otsikon yhdistettä värittömänä öljynä (31%).

NMR(CDCl₃) δ(ppm):

1.58 (9H, s, t-Bu), 3.08 (2H, t, J=7.2Hz, I-CH₂CH₂=), 3.19 (2H, t, J=7.2Hz, I-CH₂-CH₂-), 5.22 (1H, brs, olefinic proton), 5.47 (1H, brs, olefinic proton), 7.41 (2H, d, J=8.4Hz, ArH), 7.96 (2H, d, J=8.4Hz, ArH)

Preparatiivinen esimerkki 11

t-Butyyli-4-[4-[N-syaanimetyyli-N-β-syaanivinyyliamino]-2-buten-3-yyli]bentsoaatti

[yhdiste, jolla on kaava (13), jossa n on 1, R² on fenyleeniryhmä, R³ ja R⁴ muodostavat etylideeniryhmän, ja R⁷ on t-Bu]

N-Syaanimetyyliaminoakrylonitriili (5 g, 47 mmol) liuotettiin seokseen, jossa oli THF:ää (150 ml) ja DMF:ää (30 ml), jonka jälkeen lisättiin 60% natriumhydridiä (1,9 g, 47 mmol) jäällä jäähdyttäen. Preparatiivisessa esimerkissä 10 valmistetun t-butyli-4-[1-metyleen-3-jodipropyli]bentsoatin (9 g, 25 mmol) liuos THF:ssä (20 ml) tiputettiin yllävalmistettuun seokseen jäällä jäähdyttäen. Saatua seosta sekoitettiin huoneenlämmössä yksi tunti. Saatu reaktioseos kaadettiin ammoniumkloridin kyläiseen vesiliuokseen ja saatu seos uutettiin etyyliasetaatilla. Orgaaninen kerros tislattiin liuottimen poistamiseksi ja jäänökselle suoritettiin silikageelipylväskromatografia ja eluoi-
ttiin liuottimella (etyyliasetatti/heksaani = 1:3), jolloin saatiin 4 g otsikon yhdistettä (47%), joka koostui kahdesta isomeeristä, t.s. Z- ja E-isomeereistä. Molempien isomeerien spektritiedot on annettu jäljessä.

NMR(CDCl₃) δ(ppm):

1.6 (9H, s, t-Bu), 1.67 (3H, d, J=8Hz, ethylidene-Me), 3.83 (2H, s, -N-CH₂-), 4.01 (1H, d, J=15Hz, -N-CH=CH-CN), 4.06 (2H, s, -N-CH₂-), 5.9 (1H, q, J=8Hz, ethylidene-H), 6.75 (1H, d, J=15Hz, -N-CH=CH-CN), 7.18 (2H, d, J=8.4Hz, ArH), 8.01 (2H, d, J=8.4Hz, ArH)
1.59 (9H, s, t-Bu), 1.99 (3H, d, J=9Hz, ethylidene-Me), 3.75 (2H, s, -N-CH₂-), 4.12 (1H, d, J=15Hz, N-CH=CH-CN), 4.28 (2H, s, N-CH₂-), 6.29 (1H, q, J=9Hz, ethylidene-H), 6.86 (1H, d, J=15Hz, -N-CH=CH-CN), 7.28 (2H, d, J=8.4Hz, ArH), 7.96 (2H, d, J=8.4Hz, ArH)

MS: FAB-MS m/z: 338(M+H)⁺

Preparatiivinen esimerkki 12

t-Butyyli-4-[2-(3-amino-2-syaanipyrrol-1-yyli)-1-etylideeni-etyyli]bentsoaatti

[yhdiste, jota esittää kaava (7), jossa n on 1, R² on fenyleeniryhmä, R³ ja R⁴ muodostavat etylideeniryhmän ja R⁷ on t-Bu]

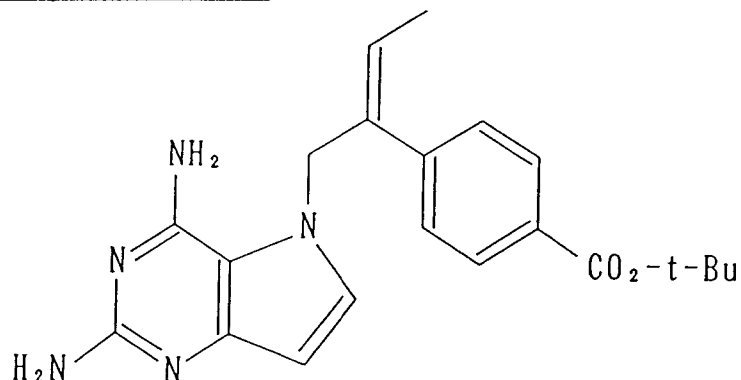
Preparatiivisessa esimerkissä 11 valmistettu t-butyyl-4-[4-[N-syaanimetyyli-N-β-syaanivinyyliamino]-2-buten-3-yyli]bentsoaattia (4 g) liuotettiin eetteriin (500 ml) ja saatua liuosta säteilytettiin valolla (korkeapaineisesta elohopealampusta) asetofenonin läsnäollessa (2 ml) huoneenlämmössä. Reaktioseos tislattiin liuottimen poistamiseksi. Jäännökselle suoritettiin silikaageelipylväskromatografia ja eluoiitiin liuottimella (eetteri/heksaani = 2:1) Z-isomeerin eristämiseksi. Tämä isomeeri käsiteltiin LDA:lla samalla tavalla kuin preparatiivisessa esimerkissä 3, jolloin saatiin 1,2 g otsikon yhdistettä renkaan sulkeutuessa (30%).

NMR(CDCl₃) δ(ppm):

1.58 (9H, s, t-Bu), 1.58 (3H × 2/3, d, J=9Hz, ethylidene-Me), 1.99 (3H × 1/3, d, J=9Hz, ethylidene-Me), 4.63 (2H × 2/3, s, >N-CH₂=), 4.91 (2H × 1/3, s, >N-CH₂=), 5.49 (1H × 1/3, d, J=3Hz, pyrrole 4-H), 5.53 (1H × 2/3, d, J=3Hz, pyrrole 4-H), 5.78 (1H × 2/3, q, J=9Hz, ethylidene-H), 6.19 (1H × 1/3, q, J=9Hz, ethylidene-H), 6.35 (1H × 2/3, d, J=3Hz, pyrrole 5-H), 6.38 (1H × 1/3, d, J=3Hz, pyrrole 5-H), 7.08 (2H × 2/3, d, J=8.4Hz, ArH), 7.87 (2H × 1/3, d, J=8.4 Hz, ArH), 7.92 (2H × 2/3, d, J=8.4Hz, ArH)

Esimerkki 7

t-Butyyli-4-[2-(2,4-diaminopyrrolo[3,2-d]pyrimidin-5-yyli)-1-etylideenietyyli]bentsoaatti

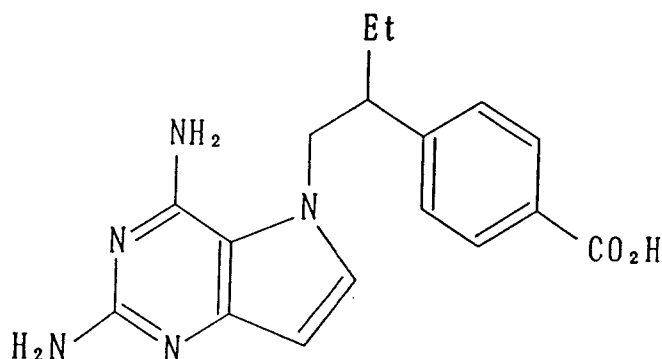


[yhdiste, jolla on kaava (6), jossa n on 1, R¹ on NH₂, R² on fenyleeniryhmä, R³ ja R⁴ muodostavat etylideeniryhmän ja R⁷ on t-Bu]

Preparatiivisessa esimerkissä 12 valmistettu t-butyyli-4-[2-(3-amino-2-syaanipyrrol-1-yyli)-1-etylideeni-etyyli]bentsoaatti (1,2 g, 3,6 mmol) käsiteltiin samalla menetelmällä kuin esimerkissä 1, jolloin renkaan sulkeutuessa saatiin 0,71 g otsikon yhdistettä (52%).

Esimerkki 8

4-[2-(2,4-Diaminopyrrolo[3,2-d]pyrimidin-5-yyli)-1-etyyli-etyyli]bentsoehappo



[yhdiste, jota esittää kaava (2), jossa n on 1, R¹ on NH₂, R² on fenyleeniryhmä, R³ on H ja R⁴ on Et]

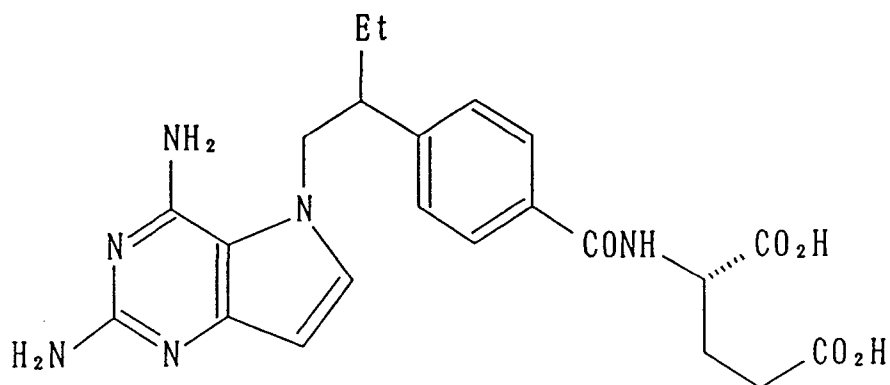
Esimerkissä 7 valmistettu t-butyylimidi-4-[2-(2,4-diaminopyrrolo[3,2-d]pyrimidin-5-yyli)-1-etyylimidi]bentsoaatti pelkistettiin katalyyttisesti 10% palladiumhiilellä (0,2 g) seoksessa, jossa oli etikkahappoa (15 ml) ja metanolia (150 ml). Pelkistystuote lisättiin seokseen, jossa oli 1N vetykloridihapon vesiliuosta (50 ml) ja 1,4-dioksaania (50 ml). Saatua seosta sekoitettiin 90°C:ssa yksi tunti reaktion tapahtumiseksi. Reaktioseos konsentroitiin, sille suoritettiin silikageelipylväskromatografia ja eluointi liuottimella (etikkahappo/metanoli/etyyliasetatti = 1:1:5), jolloin saatiin 0,5 g otsikon yhdistettä (83%).

NMR(CD₃OD+CDCl₃) δ(ppm):

0.78 (3H, t, J=7.2Hz, -CH₂CH₃), 1.64 - 2.18 (2H, m, -CH₂=CH₃), 2.96 - 3.02 (1H, m, -N-CH₂CH-Ar), 4.31 - 4.72 (2H, m, -N-CH₂=CH-Ar), 5.98 (1H, d, J=3Hz, 7-H), 6.96 (1H, d, J=3Hz, 6-H), 7.02 - 7.18 (2H, m, ArH), 7.82 - 7.94 (2H, m, ArH)

Esimerkki 9

N-[4-[2-(2,4-Diaminopyrrolo[3,2-d]pyrimidin-5-yyli)-1-etyylimidi]bentsooyli]-L-glutamaatti



[yhdiste, jota esittää kaava (1), jossa n on 1, R^1 on NH_2 , R^2 on fenyleeniryhmä, R^3 on H ja R^4 on Et]

Esimerkissä 8 valmistettu 4-[2-(2,4-diaminopyrrolo[3,2-d]pyrimidin-5-yyli)-1-etyylietyyli]bentsoehappo (0,5 g, 1,6 mmol) kondensoitiin dietyyli-L-glutamaattihydrokloridin kanssa samalla tavalla kuin esimerkissä 2. Kondensaatiotuotteen etyyliesteri-
osat hydrolysoitiin, jolloin saatiin otsikon yhdiste. Yhdiste puhdistettiin silikageelikromatografialla ja saatu kiinteä aine pestiin etanolilla ja pienellä määrällä metanolia, jolloin saatiin 170 mg puhdasta tuotetta vaaleankeltaisena jauheena (24%).

molekyylikaava $C_{22}H_{26}N_6O_5 \cdot 2H_2O$

NMR($CD_3OD+CDCl_3$) δ (ppm):

0.71 (3H, t, $J=7.2Hz$, CH_2CH_3), 1.62 - 2.22 (6H, m,

$CH_2=CH_3$, $-CH_2CH_2CO_2H$), 2.91 - 2.98 (1H, m,

N- $CH_2-CH-Ar$), 4.19 - 4.45 (2H, m, N- $CH_2=CH-Ar$),

4.58 - 4.63 (1H, m, $-CONHCH-$), 5.91 (1H, d,

$J=3Hz$, 7H), 6.96 (1H, d, $J=3Hz$, 6H), 7.23 - 7.27

(2H, m, ArH), 7.76 - 7.81 (2H, m, ArH)

MS: FAB-MS m/z : 499 ($C_{22}H_{24}N_6O_5Na_2+H$)⁺

Preparatiivinen esimerkki 13

t-Butyyli-5-formyyli-2-tiofeenikarboksylaatti

[yhdiste, jota esittää kaava (18), jossa R^2 on tieenidiyyli-ryhmä, R^4 on H ja R^7 on t-Bu]

1,7M liuos t-butyylilitiumia pentaanissa (8,0 ml, 13,6 mmol) tiputettiin liuokseen, jossa oli t-butyyli-2-tiofeenikarboksylaattia (1,84 g, 10 mmol) ja N,N,N',N'-tetrametyylietyleenidiamiinia (1,74 g, 15 mmol) vedettömässä tetrahydrofuuraanissa typpi-ilmakehässä, samalla kun liuosta sekoitettiin jäähdyttäen kuivan jään ja asetonin seoksessa. Saatua seosta sekoitettiin noin 50 minuuttia. Vedetöntä dimetyyliformamidia (50 ml) tiputettiin vähän kerrallaan saatuun seokseen reaktion

tapahtumiseksi. Saadun nestemäisen seoksen lämpötila nostettiin huoneenlämpöön ja saatua seosta sekoitettiin 40 minuuttia ja kaadettiin 300 ml:aan dietyylieetterin/0,3N vetykloridihapon (2:1) seokseen. Saatua seosta sekoitettiin. Orgaaninen kerros otettiin talteen, pestiin fosfaattipuskurilla (pH:7) ja tavallisen suolan vesiliuoksella, kuivattiin ja tislattiin liuottimen poistamiseksi. Jäännös puhdistettiin silikageelipylväskromatografialla (käyttäen n-heksaanin/etyyliasetaatin (8:1) seosta kehittimenä), jolloin saatiin 1,7 g otsikon yhdistettä.

NMR(CDCl₃) δ (ppm):

1.59 (9H, s), 7.70 (1H, d, J=4.0Hz), 7.75 (1H, d, J=4.0Hz), 9.95 (1H, s)

IR (neat) ν :

2981, 1713, 1682 cm⁻¹

Preparatiivinen esimerkki 14

t-Butyyli-5-(2-etoksikarbonyyli-E-etenyyli)-2-tiofeenikarboksy- laatti

[yhdiste, jota esittää kaava (19), jossa R² on tieenidiyyyliryhmä, R⁴ on H, R⁷ on t-Bu]

Natriumhydridi (min. 60% parafiinidispersio, 1,88 g, noin 47 mol) pestiin vedettömällä heksaanilla typpivirrassa ja dispergoitiin tetrahydrofuraaniin. Saatua dispersiota sekoitettiin jäällä jäähdyttäen, jonka jälkeen lisättiin pisaroittain etyyli-dietyylifosfonoasetaatin (10,53 g, 47 mmol) liuos vedettömässä tetrahydrofuraanissa. Saatua seosta sekoitettiin huoneenlämmössä 15 minuuttia. Preparatiivisessa esimerkissä 13 valmistetun t-butyyli-5-formyyli-2-tiofeenikarboksylaatin (6,65 g, 31,3 mmol) liuos vedettömässä tetrahydrofuraanissa tiputettiin saatuun seokseen. Saatua seosta sekoitettiin huoneenlämmössä 30 minuuttia, laimennettiin dietyylieetterillä, pestiin laimealla emäksellä, laimealla vetykloridihapolla ja tavallisen suolan vesiliuoksella, kuivattiin ja haihdutettiin kuiviin vakuuissa. Jäännös puhdistettiin silikageelipylväskromatografialla (käyttäen n-heksaanin/etyyliasetaatin (8:1) seosta kehittimenä), jolloin saatiin 7,58 g otsikon yhdistettä.

NMR(CDCl₃) δ (ppm):

1.33 (3H, t, J=7.2Hz), 1.57 (9H, s), 4.25 (2H, q,

$J=7.2\text{Hz}$), 6.33 (1H, d, $J=15.6\text{Hz}$), 7.18 (1H, d, $J=4.0\text{Hz}$), 7.61 (1H, d, $J=4.0\text{Hz}$), 7.70 (1H, d, $J=15.6\text{Hz}$)

IR (neat) ν :

2980, 1713, 1706, 1630, 969 cm^{-1}

Preparatiivinen esimerkki 15

t-Butyyli-5-(2-etoksikarbonyylietyyli)-2-tiofeenikarboksylaatti

Preparatiivisessa esimerkissä 14 valmistettu t-butyyli-5-(2-etoksikarbonyyli-E-etenyyli)-2-tiofeenikarboksylaatti (7,58 g, 26,8 mmol) pelkistettiin katalyyttisesti 10% palladiumhiilellä (1,05 g) etanolissa huoneenlämmössä. Kun reaktio oli tapahtunut, katalyytti suodatettiin pois ja suodos konsentroitiin ja haihdutettiin kuiviin vakuumissa. Saatiin 7,6 g otsikon yhdistettä.

NMR(neat) δ (ppm):

1.26 (3H, t, $J=7.2\text{Hz}$), 1.56 (9H, s), 2.68 (2H, t, $J=7.6\text{Hz}$), 3.15 (2H, t, d, $J=7\text{Hz}$, 0.8Hz), 4.15 (2H, q, $J=7.2\text{Hz}$), 6.79 (1H, dt, $J=3.6\text{Hz}$, 0.8Hz), 7.54 (1H, d, $J=3.6\text{Hz}$)

Preparatiivinen esimerkki 16

t-Butyyli-5-(3-hydroksipropyli)-2-tiofeenikarboksylaatti

[yhdiste, jolla on kaava (21), jossa R^2 on tieenidiyyli-ryhmä, R^4 on H ja R^7 on t-Bu]

t-Butyyli-5-(2-etoksikarbonyylietyyli)-2-tiofeenikarboksylaatti (7,6 g), 26,8 mmol), joka oli valmistettu preparatiivisessa esimerkissä 15, hydrolysoitiin osittain etanolin ja 1N natriumhydroksidin seoksessa huoneenlämmössä, jolloin saatiin 6,1 g 3-(5-t-butoksikarbonyylitiofen-2-yyli)propionihappoa. Tämä happo liuotettiin vedettömään tetrahydrofuraaniin ja saatu liuos tiputettiin boraanin liuokseen tetrahydrofuraanissa, joka oli ennalta valmistettu natriumboorihydridistä (3,37 g, 89 ml) ja trifluoriboraani-dietyylieetterikompleksista (16,9 g, 119 mmol), jäällä jäähdyttäen noin 30 minuutissa. Saatua seosta sekoitettiin 30

minuuttia, jonka jälkeen lisättiin vähän kerrallaan tiputtaen metanolia. Kun vetykaasun kehittyminen oli lakannut, reaktioseos suodatettiin ja suodos haihdutettiin kuiviin. Jäännökseen lisättiin metanolia booriyhdisteen poistamiseksi atseotrooppisesti tislamalla. Jäännös liuotettiin dietyylieetteriin ja saatu liuos pestiin laimealla vetykloridihapolla ja tavallisen suolan vesiliuoksella, kuivattiin ja tislattiin liuottimen poistamiseksi. Jäännös haihdutettiin kuiviin vakuumissa, jolloin saatiin 6,0 g yhdistettä.

NMR(CDCl₃) δ (ppm):

1.56 (9H, s), 1.94 (2H, tt, J=7.6Hz, 6.4Hz), 2.93 (2H, td, J=7.6Hz, 0.8Hz), 3.70 (2H, t, J=6.4Hz), 6.78 (1H, dt, J=3.6Hz, 0.8Hz), 7.54 (1H, d, J=3.6Hz)

IR (neat) ν :

3200 ~ 3700, 2978, 2935, 1703 cm⁻¹

Preparatiivinen esimerkki 17

t-Butyyli-5-(3-bromipropyli)-2-tiofeenikarboksylaatti

[yhdiste, jota esittää kaava (12a), jossa R² on tieenidiyyli-ryhmä, R⁴ on H, R⁷ on t-Bu ja Y on Br]

t-Butyyli-5-(3-hydroksipropyli)-2-tiofeenikarboksylaatti (6,0 g, 23,9 mmol), joka oli valmistettu preparatiivisessa esimerkissä 16, käsiteltiin samalla tavalla kuin preparatiivisessa esimerkissä 2. Saatiin 6,2 g otsikon yhdistettä.

NMR(CDCl₃) δ (ppm):

1.56 (9H, s), 2.21 (2H, tt, J=7.2Hz, 6.4Hz), 3.00 (2H, td, J=7.2Hz, 0.8Hz), 3.42 (2H, t, J=6.4Hz), 6.81 (1H, dt, J=3.6Hz, 0.8Hz), 7.55 (1H, d, J=3.6Hz)

Preparatiivinen esimerkki 18

t-Butyyli-5-[3-(3-amino-2-syaanipyrrol-1-yyli)propyyli]-2-tiofeenikarboksylaatti

[yhdiste (7): $n = 2$, $R^2 =$ tieenidiyyyliryhmä, $R^3 = R^4 = H$, $R^7 = t\text{-Bu}$]

Toistettiin sama menetelmä kuin preparatiivisessa esimerkissä 3, paitsi että lähtöaineina käytettiin 3-(N-syaanimetyyli)aminoakrylonitriiliä (2,8 g) ja t-butyyli-5-(3-bromipropyyli)-2-tiofeenikarboksylaattia [yhdiste (12): $n = 2$, R^2 on tieenidyyliryhmä, $R^3 = R^4 = H$, $R^7 = t\text{-Bu}$ -ryhmä], jolloin saatiin 6 g (70%) kohdeyhdistettä t-butyyli-(E)-5-[3-(N-syaanimetyyli-N- β -syaanivinyyli-amino)propyyli]-2-tiofeenikarboksylaattia.

NMR (CDCl_3) δ (ppm) :

1. 57(9H, s, t-Bu), 1.98-2.07(2H, m, N-CH₂-CH₂-CH₂-Ar),
2. 88(2H, t, J=7.2Hz, N-CH₂-CH₂-CH₂-Ar),
3. 27(2H, t, J=7.2Hz, N-CH₂-CH₂-CH₂-Ar), 3.96(2H, s, N-CH₂-CN),
4. 06(1H, d, J=18Hz, N-CH=CH-CN), 6.79(1H, d, J=3.6Hz, ArH),
6. 83(1H, d, J=18Hz, N-CH=CH-CN), 7.56(1H, d, J=3.6Hz, ArH)

Edellä valmistettua E-isomeeriä säteilytettiin valolla samalla tavalla kuin preparatiivisessa esimerkissä 3, jolloin saatiin 2,8 g (47%) t-butyyli-Z-5-[3-(N-syaanimetyyli-N- β -syaanivinyyli-amino)propyyli]-2-tiofeenikarboksylaattia [yhdiste (14)].

NMR (CDCl_3) δ (ppm) :

1. 56(9H, s, t-Bu), 2.04-2.13(2H, m, N-CH₂-CH₂-CH₂-Ar),
2. 92(2H, t, J=7.2Hz, N-CH₂-CH₂-CH₂-Ar),
3. 44(2H, t, J=7.2Hz, N-CH₂-CH₂-CH₂-Ar), 4.01(1H, d, J=10Hz, N-CH=CH-CN),
4. 28(2H, s, N-CH₂-CN), 6.22(1H, d, J=10Hz, N-CH=CH-CN),
6. 79(1H, d, J=3.6Hz, ArH), 7.54(1H, d, J=3.6Hz, ArH)

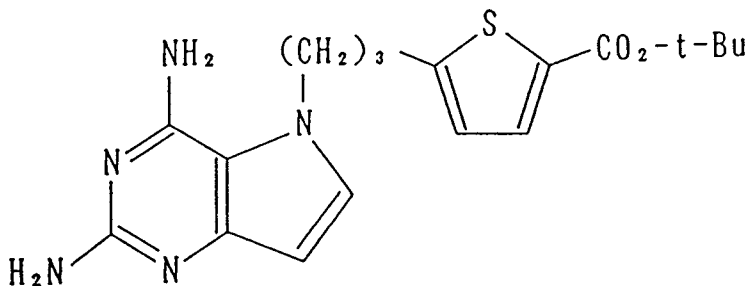
Z-isomeerille (41) (2,8 g) suoritettiin sama renkaan sulkeminen LDA:lla kuin preparatiivisessa esimerkissä 3, jolloin saatiin 2,4 g (86%) kohteena olevaa otsikon yhdistettä, t.s. t-butyyl-5-[3-amino-2-syaanipyrrol-1-yyli]propyyli]-2-tiofeenikarboksy-laattia [yhdiste (7): $n = 2$, $R^2 =$ tieenidiyyli-ryhmä, $R^3 = R^4 = H$, $R^7 = t-Bu$]

NMR ($CDCl_3$) δ (ppm) :

- 1.56(9H, s, t-Bu), 2.16(2H, m, $N-CH_2-CH_2-CH_2-Ar$),
 2.79(2H, t, $J=7.2\text{ Hz}$, $N-CH_2-CH_2-CH_2-Ar$),
 3.9(2H, t, $J=7.2\text{ Hz}$, $N-CH_2-CH_2-CH_2-Ar$), 5.64(1H, d, $J=2.8\text{ Hz}$, ピロール4-H),
 6.52(1H, d, $J=2.8\text{ Hz}$, ピロール5-H), 6.77(2H, d, $J=3.6\text{ Hz}$, ArH),
 7.55(1H, d, $J=3.6\text{ Hz}$, ArH)

Esimerkki 10

t-Butyyli-5-[3-(2,4-diaminopyrrolo[3,2-d]pyrimidin-5-yyli)propyyli]-2-tiofeenikarboksylaatti



[yhdiste (6): $n = 2$, $R^1 = NH_2$, $R^2 =$ tieenidiyyli-ryhmä, $R^3 = R^4 = H$, R^7 on t-Bu]

Preparatiivisessa esimerkissä 18 valmistetulle t-butyyl-5-[3-(3-amino-2-syaanipyrrol-1-yyli)propyyli]-2-tiofeenikarboksylaatile (7) (2,4 g) suoritettiin sama renkaan sulkeminen kuin esimerkissä 1, jolloin saatiin 2,1 g (78%) kohteena olevaa otsikon yhdistettä pyrrolopyrimidiinirenkaan muodostuessa.

NMR (CD₃OD) δ (ppm) :

1. 54(9H, s, t-Bu), 2. 13-2. 21(2H, m, N-CH₂-CH₂-CH₂-Ar),
2. 81(2H, t, J=7. 2Hz, N-CH₂-CH₂-CH₂-Ar),
4. 37(2H, t, J=7. 2Hz, N-CH₂-CH₂-CH₂-Ar), 6. 18(1H, d, J=3Hz, 7-H),
6. 81(1H, d, J=3. 8Hz, ArH), 7. 34(1H, d, J=3Hz, 6-H),
7. 5(1H, d, J=3. 8Hz, ArH)

Esimerkki 11

N-[5-[3-(2,4-Diaminopyrrolo[3,2-d]pyrimidin-5-yyli)propyyli]-tenoyyli]-L-glutamaatti

[yhdiste (7): n = 2, R² = tieenidiyyyliryhmä, R³ = R⁴ = H]

Samalla tavalla kuin esimerkissä 2 hydrolysoitiin esimerkissä 10 valmistettu t-butyyl-5-[3-(2,4-diaminopyrrolo[3,2-d]pyrimidin-5-yyli)propyyli]-2-tiofeenikarboksylaatti [yhdiste (6)], kondensoitiin dietyyliglutamaatin kanssa käyttäen DPPA:ta, ja hydrolysoitiin emäksen kanssa, jolloin saatiin 0,95 g (38%) otsikon yhdistettä vaaleankeltaisena kiteisenä aineena.

molekyylikaava: C₁₉H₂₂N₆O₅S

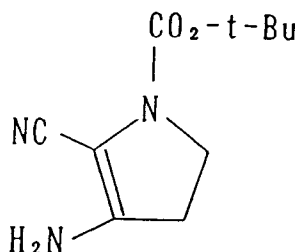
MS: FAB-MS m/z: 447 (M+H⁺)

NMR (DMSO) δ (ppm) :

1. 84-2. 03(4H, m, N-CH₂-CH₂-CH₂-Ar, NHCH-CH₂-CH₂-CO₂H),
2. 24-2. 28(2H, m, NHCH-CH₂-CH₂-CO₂H),
2. 68(2H, t, J=7. 2Hz, N-CH₂-CH₂-CH₂-Ar),
4. 21-4. 33(3H, m, -CONHCH-, N-CH₂-CH₂-CH₂-Ar), 5. 98(1H, d, J=3. 2Hz, 7-H),
6. 67-6. 83(2H, brd, NH₂), 6. 81(1H, d, J=3. 8Hz, ArH),
7. 07-7. 15(2H, brd, NH₂), 7. 32((1H, dd, J=3, 2Hz, 1, 2Hz, 6-H),
7. 61(1H, d, J=3. 8Hz, ArH), 8. 27(1H, d, J=8Hz, -CONH-)

Preparatiivinen esimerkki 19

1-t-Butoksikarbonyyli-3-amino-2-syaani- Δ^2 -pyrroliini



N-Syaanimetyyli- β -alaniinietyyliesteri (36 g, 0,23 mol) liuotettiin CH_2Cl_2 :iin (200 ml), jonka jälkeen lisättiin trietyyliaminiä (48 ml) ja di-t-butyylidikarbonaattia (55 g). Saatua seosta sekoitettiin huoneenlämmössä reaktion tapahtumiseksi. Reaktioseos kaadettiin veteen ja saatu seos uutettiin etyyliasetaatilla. Orgaaninen kerros tislattiin liuottimen poistamiseksi. Jäännökselle suoritettiin silikageelipylväskromatografia ja eluoiitiin liuottimella (etyyliasetaatti/heksaani = 1:3), jolloin saatiin 22,7 g N-t-butoksikarbonyyli-N-syaanimetyyli- β -alaniinin etyyliesteri. Sitten tälle esterille suoritettiin renkaan sulkeminen. Liuos, jossa on N-t-butoksikarbonyyli-N-syaanimetyyli- β -alaniinietyyliesteriä (22,7 g) tolueenissa (100 ml), tiputettiin seokseen t-BuOK (9,9 g)/tolueeni (400 ml) jäillä jäähdyttäen. Saatua seosta sekoitettiin jäillä jäähdyttäen reaktion tapahtumiseksi. Reaktioseos kaadettiin fosfaattipuskuriin, jonka pH oli 7,1. Saatu seos tehtiin heikosti happamaksi ja uutettiin kloroformilla. Orgaaninen kerros tislattiin liuottimen poistamiseksi. Jäännöstä käytettiin seuraavaan vaiheeseen. Jäännös liuotettiin etanoliin (300 ml), jonka jälkeen lisättiin HCO_2NH_4 :iin (11,3 g). Saatua seosta kuumennettiin palautusjäähdytyksessä reaktion tapahtumiseksi. Reaktioseos konsentroitiin, jonka jälkeen lisättiin ammoniumkloridin kylläistä vesiliuosta. Saatu seos uutettiin etyyliasetaatilla ja orgaaninen kerros tislattiin liuottimen poistamiseksi. Jäännökselle suoritettiin silikageelipylväskromatografia ja eluoiitiin liuottimella (etyyliasetaatti/heksaani = 1:2), jolloin saatiin 4,5 g (9,6%) kohteena olevaa otsikon yhdistettä.

* viite: Henry Rapoport et al., J. Am. Chem. Soc., 86, 5293 (1964)

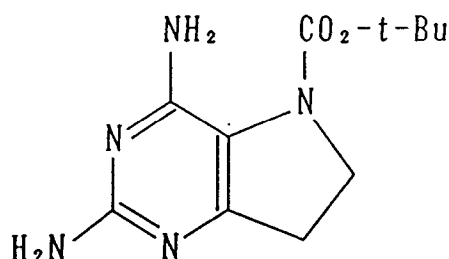
NMR(CDCl₃) δ (ppm):

1.51 (9H, s, t-Bu), 2.73 (2H, t, J=7.4Hz, pyrroline 4-H), 3.77 (2H, t, J=7.4Hz, pyrroline 5-H), 4.28 (2H, brs, NH₂).

Preparatiivinen esimerkki 20

5-t-Butoksikarbonyyli-2,4-diamino-6,7-dihydropyrrolo[3,2-d]-pyrimidiini

[5-t-Butoksikarbonyyli-2,4-diamino- Δ^2 -pyrrolino[3,2-d]-pyrimidiini]



Renkaan sulkeminen suoritettiin. Preparatiivisessa esimerkissä 19 valmistettu 1-t-butoksikarbonyyli-3-amino-2-syaani- Δ^2 -pyrroliini (2 g) liuotettiin t-butanoliin (30 ml), jonka jälkeen lisättiin guanidiinikarbonaattia (5,2 g). Saatu seos pantiin ruostumattomaan terässylinteriin ja kuumennettiin 145°C:ssa 24 tuntia hermeettisesti suljetussa tilassa. Saatu seos konsentroitiin, sille suoritettiin silikageelipylväskromatografia ja eluoitiin liuottimella (etyyliasetatti/metanoli/etikkahappo = 20:1:1), jolloin saatiin 1,2 g (50%) kohteena olevaa otsikon yhdistettä kiteisenä aineena.

NMR (CD₃OD) δ (ppm) :

1.53(9H, s, t-Bu), 2.91(2H, t, J=8.4Hz, 7-H), 3.94(2H, t, J=8.4Hz, 6-H)

Esimerkki 12

t-Butyyli-N-[4-[3-(2,4-diamino-6,7-dihydropyrrolo[3,2-d]pyrimidin-5-yyli)propyyli]bentsoaatti

[t-Butyyli-N-[4-[3-(2,4-diamino- Δ^2 -pyrrolino[3,2-d]pyrimidin-5-yyli)propyyli]bentsoaatti]

Preparatiivisessa esimerkissä 20 valmistettua 5-t-butoksykarbonyyli-2,4-diamino-6,7-dihydropyrrolo[3,2-d]pyrimidiiniä (0,7 g) käsiteltiin 1N HCl/AcOH:lla (20 ml) ja saatu seos tislattiin liuottimen poistamiseksi. Jäännös kuivatettiin täysin ja liuotettiin DMF:ään (15 ml), jonka jälkeen lisättiin natriumasetaattia (0,69 g) ja t-butyyl-4-(3-jodipropyyl)bentsoaattia (0,96 g), joka valmistettiin preparatiivisessa esimerkissä 2. Saatua seosta sekoitettiin huoneenlämmössä 24 tuntia reaktion tapahtumiseksi. Reaktioseos tislattiin liuottimen poistamiseksi. Jäännökselle suoritettiin silikageelipylväskromatografia ja eluointiin liuottimella (etyyliasetatti/metanoli/etikkahappo = 10:1:1), jolloin saatiin 0,83 g (79%) kohteena olevaa otsikon yhdistettä.

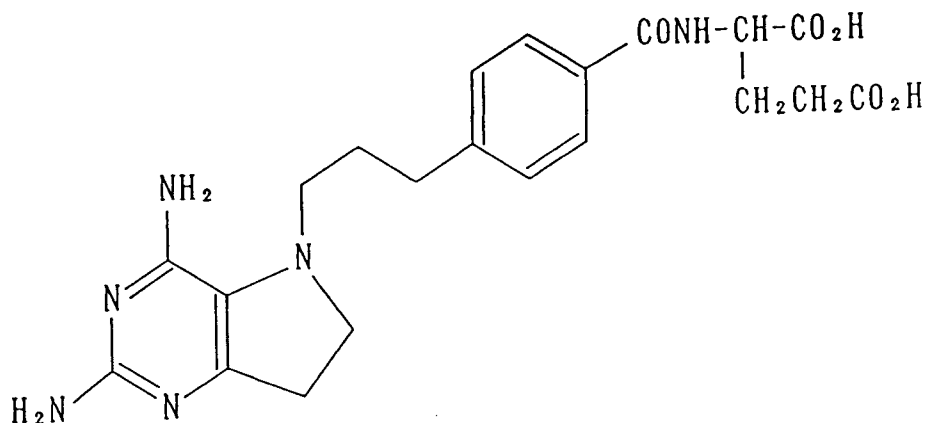
NMR (DMSO) δ (ppm) :

- 1. 47(9H, s, t-Bu), 1. 81-1. 93(2H, m, N-CH₂-CH₂-CH₂-Ar),
- 2. 62(2H, t, J=7. 6Hz, N-CH₂-CH₂-CH₂-Ar), 2. 67(2H, t, J=8. 4Hz, 7-H),
- 2. 77(2H, t, J=7. 6Hz, N-CH₂-CH₂-CH₂-Ar), 3. 17(2H, t, J=8. 4Hz, 6-H),
- 7. 27(2H, d, J=8Hz, ArH), 7. 76(1H, d, J=8Hz, ArH)

Esimerkki 13

N-[4-[3-(2,4-Diamino-6,7-dihydropyrrolo[3,2-d]pyrimidin-5-yyli)propyyli]-L-glutamaatti

[N-[4-[3-(2,4-Diamino- Δ^2 -pyrrolino[3,2-d]pyrimidin-5-yyli)-propyyli]-L-glutamaatti]



Samalla tavalla kuin esimerkissä 2 hydrolysoitiin esimerkissä 12 valmistettu t-butyylimorfoliini-N-[4-[3-(2,4-diamino-6,7-dihydropyrrolo-[3,2-d]pyrimidin-5-yyli)propyyli]bentsoaatti (0,2 g), kondensoitiin dietyyli-L-glutamaatin kanssa käyttämällä DPPA:ta, ja hydrolysoitiin emäksellä, jolloin saatiin 50 mg (22%) otsikon yhdistettä kiteisenä aineena.

molekyylikaava: $C_{21}H_{26}N_6O_5$

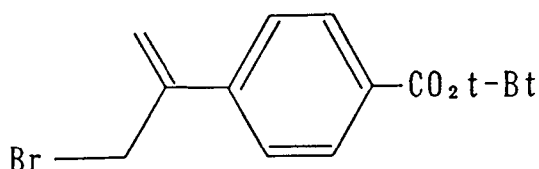
MS: FAB-MS m/z: 443 ($M+H^+$)

NMR (D_2O) δ (ppm) :

1.74-1.88(2H, m), 2.62-2.68(2H, m), 2.78-2.93(4H, m), 3.31-3.47(2H, m),
4.24-4.29(1H, m), 7.26(2H, d, $J=8\text{Hz}$), 7.67(2H, d, $J=8\text{Hz}$)

Preparatiivinen esimerkki 21

t-Butyyli-4-[2-bromi-1-metyleenietyyli]bentsoaatti



1,6M liuos (136 ml) n-BuLi:a heksaanissa tiputettiin metyyli-
fenyyli-*tert*-butoxyfosfoniumbromidin (78 g) suspensioon THF:ssä (400 ml)
lämpötilassa -78°C . Saatua seosta sekoitettiin jäällä jäähdyttä-
en, jonka jälkeen lisättiin tipoittain t-butyylimorfoliini-N-*tert*-
butoxykarbonylin (30 g, 145 mmol) liuos THF:ssä (100 ml). Saatua seosta
sekoitettiin jäällä jäähdyttäen ja kaadettiin ammoniumkloridin
kylläiseen vesiliuokseen. Saatu seos uutettiin eetterillä ja
orgaaninen kerros tislattiin liuottimen poistamiseksi. Jäännök-
selle suoritettiin silikageelipylväskromatografia ja eluointiin
liuottimella (eetteri/heksaani = 1:15), jolloin saatiin styree-
niyhdiste (23 g). Tämä yhdiste liuotettiin asetoniin (300 ml),
jonka jälkeen lisättiin OsO_4 -liuos (5 mg/ml, 30 ml) t-BuOH:ssa ja
4-metyylimorfoliini-N-oksidiä (50% vesiliuos, 75 ml) sekoittaen

huoneenlämmössä. Saatua seosta sekoitettiin huoneenlämmössä reaktion tapahtumiseksi. Reaktioseos kaadettiin veteen ja saatu seos uutettiin etyyliasetaatilla. Orgaaninen kerros tislattiin liuottimen poistamiseksi ja jäännökselle suoritettiin silikageelipylväskromatografia ja eluoitiin liuottimella (etyyliasetaat-ti/heksaani = 1:2), jolloin saatiin 25 g dioliyhdistettä. Tämä dioliyhdiste liuotettiin metyleenidikloridiin (500 ml), jonka jälkeen lisättiin trityylikloridia (88 g), 4-dimetyyliaminopyri-diiniä (12,8 g) ja trietyyliamiinia (44 ml). Saatua seosta se-koitettiin huoneenlämmössä reaktion tapahtumiseksi. Reaktioseos kaadettiin kylläiseen ammoniumkloridin vesiliuokseen ja saatu seos uutettiin eetterillä. Orgaaninen kerros tislattiin liuotti-men poistamiseksi. Jäännökselle suoritettiin silikageelipylväs-kromatografia ja eluoitiin liuottimella (etyyliasetaat-ti/heksaa-ni = 1:10), jolloin saatiin 35 g kohdeyhdistettä, jossa vain primäärinen alkoholiryhmä oli suojattu. Tälle yhdisteelle suori-tettiin Swernin hapetus. DMSO (40 ml) tiputettiin oksalyyliklo-ridin (20 ml) liuokseen metyleenidikloridissa (500 ml) -78°C:-ssa, jonka jälkeen lisättiin pisaroittain t-butyyl-4-[(1-hyd-roksi-2-trityylioksi)etyyli]bentsoaatin (35 g) liuos mety-leenidikloridissa (50 ml) -78°C:ssa. Saatua seosta sekoitettiin 30 minuuttia, jonka jälkeen lisättiin pisaroittain trietyy-liamiinia (94 ml) -78°C:ssa. Saatua seosta sekoitettiin jäällä jäähdyttäen reaktion tapahtumiseksi. Reaktioseos kaadettiin ve-teen ja saatu seos uutettiin metyleenidikloridilla. Orgaaninen kerros tislattiin liuottimen poistamiseksi ja jäännökselle suo-ritettiin silikageelipylväskromatografia ja eluoitiin liuotti-mella (etyyliasetaat-ti/heksaani = 1:12), jolloin saatiin oksoyh-diste (34 g). Tälle yhdisteelle suoritettiin Wittig-reaktio. 2,5M liuos (57 ml) n-BuLi:a heksaanissa tiputettiin metyyli-tri-fenyylifosfoniumbromidin (51 g) suspensioon THF:ssä (300 ml) lämpötilassa -78°C. Saatua seosta sekoitettiin jäällä jäähdyttä-en, jonka jälkeen lisättiin pisaroittain t-butyyl-4-[(1-okso-2-trityylioksi)etyyli]bentsoaattia (34 g) THF:ssä (100 ml). Saatua seosta sekoitettiin huoneenlämmössä ja saatu reaktioseos kaadet-tiin ammoniumkloridin kylläiseen vesiliuokseen. Saatu seos uu-tettiin eetterillä ja orgaaninen kerros tislattiin liuottimen poistamiseksi. Jäännökselle suoritettiin silikageelipylväskroma-tografia ja eluoitiin liuottimella (etyyliasetaat-ti/heksaani = 1:15), jolloin saatiin eksometyleeniyhdiste. Tämä yhdiste käsi-

telttiin p-tolueenisulfonihapolla (katalyyttinen määrä) metanolissa (120 ml)/etyyliasetaatissa (80 ml) trityyli-ryhmän poistamiseksi, jolloin saatiin 4-[(2-hydroksi-1-metyleen)etyyli]bentsoaatti (7,5 g). Tämä tuote liuotettiin eetteriin (200 ml), jonka jälkeen lisättiin trietyyliamiinia (23 ml) ja metaanisulfonyylikloridia (5,6 ml) jäällä jäähdyttäen. Saatua seosta sekoitettiin reaktion tapahtumiseksi. Reaktioseos kaadettiin veteen ja saatu seos uutettiin eetterillä. Orgaaninen kerros tislattiin liuottimen poistamiseksi ja jäännös käytettiin sellaisenaan seuraavaan reaktioon. Saatu mesyyliyhdiste liuotettiin asetoniin (300 ml), jonka jälkeen lisättiin LiBr (14 g). Saatua seosta kuumennettiin palautusjäähdytyksessä reaktion tapahtumiseksi. Reaktioseos kaadettiin veteen ja saatu seos uutettiin eetterillä. Orgaaninen kerros tislattiin liuottimen poistamiseksi. Jäännökselle suoritettiin silikageelipylväskromatografia ja eluoitiin liuottimella (eetteri/heksaani = 1:10), jolloin saatiin 8,8 g (20%) kohteena olevaa otsikon yhdistettä vaalean-keltaisena öljynä.

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ (ppm):

1.59 (9H, s, t-Bu), 4.19 (2H, s, $\text{BrCH}_2\text{-C}^{\text{I}}\text{-Ar}$), 5.57 (1H, brs, olefinic proton), 5.63 (1H, brs, olefinic proton)

Preparatiivinen esimerkki 22

t-Butyyli-4-[2-(3-amino-2-syaanipyrrol-1-yyli)-1-metyleenietyyli]bentsoaatti

[yhdiste(7): $n = 1$, $\text{R}^2 = \text{fenyleeniryhmä}$, $\text{R}^3\text{-R}^4 = \text{metyleeniryhmä}$, $\text{R}^7 = \text{t-Bu}$]

Toistettiin sama menetelmä kuin preparatiivisessa esimerkissä 3, paitsi että lähtöaineina käytettiin N-syaanimetyyliaminoakrylonitriiliä (3,2 g, 30 mmol) ja preparatiivisessa esimerkissä 21 valmistettua t-butyyli-4-[2-bromi-1-metyleenietyyli]bentsoaattia (8,8 g, 30 mmol), jolloin saatiin 7,5 g (77%) kohdeyhdistettä, t.s. (E)-t-butyyli-4-[3-[N-syaanimetyyli-N- β -syaanivinyyli-amino]-1-propen-2-yyli]bentsoaattia [yhdiste (13): $n = 1$, $\text{R}^2 = \text{fenyleeniryhmä}$, $\text{R}^3\text{-R}^4 = \text{metyleeniryhmä}$, $\text{R}^7 = \text{t-Bu}$].

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ (ppm):

1.59 (9H, s, t-Bu), 3.99 (2H, s, N-CH₂-CN), 4.15 (1H, d, J=15Hz, -N-CH=CH-CN), 4.24 (2H, brs, N-CH₂-C-Ar), 5.41 (1H, brs, olefinic proton), 5.71 (1H, brs, olefinic proton), 6.92 (1H, d, J=15Hz, -N-CH=CH-CN), 7.38 (2H, d, J=8Hz, ArH), 7.99 (2H, d, J=8Hz, ArH).

Edellä valmistettua E-isomeeria säteilytettiin valolla samalla tavalla kuin preparatiivisessa esimerkissä 3, jolloin saatiin 3 g (40%) Z-t-butyyl-4-[3-[N-syaanimetyyli-N-β-syaanivinyyli-amino]-1-propen-2-yyli]bentsoaatti [yhdiste (14)].

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ (ppm):

1.59 (9H, s, t-Bu), 4.06 (1H, d, J=10Hz, -N-CH=CH-CN), 4.27 (2H, s, N-CH₂-CN), 4.46 (2H, brs, N-CH₂-C-Ar), 5.43 (1H, brs, olefinic proton), 5.7 (1H, brs, olefinic proton), 6.29 (1H, d, J=10Hz, -N-CH=CH-CN), 7.41 (2H, d, J=8Hz, ArH), 7.8 (2H, d, J=8Hz, ArH).

Edellä valmistetulla Z-isomeerille [yhdiste (14)] (3 g) suoritettiin renkaansulkureaktio käyttäen LDA:ta samalla tavalla kuin preparatiivisessa esimerkissä 3, jolloin saatiin 0,8 g (27%) kohteena olevaa otsikon yhdistettä.

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ (ppm):

1.59 (9H, s, t-Bu), 3.63 (2H, brs, NH₂), 4.83 (2H, brs, N-CH₂-C-Ar), 5.11 (1H, brs, olefinic proton), 5.57 (1H, brs, olefinic proton), 5.61 (1H, d,

$J=2.8\text{Hz}$, pyrrole 4-H), 6.52 (1H, d, $J=2.8\text{Hz}$, pyrrole 5-H), 7.38 (2H, d, $J=8.4\text{Hz}$, ArH), 7.96 (2H, d, $J=8.4\text{Hz}$, ArH).

Esimerkki 14

t-Butyyli-4-[2-(2,4-diaminopyrrolo[3,2-d]pyrimidin-5-yyli)-1-metyleenietyyli]bentsoaatti

[yhdiste (6): $n = 1$, R^2 = fenyleeniryhmä, R^3-R^4 = metyleeniryhmä, R^7 = t-Bu]

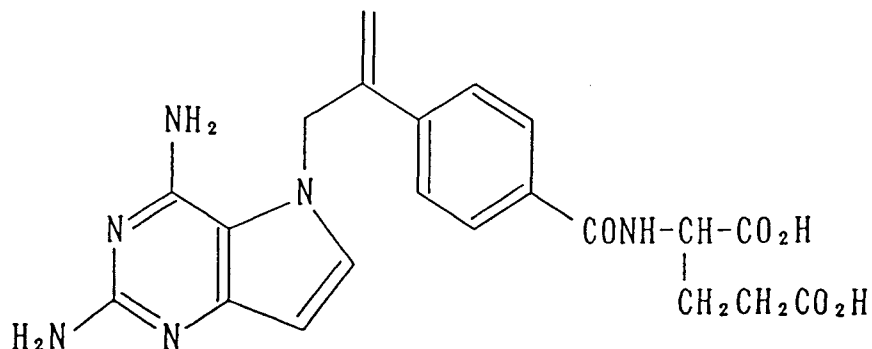
Yhdisteelle (7) (0,8 g), joka valmistettiin preparatiivisessa esimerkissä 22, suoritettiin renkaansulkureaktio samalla tavalla kuin esimerkissä 1, jolloin saatiin 0,8 g (59%) otsikon kohdeyhdistettä pyrrolopyrimidiinirenkaan muodostuessa.

$^1\text{H-NMR}(\text{CD}_3\text{OD}) \delta(\text{ppm})$:

1.57 (9H, s, t-Bu), 5.42 (2H, brs, $\text{N}-\text{CH}_2-\overset{\text{||}}{\text{C}}-\text{Ar}$),
5.47 (1H, brs, olefinic proton), 5.62 (1H, brs, olefinic proton), 6.18 (1H, d, $J=2.8\text{Hz}$, 7-H),
7.39 (1H, d, $J=2.8\text{Hz}$, 6-H), 7.53 (2H, d, $J=8.4\text{Hz}$, ArH), 7.91 (2H, d, $J=8.4\text{Hz}$, ArH).

Esimerkki 15

N-[4-[2-(2,4-Diaminopyrrolo[3,2-d]pyrimidin-5-yyli)-1-metyleenietyyli]bentsooyyli]-L-glutamaatti



[yhdiste (1): $n = 1$, R^2 = fenyleeniryhmä, R^3 - R^4 = metyleeniryhmä]

Samalla tavalla kuin esimerkissä 2 hydrolysoitiin esimerkissä 14 valmistettu yhdiste (6) (0,8 g), kondensoitiin dietyyli-L-glutaamin kanssa käyttäen DPPA:ta, ja hydrolysoitiin emäksen kanssa, jolloin saatiin 0,23 g (23%) otsikon yhdistettä kiteisenä aineena.

molekyylikaava $C_{21}H_{22}N_6O_5$

MS: FAB-MS m/z : 439 ($M+H^+$)

1H -NMR(DMSO- D_2O) δ (ppm):

1.86 - 2.23 (4H, m, $-CONHCHCH_2CH_2-CO_2H$),

4.17 - 4.22 (1H, m, $-CONHCH-$), 5.33 (2H,

brs, $N-\overset{\text{I}}{CH_2}-C-Ar$), 5.43 - 5.51 (2H, m, olefinic

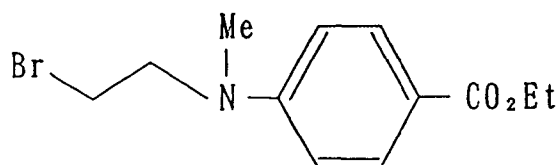
proton), 5.96 (1H, d, $J=2.8\text{Hz}$, 7-H), 7.25 (1H, d,

$J=2.8\text{Hz}$, 6-H), 7.56 (2H, d, $J=8.4\text{Hz}$, ArH), 7.81

(2H, d, $J=8.4\text{Hz}$, ArH).

Preparatiivinen esimerkki 23

Etyyli-4-N-(2-bromietyyli)metyyliaminobentsoaatti



Etyyli-4-aminobentsoaatti (20 g) liuotettiin DMF:ään (200 ml), jonka jälkeen lisättiin di-isopropyylietyyliamiinia (32 ml) ja etyylibromiasetaattia (16 ml). Saatua seosta sekoitettiin 70°C:ssa reaktion tapahtumiseksi ja reaktioseos kaadettiin am-

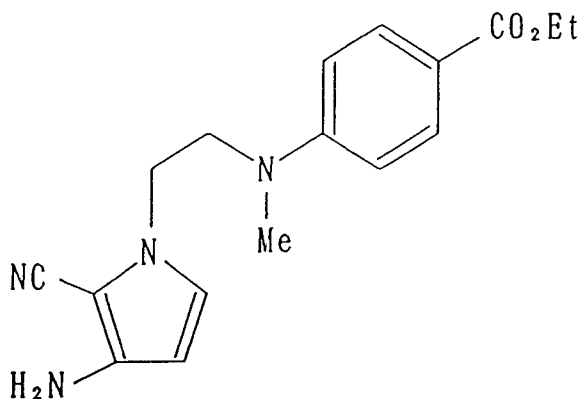
moniumkloridin kylläiseen vesiliuokseen. Saatu seos uutettiin etyyliasetaatilla. Orgaaninen faasi tislattiin liuottimen poistamiseksi ja saadulle jäännökselle suoritettiin silikageelipylväskromatografia ja eluoitiin liuottimella (1:3-seos etyyliasetaatti/heksaani), jolloin saatiin 25 g esterä. Tämä esterä liuotettiin THF (200 ml)/DMF (40 ml) -seokseen. Näin valmistettuun liuokseen lisättiin 60% natriumhydridiä (4,56 g) sekoittaen liuosta jäällä jäähdyttäen. Saatuun seokseen lisättiin metyylijodidia (8,8 g) ja saatua seosta sekoitettiin huoneenlämmössä reaktion tapahtumiseksi. Reaktioseos kaadettiin ammoniumkloridin kylläiseen vesiliuokseen ja saatu seos uutettiin etyyliasetaatilla. Orgaaninen faasi tislattiin liuottimen poistamiseksi. Jäännökselle suoritettiin silikageelipylväskromatografia ja eluoitiin liuottimella (1:3 seos etyyliasetaatti/heksaani), jolloin saatiin 15 g N-metyyliyhdistettä. Tämä yhdiste liuotettiin THF:ään (85 ml), jonka jälkeen lisättiin 1N natriumhydroksidia (85 ml). Saatua seosta sekoitettiin huoneenlämmössä 2 tuntia reaktion tapahtumiseksi. Reaktioseos neutraloitiin 1N vetykloridihapolla ja uutettiin etyyliasetaatilla, jolloin saatiin monokarboksyylihappo. Tämä happo kuivattiin täysin ja liuotettiin THF:ään (100 ml). Saatuun liuokseen tiputettiin 1M BH_3 -liuos THF:ssä (85 ml) samalla sekoittaen ja jäällä jäähdyttäen. Saatua seosta sekoitettiin huoneenlämmössä 5 tuntia reaktion suorittamiseksi. Reaktioseos kaadettiin ammoniumkloridin kylläiseen vesiliuokseen ja saatu seos uutettiin etyyliasetaatilla. Orgaaninen faasi tislattiin liuottimen poistamiseksi ja jäännökselle suoritettiin silikageelipylväskromatografia ja eluoitiin liuottimella (1:1 seos etyyliasetaatti/heksaani), jolloin saatiin 11 g primääristä alkoholia. Tämä alkoholi muutettiin mesyylijohtannaiseksi samalla tavalla kuin preparatiivisessa esimerkissä 2, ja tuote käsiteltiin edelleen LiBr:llä, jolloin saatiin 9 g otsikon yhdistettä (28%).

NMR(CDCl_3) δ (ppm) :

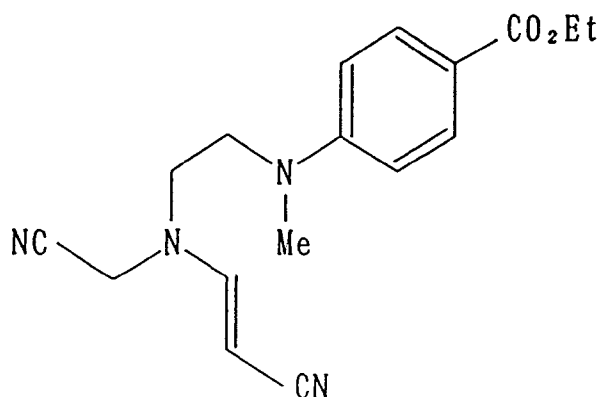
1. 36(3H, t, $-\text{CO}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_3$), 3.07(3H, s, $-\text{N}-\text{Me}$),
- 3.46(2H, t, $J=7.6\text{ Hz}$, $\text{Br}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{N}$), 3.79(2H, t, $J=7.6\text{ Hz}$, $\text{Br}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{N}$),
- 4.32(2H, q, $-\text{CO}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_3$), 6.65(2H, d, $J=9.2\text{ Hz}$, ArH),
- 7.92(2H, d, $J=9.2\text{ Hz}$, ArH)

Preparatiivinen esimerkki 24

Etyyli-4-N-[2-(3-amino-2-syaanipyrrol-1-yyli)etyyli]metyyliaminobentsoaatti



E-etyyli-4-N-[2-[3-(N-syaanimetyyli-N- β -syaanivinyyliamino)]etyyli]metyyliaminobentsoaatti (1 g), jonka kaava on jäljessä, valmistettiin 3-(N-syaanimetyyli)aminoakrylonitriilistä (0,8 g) ja etyyli-4-N-(2-bromietyyli)metyyliaminobentsoaatista (2 g), joka valmistettiin preparatiivisessa esimerkissä 23, samalla tavalla kuin preparatiivisessa esimerkissä 3 (46%).



NMR(CDCl₃) δ (ppm) :

- 1. 37(3H, t, CO₂-CH₂-CH₃), 3. 06(3H, s, N-Me),
- 3. 47(2H, t, J=6Hz, N-CH₂-CH₂-N-Ar), 3. 66(2H, t, J=6Hz, N-CH₂-CH₂-N-Ar),
- 3. 94(2H, s, N-CH₂-CN), 4. 07(1H, d, J=13. 8Hz, N-CH=CH-CN),
- 6. 64(2H, d, J=9. 2Hz, ArH), 6. 79(1H, d, J=13. 8Hz, N-CH=CH-CN),
- 7. 95(2H, d, J=9. 2Hz, ArH)

Edellä valmistettua E-isomeeria (3,5 g) säteilytettiin valolla samalla tavalla kuin preparatiivisessa esimerkissä 3, jolloin saatiin 0,7 g Z-etyyli-4-N-[2-[3-(N-syaanimetyyli-N-β-syaanivinyyliamino)]etyyli]metyyliaminobentsoaattia (20%), joka on esitetty jäljessä.

NMR(CDCl₃) δ (ppm) :

- 1.37(3H, t, CO₂-CH₂-CH₃), 3.09(3H, s, N-Me),
 3.66(2H, t, J=6Hz, N-CH₂-CH₂-N-Ar), 3.76(2H, t, J=6Hz, N-CH₂-CH₂-N-Ar),
 4.02(1H, d, J=10Hz, N-CH=CH-CN), 4.25(2H, s, N-CH₂-CN),
 4.32(2H, q, -CO₂-CH₂-CH₃), 6.16(1H, d, J=10Hz, N-CH=CH-CN),
 6.67(2H, d, J=9.2Hz, ArH), 7.93(2H, d, J=9.2Hz, ArH)

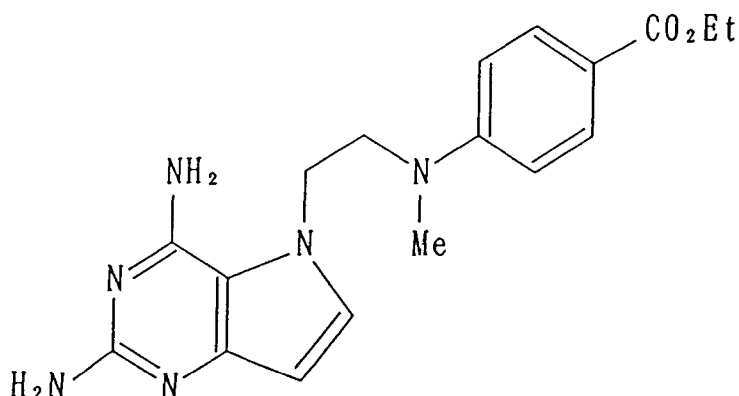
Edellä valmistettu Z-isomeeri (0,1 g) muutettiin otsikon yhdisteeksi (0,2 g, 29%) käyttäen LDA:ta sulkemalla rengas samalla tavalla kuin preparatiivisessa esimerkissä 3.

¹H-NMR(CDCl₃) δ (ppm):

- 1.36 (3H, t, CO₂CH₂CH₃), 2.83 (3H, s, N-Me), 3.65
 (2H, br, NH₂), 3.71 (2H, t, J=6Hz, N-CH₂CH₂N-Ar),
 4.04 (2H, t, J=6Hz, N-CH₂CH₂N-Ar), 4.31 (2H, q,
 CO₂CH₂CH₃), 5.6 (1H, d, J=3.2Hz, pyrrole 4-H),
 6.36 (1H, d, J=3.2Hz, pyrrole 5-H), 6.56 (2H, d,
 J=9.2Hz, ArH), 7.9 (2H, d, J=9.2Hz, ArH).

Esimerkki 16

Etyyli-4-N-[2-(2,4-diaminopyrrolo[3,2-d]pyrimidin-5-yyli)etyyli]metyyliaminobentsoaatti



Edellä preparatiivisessa esimerkissä 24 valmistettu yhdiste muutettiin otsikon yhdisteeksi (120 mg, 52%) muuttamalla 3-amino-2-syaanipyrrolia pyrrolopyrimidiinirenkaaksi sulkemalla rengas samalla tavalla kuin esimerkissä 1.

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ (ppm):

1.33 (3H, t, $\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 2.73 (3H, s, N-Me), 3.78

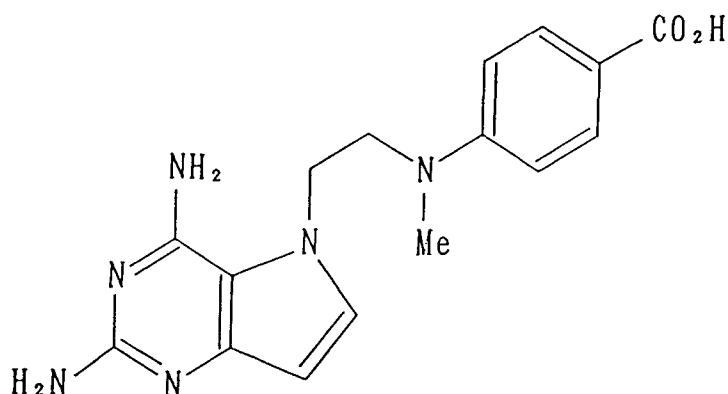
(2H, t, $J=4.8\text{Hz}$, N- $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N-Ar}$), 4.25 (2H, q,

$\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 4.53 (2H, t, $J=4.8\text{Hz}$, N- $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N-Ar}$),
6.08 (1H, d, $J=2.8\text{Hz}$, 7-H), 6.48 (2H, d, $J=9.2\text{Hz}$,
ArH), 7.1 (1H, d, $J=2.8\text{Hz}$, 6-H), 7.71 (2H, d,

$J=9.2\text{Hz}$, ArH).

Esimerkki 17

4-N-[2-(2,4-Diaminopyrrolo[3,2-d]pyrimidin-5-yyli)etyyli]-
metyyliaminobentsoehappo



Esimerkissä 16 valmistettu pyrrolopyrimidiinirengas (120 mg) liuotettiin etanoliin (10 ml), jonka jälkeen lisättiin 1N natriumhydroksidia (5 ml). Saatua seosta kuumennettiin palautusjäähdytyksessä reaktion tapahtumiseksi. Reaktioseos neutraloitiin 1N HCl:llä ja tislattiin liuottimen poistamiseksi. Saadulle jäännökselle suoritettiin silikageelipylväskromatografia ja eluointiin liuottimella (8:1:1 seos etyyliasetaatti/metanoli/etikkahappo), jolloin saatiin 100 mg (90%) otsikon yhdistettä.

$^1\text{H-NMR}(\text{CD}_3\text{OD}) \delta(\text{ppm})$:

2.75 (3H, s, N-Me), 3.78 (2H, t, $J=4.8\text{Hz}$,

$\text{N-CH}_2\text{CH}_2\text{N-Ar}$), 4.56 (2H, t, $J=4.8\text{Hz}$, $\text{N-CH}_2\text{CH}_2\text{N-Ar}$),

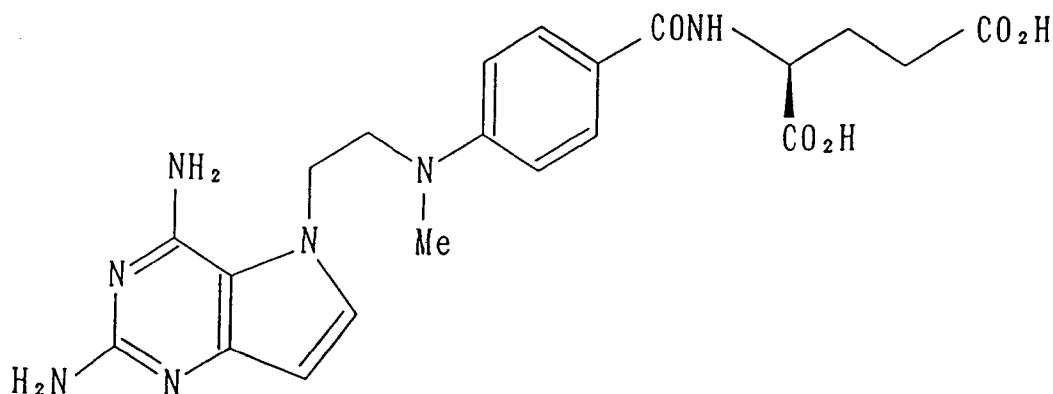
6.15 (1H, d, $J=2.8\text{Hz}$, 7-H), 6.49 (2H, d, $J=9.2\text{Hz}$,

ArH), 7.14 (1H, d, $J=2.8\text{Hz}$, 6-H), 7.76 (2H, d,

$J=9.2\text{Hz}$, ArH).

Esimerkki 18

N-[4-N-[2-(2,4-Diaminopyrrolo[3,2-d]pyrimidin-5-yyli)etyyli]-metyliaminobentsoyyli]-L-glutamiinihappo



Esimerkissä 17 valmistettu karboksyylihapojohdannainen (100 mg) kondensoitiin dietyyli-L-glutamaatin kanssa käyttäen DPPA:ta samalla tavalla kuin esimerkissä 2, ja kondensaatiotuote hydrolysoitiin emäksen kanssa, jolloin saatiin 31 mg (21%) otsikon yhdistettä kiteisenä aineena.

molekyylikaava: $C_{21}H_{25}N_7O_5$ (MP: 455,47)

1H -NMR(CD_3OD) δ (ppm):

1.98 - 2.37 (2H, m, $NHCHCH_2CH_2CO_2H$), 2.39 - 2.54

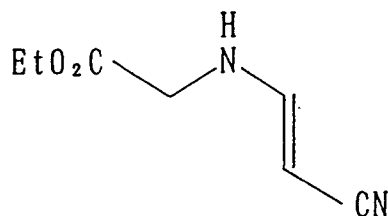
(2H, m, $NHCHCH_2CH_2CO_2H$), 2.78 (3H, s, N-Me),

3.54 - 3.84 (2H, m, $N-CH_2CH_2N-Ar$), 4.46 - 4.61

(3H, m, $N-CH_2CH_2N-Ar$, -NHCH-), 6.48 (2H, d, $J=9.2Hz$, ArH), 7.16 (1H, d, $J=2.8Hz$, 6-H), 7.61 (2H, d, $J=9.2Hz$, ArH).

Preparatiivinen esimerkki 25

3-(N-Karboetoksietyyli)aminoakrylonitriili



Etyyliaminoasetaattihiydrokloridia (36 g), natriumasetaattia (32 g) ja 3-dimetyyliaminoakrylonitriiliä (12,5 g) lisättiin seokseen, joka koostui etanolista (300 ml) ja vedestä (20 ml). Saatua seosta sekoitettiin huoneenlämmössä reaktion suorittamiseksi, jonka jälkeen lisättiin vettä. Saatu seos uutettiin etyy-

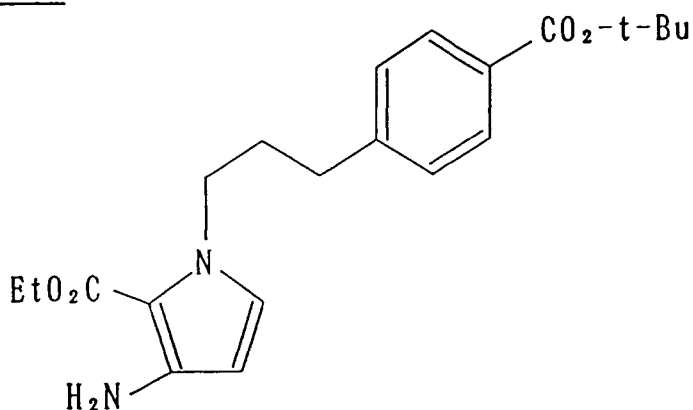
liasetaatilla ja orgaaninen faasi tislattiin liuottimen poistamiseksi. Saadulle jäännökselle suoritettiin silikageelipylväskromatografia ja eluoiitiin liuottimella (1:3 seos etyyliasetaat-ti/heksaani), jolloin saatiin 27,8 g (69%) kohdeyhdistettä.

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ (ppm):

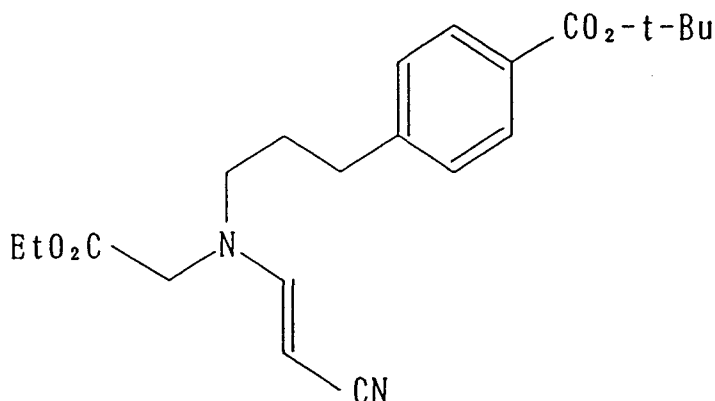
1.29 (3H, t, $\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 3.71 (2H, d, $J=3\text{Hz}$, $\text{N-CH}_2\text{-CO}_2\text{Et}$), 3.88 (1H, d, $J=16\text{Hz}$, olefinic proton), 4.29 (2H, q, $\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 5.29 (br, NH), 7.07 (1H, dd, $J=8\text{Hz}$, $J=16\text{Hz}$, olefinic proton).

Preparatiivinen esimerkki 26

t-Butyyli-4-[3-(3-amino-2-karboetoksipyrrol-1-yyli)propyyli]-bentsoaatti



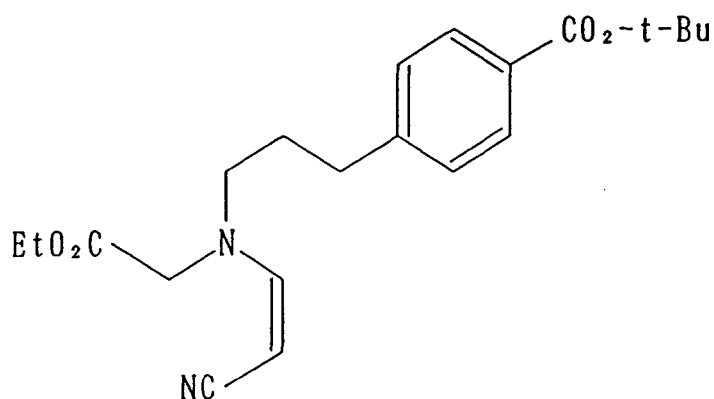
E-t-Butyyli-4-[3-[3-(N-karboetoksimetyyli)-N- β -syaanivinyyliami-no]propyyli]bentsoaatti (4,8 g), joka on esitetty jäljessä, valmistettiin 3-(N-karboetoksimetyyli)aminoakrylonitriilistä (4,5 g) ja preparatiivisessa esimerkissä 2 valmistetusta t-butyyl-4-(3-jodipropyyli)bentsoaatista (10,1 g) samalla tavalla kuin preparatiivisessa esimerkissä 3 (44%).



NMR(CDCl₃) δ (ppm) :

1. 28(3H, t, CO₂-CH₂-CH₃), 1.59(9H, s, t-Bu),
- 1.86-1.96(2H, m, N-CH₂-CH₂-CH₂-Ar),
- 2.68(2H, t, J=7.6Hz, N-CH₂-CH₂-CH₂-Ar),
- 3.18(2H, t, J=7.6Hz, -N-CH₂-CH₂-CH₂-Ar),
- 3.76(1H, d, J=13.6Hz, -N-CH=CH-CN), 3.77(2H, s, N-CH₂-CO₂Et),
- 4.21(2H, q, CO₂-CH₂-CH₃), 6.89(1H, d, J=13.6Hz, N-CH=CH-CN),
- 7.21(2H, d, J=8.4Hz, ArH), 7.93(2H, d, J=8.4Hz, ArH)

Jäljessä esitetty Z-t-butyyl-4-[3-[3-(N-karboetoksimetyyli)-N- β -syaanivinyyliamino]propyyli]bentsoaatti (1,48 g) valmistettiin säteilyttämällä edellä valmistettua E-isomeeriä (4,8 g) samalla tavalla kuin preparatiivisessa esimerkissä 3 (31%).



NMR(CDCl₃) δ (ppm) :

- 1.29(3H, t, CO₂-CH₂-CH₃), 1.59(9H, s, t-Bu),
- 1.89-1.97(2H, m, N-CH₂-CH₂-CH₂-Ar),
- 2.72(2H, t, J=7.6Hz, N-CH₂-CH₂-CH₂-Ar),
- 3.34(2H, t, J=7.6Hz, N-CH₂-CH₂-CH₂-Ar),
- 3.75(1H, d, J=10Hz, N-CH=CH-CN), 4.08(2H, s, N-CH₂-CO₂Et),
- 4.24(2H, q, CO₂-CH₂-CH₃), 6.24(1H, d, J=10Hz, N-CH=CH-CN),
- 7.22(2H, d, J=8.4Hz, ArH), 7.9(2H, d, J=8.4Hz, ArH)

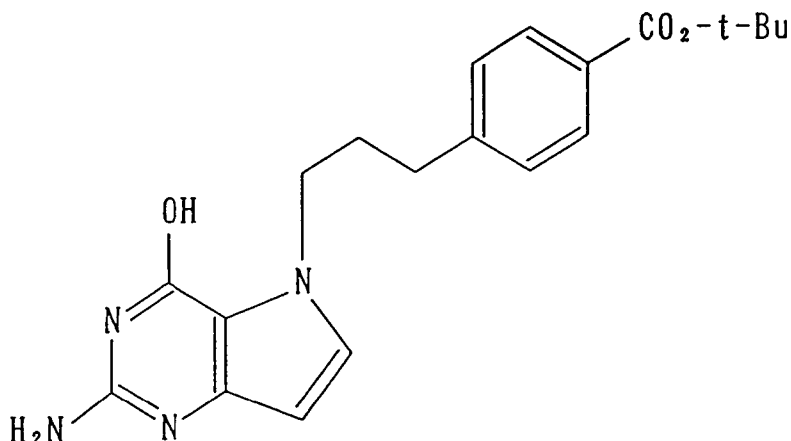
Edellä valmistettu Z-isomeeri (1,48 g) tolueenissa (5 ml) tiputettiin seokseen t-BuOK (0,3 g)/tolueeni (20 ml) jäällä jäähdyttäen. Saatua seosta sekoitettiin jäällä jäähdyttäen reaktion suorittamiseksi. Reaktioseos kaadettiin ammoniumkloridin kylläiseen vesiliuokseen ja saatu seos uutettiin tolueenilla. Orgaaninen faasi tislattiin liuottimen poistamiseksi ja jäännökselle suoritettiin silikageelipylväskromatografia ja eluoitiin liuottimella (1:3 seos etyyliasetaatti/heksaani), jolloin saatiin otsikon yhdiste (0,6 g, 67%).

NMR(CDCl₃) δ (ppm) :

- 1.35(3H, t, CO₂-CH₂-CH₃), 1.58(9H, s, t-Bu),
- 1.99-2.07(2H, m, N-CH₂-CH₂-CH₂-Ar),
- 2.61(2H, t, J=7.2Hz, N-CH₂-CH₂-CH₂-Ar),
- 4.13(2H, t, J=7.2Hz, N-CH₂-CH₂-CH₂-Ar),
- 4.3(2H, q, CO₂-CH₂-CH₃), 5.6(1H, d, J=2.8Hz, ピロール-4H),
- 6.53(1H, d, J=2.8Hz, ピロール-5H), 7.19(2H, d, J=8.4Hz, ArH),
- 7.89(2H, d, J=8.4Hz, ArH)

Esimerkki 19

t-Butyyli-4-[3-(2-amino-4-hydroksipyrrolo[3,2-d]pyrimidin-5-yyli)propyyli]bentsoaatti



Preparatiivisessa esimerkissä 26 valmistettu yhdiste muutettiin otsikon yhdisteeksi muuttamalla 3-amino-2-karboetoksipyrroliosa pyrrolopyrimidiinirenkaaksi renkaansulkureaktiolla samalla tavalla kuin esimerkissä 1. Saatiin 0,5 g (85%) otsikon yhdistettä.

molekyylikaava: $C_{20}H_{24}N_4O_3$ (MP:368,43)

MS: FAB-MS m/z : 369 $(M+H)^+$

NMR(CD_3OD) δ (ppm) :

1.57(9H, s, t-Bu), 2.11-2.19(2H, m, $N-CH_2-\underline{CH_2}-CH_2-Ar$),

2.65(2H, t, $J=7.2$ Hz, $N-CH_2-\ddot{C}H_2-\underline{CH_2}-Ar$),

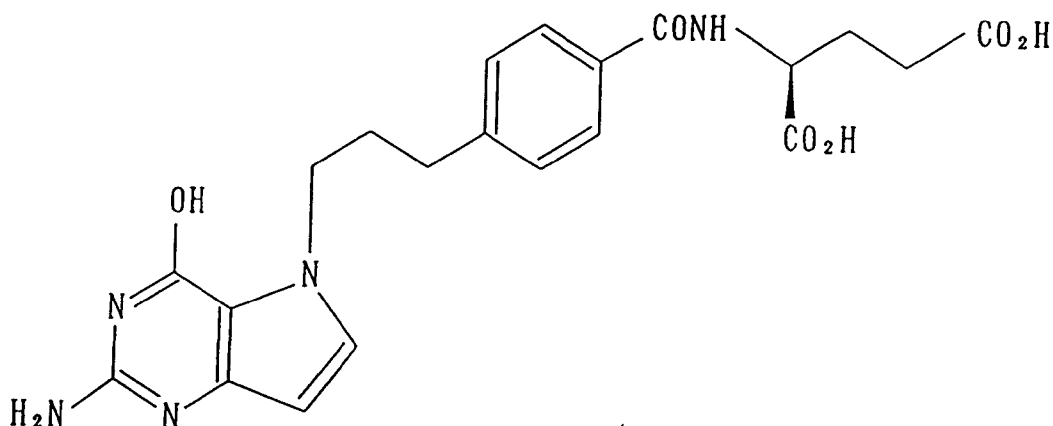
4.33(2H, t, $J=7.2$ Hz, $N-\underline{CH_2}-CH_2-CH_2-Ar$),

6.02(1H, d, $J=2.8$ Hz, 7H), 7.17(1H, d, $J=2.8$ Hz, 6H),

7.24(2H, d, $J=8.4$ Hz, ArH), 7.83(2H, d, $J=8.4$ Hz, ArH)

Preparatiivinen esimerkki 20

N-[4-[3-(2-Amino-4-hydroksipyrrolo[3,2-d]pyrimidin-5-yyli)-propyyli]bentsoyyli]-L-glutamiinihappo



Esimerkissä 19 valmistettu yhdiste kondensoitiin L-glutamiinihapon kanssa käyttäen DPPA:ta samalla tavalla kuin esimerkissä 2, jolloin saatiin otsikon yhdiste.

molekyylikaava: $C_{21}H_{23}N_5O_6$ (MP:441,44)

Preparatiivinen esimerkki 101

2-Syaani-2-syklopenten-1-onin valmistus

p-Tolueenitiolin (13,7 g, 0,11 mol) liuosta vedettömässä metyleenikloridissa sekoitettiin jäällä jäähdyttäen typpivirrassa, jonka jälkeen lisättiin trimetyyli-alumiinin (7,9 g, 0,11 mol) liuos heksaanissa. Saatua seosta sekoitettiin noin 20 minuuttia

ja jäädytettiin kuivan jään ja asetonin muodostamassa hauteessa, jonka jälkeen lisättiin pisaroittain 2-syklopentenonin (8,41 g, 0,10 mol) liuos metyleenikloridissa. Saatua seosta sekoitettiin edelleen 30 minuuttia ja laimennettiin vedettömällä tetrahydrofuraanilla, jonka jälkeen lisättiin p-tolueenisulfonyylisyanidin liuos (22,9 g, 0,12 mol) tetrahydrofuraanissa -50°C:ssa tai sen alapuolella. Näin saatua seosta sekoitettiin noin 30 minuuttia ja edelleen jäähauteessa noin 60 minuuttia. Noin 40 ml metanolia tiputettiin saatuun seokseen, jonka jälkeen lisättiin dietyylieetteriä. Saatu seos pestiin vetykloridihapon vesiliuoksella, natriumvetykarbonaatin vesiliuoksella ja tavallisen suolan vesiliuoksella, kuivattiin ja konsentroitiin. Konsentroidusta liuoksesta saatiin 2-syaani-3-(4-metyylifenyyli)tio-1-syklopentanoni kiteisenä jauheena antamalla liuoksen seistä sellaiseen tai lisäämällä pieni määrä 1:1 seosta n-heksaani/etyyliasetatti liuokseen ja antamalla saadun seoksen seistä. Saanto: 22 g.

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ (ppm):

1.82 ~ 2.00 (m, 1H), 2.37 (s, 3H), 2.30 ~ 2.60

(m, 3H), 3.04 (d, $J=9.6\text{Hz}$, 1H), 3.68 ~ 3.78 (m,

1H), 7.20 (d, $J=8.4\text{Hz}$, 2H), 7.42 (d, $J=8.4\text{Hz}$,

2H).

Edelläoleva tuote (10 g, 43 mmol) liuotettiin tetrahydrofuraaniin, adsorboitiin silikageelikolonniin ja kromatografioitiin n-heksaani/etyyliasetatti-seos kehittimenä. Kohdeyhdistettä sisältävät fraktiot konsentroitiin. Kohdeyhdiste saatiin värittään värittömän ja keltaisen välillä olevana öljynä. Saanto: 2,9 g.

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ (ppm):

2.55 ~ 2.58 (m, 2H), 2.90 ~ 2.94 (m, 2H), 8.32

(t, $J=2.8\text{Hz}$, 1H)

IR (neat) $\nu(\text{cm}^{-1})$: 2238, 1728, 1607.

Preparatiivinen esimerkki 102

t-Butyyli-4-vinyllibentsoaatin valmistus

1,6M n-butyylilitiumin liuos (49,7 mmol) heksaanissa lisättiin metyyli-trifenyyli-fosfoniumbromidin (18,2 g, 50,9 mmol) suspensi-
on vedettömässä tetrahydrofuraanissa jäähdyttäen kuivan jään ja
asetonin seoksella typpivirrassa. Saatua seosta sekoitettiin
jonkin aikaa ja sen jälkeen jäällä jäähdyttäen noin 30 minuutin
kuluessa lisättiin t-butyylitereftaalialdehydaatin (10 g, 48,5
mmol) liuos vedettömässä tetrahydrofuraanissa. Saatua seosta
sekoitettiin noin 40 minuuttia. Reaktioseos suodatettiin muodos-
tuneen sakan poistamiseksi ja suodos konsentroitiin kuiviin.
Saatu jäännös puhdistettiin silikageelipylväskromatografialla
(kehitin: n-heksaani/etyyliasetatti = 20:1), jolloin saatiin
kohdeyhdiste. Saanto: 8,47.

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ (ppm):

1.59 (s, 9H), 5.36 (d-d, $J=0.8\text{Hz}$, 10.8Hz , 1H),
5.84 (d-d, $J=0.8\text{Hz}$, 17.6Hz , 1H), 6.74 (d-d,
 $J=10.8\text{Hz}$, 17.6Hz , 1H), 7.43 (d, $J=8.0\text{Hz}$, 2H),
7.94 (d, $J=8.0\text{Hz}$, 2H)

IR (neat) $\nu(\text{cm}^{-1})$: 2978, 1710, 1292, 1166, 916.

Preparatiivinen esimerkki 103

t-Butyyli-4-(2-hydroksietyyli)bentsoaatin valmistus

9-Borabisyklo[3.3.1]nonaanin (9-BBN, 5,65 g, 46,3 mmol) liuos
vedettömässä tetrahydrofuraanissa lisättiin liuokseen, jossa oli
preparatiivisessa esimerkissä 102 valmistettua t-butyyli-4-vi-
nyllibentsoaattia (8,47 g, 42,1 mmol) vedettömässä tetrahydrofu-
raanissa typpivirrassa. Saatua seosta sekoitettiin huoneenläm-
mössä 3 tuntia. Reaktioseokseen lisättiin peräkkäin 15 ml vettä
ja 17 ml 3N NaOH, ja sen jälkeen lisättiin pisaroittain 30% ve-
typeroksidin vesiliuosta 50°C:ssa tai sen alapuolella. Saatua
seosta sekoitettiin sellaisenaan yksi tunti ja kaadettiin ve-
teen. Näin saatu seos uutettiin etyyliasetatilla. Orgaaninen

faasi pestiin tavallisen suolan vesiliuoksella, kuivattiin ja tislattiin liuottimen poistamiseksi. Saatu jäännös puhdistettiin silikageelipylväskromatografialla (kehitin: n-heksaani/etyyliasetaatte = 1:1), jolloin saatiin kohdeyhdiste. Saanto: 8,71 g.

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ (ppm):

1.41 (t, $J=6.6\text{Hz}$), 1.59 (s, 9H), 2.92 (t, $J=6.6\text{Hz}$, 2H), 3.88 (q, $J=6.6\text{Hz}$, 2H), 7.28 (d, $J=8.0\text{Hz}$, 2H), 7.93 (d, $J=8.0\text{Hz}$, 2H)

IR (neat) $\nu(\text{cm}^{-1})$:

3150 ~ 3700, 2978, 1713, 1294, 1167.

Preparatiivinen esimerkki 104

t-Butyyli-4-(2-bromietyyli)bentsoatin valmistus

Metaanisulfonyylikloridin (5,8 g, 50,8 mmol) liuos metyleenikloridissa tiputettiin preparatiivisessa esimerkissä 103 valmistetun t-butyyli-4-(2-hydoksietyyli)bentsoatin (8,7 g, 39,1 mmol) ja trietyyliamiinin (5,9 g, 58,7 mmol) liuokseen metyleenikloridissa jäädyttämällä kuivan jään ja asetonin seoksella. Saatua seosta sekoitettiin jäällä jäädyttämällä 30 minuuttia, jonka jälkeen lisättiin 0,5N natriumvetysulfiitin vesiliuosta. Näin saatua seosta sekoitettiin. Orgaaninen faasi otettiin talteen seoksesta, pestiin tavallisen suolan vesiliuoksella, kuivattiin ja tislattiin liuottimen poistamiseksi. Saatiin 11,7 g metaanisulfoniesteriä. Tämä esteri liuotettiin 2-butanoniin, jonka jälkeen lisättiin litiumbromidia (5,1 g, 58,4 mmol). Saatua seosta sekoitettiin typpivirrassa 65°C :ssa 12 tuntia ja annettiin seistä huoneenlämmössä. Muodostunut sakka suodatettiin pois ja suodos konsentroitiin kuiviin. Jäännös puhdistettiin silikageelipylväskromatografialla (kehitin: n-heksaani/etyyliasetaatte = 4:1), jolloin saatiin 9,8 g kohdeyhdistettä värittömänä ja vaalean ruskean välillä olevia kiteitä.

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ (ppm):

1.59 (s, 9H), 3.21 (t, $J=7.2\text{Hz}$, 2H), 3.58 (t, $J=7.2\text{Hz}$, 2H), 7.26 (d, $J=8.0\text{Hz}$, 2H), 7.94 (d, $J=8.0\text{Hz}$, 2H)

Preparatiivinen esimerkki 105

t-Butyyli-4-[2-(2-syaani-1-syklopentanon-3-yyli)etyyli]bentsoaatin valmistus

Preparatiivisessa esimerkissä 101 valmistetun 2-syaani-2-syklopenten-1-onin (2,41 g, 22,5 mmol) liuos vedettömässä bentseenissä ja atsobisisobutyronitriilin (AIBN) (0,05 g, katalyyttinen määrä) ja tri-n-butyylitinahydridin (3,62 g, 12,4 mmol) liuos vedettömässä bentseenissä lisättiin samanaikaisesti vähän kerrallaan tiputtaen preparatiivisessa esimerkissä 104 valmistetun t-butyli-4-(2-bromietyyli)bentsoaatin (3,21 g, 11,3 mmol) liuokseen vedettömässä bentseenissä palautusjäähdytyksessä kuumentuen. Saatua seosta kuumennettiin palautusjäähdytyksessä noin 20 minuuttia ja tislattiin liuottimen poistamiseksi. Jäännös puhdistettiin silikageelipylväskromatografialla, jolloin saatiin kohdeyhdiste. Saanto: 0,43 g.

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ (ppm):

1.59 (s, 9H), 1.78 ~ 1.96 (m, 1H), 2.02 ~ 2.22 (m, 1H), 2.24 ~ 2.58 (m, 4H), 2.76 ~ 2.94 (m, 3H), 7.26 (d, $J=8.2\text{Hz}$, 2H), 7.93 (d, $J=8.2\text{Hz}$, 2H)

IR (neat) $\nu(\text{cm}^{-1})$: 2977, 2933, 2246, 1760, 1713

Mass(FAB) $M+H^+=314$.

Preparatiivinen esimerkki 106

t-Butyyli-4-[2-(2-syaani-3-metoksi-2-syklopentenyyli)etyyli]bentsoaatin valmistus

Preparatiivisessa esimerkissä 105 valmistettu t-butyyl-4-[2-(2-syaani-1-syklopentanon-3-yyli)etyyli]bentsoaatti (0,43 g, 1,37 mmol) ja N,N-di-isopropyylietyyliamiini (0,21 g, 1,64 mmol) liuotettiin metanolin ja asetonitriilin (1:5) seokseen, jonka jälkeen lisättiin 3,2 g 10 paino-%:sta trimetyylisilyylidiatsometaanin liuosta heksaanissa. Saatua seosta sekoitettiin huoneenlämmössä 2 tuntia, jonka jälkeen lisättiin pieni määrä etikkahappoa. Näin saatua seosta sekoitettiin ja tislattiin liuottimen poistamiseksi. Jäännös liuotettiin dietyylieetteriin, pestiin laimealla vetykloridihapolla, laimealla emäksellä ja tavallisen suolan vesiliuoksella, kuivattiin ja konsentroitiin kuiviin. Jäännös puhdistettiin silikageelipylväskromatografiolla, jolloin saatiin kohdeyhdiste. Saanto: 0,23 g.

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ (ppm):

1.52 ~ 1.72 (m, 2H), 1.59 (s, 9H), 2.02 ~ 2.18 (m, 2H), 2.46 ~ 2.52 (m, 2H), 2.62 ~ 2.82 (m, 2H), 2.82 ~ 2.94 (m, 1H), 4.05 (s, 3H), 7.24 (d, J=8.2Hz, 2H), 7.90 (d, J=8.2Hz, 2H)

IR(neat) $\nu(\text{cm}^{-1})$: 2977, 2933, 2203, 1710, 1632

Mass(FAB) $M+H^+=328$.

Esimerkki 101

t-Butyyl-4-[2-(2,4-diamino-6,7-dihydro-5H-syklopenta[d]pyrimidin-5-yyli)etyyli]bentsoatin valmistus

Preparatiivisessa esimerkissä 106 valmistettu yhdiste (0,23 g, 0,7 mmol) ja guanidiinikarbonaatti (0,63 g, 3,5 mmol) sekoitettiin 2-metyyli-2-propanolin kanssa. Saatu seos pantiin painereaktoriin typpi-ilmakehään ja kuumennettiin lämpötilassa $155 \pm 3^\circ\text{C}$ 8 tuntia, jonka jälkeen lisättiin vielä guanidiinikarbonaattia (0,25 g, 1,4 mmol). Sisältöä sekoitettiin kuumentaen lämpötilassa $185 \pm 3^\circ\text{C}$ 17 tuntia. Reaktioseos jäähdytettiin antamalla sen seistä ja suodatettiin sakan poistamiseksi. Suodos konsentroitiin ja jäännös puhdistettiin silikageelipylväskromatografiolla (kehitin: kloroformi/metanoli = 10:1), jolloin saatiin kohdeyhdiste valkoisena jauheena. Saanto: 0,25 g.

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ (ppm):

1.59 (s, 9H), 1.64 ~ 1.78 (m, 1H), 1.84 ~ 1.98 (m, 2H), 2.16 ~ 2.28 (m, 1H), 2.60 ~ 2.71 (m, 2H), 2.71 ~ 2.80 (m, 1H), 2.80 ~ 2.91 (m, 1H), 2.95 ~ 3.05 (m, 1H), 4.40 ~ 4.47 (br, 2H), 4.63 ~ 4.70 (br, 2H), 7.23 (d, $J=8.0\text{Hz}$, 2H), 7.91 (d, $J=8.0\text{Hz}$, 2H)

IR(neat) $\nu(\text{cm}^{-1})$: 3330, 3145, 1708, 1610, 1584

Mass(FAB) $\text{M}+\text{H}^+=355$.

Esimerkki 102

4-[2-(2,4-Diamino-6,7-dihydro-5H-syklopenta[d]pyrimidin-5-yyli)-etyyli]bentsoehapon valmistus

Esimerkissä 101 valmistettu yhdiste (0,19 g, 0,54 mmol) liuotettiin dioksaani/vesi/konsentroitu vetykloridihappo (20:5:1) seokseen. Saatua liuosta kuumennettiin palautusjäähdytyksessä 4 tuntia ja konsentroitiin. Jäännökseen lisättiin vettä ja 1N natriumhydroksidia pH:n säätämiseksi 10:n yläpuolelle. Saatu seos suodatettiin liukenemattomien aineiden poistamiseksi. Suodos neutraloitiin lisäämällä vähän kerrallaan 1N vetykloridihappoa, jolloin saatiin valkoinen sakka. Tämä sakka otettiin talteen suodattamalla ja kuivattiin, jolloin saatiin kohdeyhdiste. Saanto: 0,08 g.

$^1\text{H-NMR}(\text{CD}_3\text{OD})$ δ (ppm):

1.66 ~ 1.78 (m, 1H), 1.94 ~ 2.14 (m, 2H), 2.28 ~ 2.42 (m, 1H), 2.70 ~ 2.84 (m, 3H), 2.92 ~ 3.04 (m, 1H), 3.18 ~ 3.26 (m, 1H), 7.31 (d, $J=8.4\text{Hz}$, 2H), 7.92 (d, $J=8.4\text{Hz}$, 2H)

Mass(FAB) $\text{M}+\text{H}^+=299$.

Esimerkki 103

N-{4-[2-(2,4-Diamino-6,7-dihydro-5H-syklopenta[d]pyrimidin-5-yyli)etyyli]bentsoyyli}-L-glutamiinihapon valmistus

Esimerkissä 102 valmistettu yhdiste (0,08 g, 0,27 mmol) ja dietyyli-L-glutamaattihiydrokloridi (0,137 g, 0,57 mmol) suspendoitiin vedettömään dimetyyliformamidiin ja saatua suspensiota sekoitettiin jäällä jäähdyttäen typpivirrassa, jonka jälkeen lisättiin trietyyliamiinia (0,13 g, 1,28 mmol) ja difenyylifosforiiliatsidia (0,16 g, 0,57 mmol). Saatua seosta sekoitettiin jäällä jäähdyttäen noin 2 tuntia ja sitten huoneenlämmössä noin tunti ja suodatettiin liukenemattomien aineiden poistamiseksi. Suodos konsentroitiin ja jäännös puhdistettiin silikageelipylväskromatografialla (kehitin: kloroformi/metanoli = 10:1). Saatu dietyyliesteriyhdiste liuotettiin seokseen, jossa oli 10 ml etanolia ja 1,7 ml 1N natriumhydroksidia. Saatua liuosta sekoitettiin huoneenlämmössä 12 tuntia, jonka jälkeen lisättiin pieni määrä vettä. Saatu seos suodatettiin ja suodos konsentroitiin, jonka jälkeen lisättiin 1N vetykloridihappoa. Näin muodostunut valkoinen sakka otettiin talteen suodattamalla ja puhdistettiin silikageelipylväskromatografialla (kehitin: kloroformi/metanoli/etikkahappo = 10:1:1). Näin puhdistettu tuote puhdistettiin edelleen liuottamalla se laimeaan emäkseen ja lisäämällä laimeata vetykloridihappoa uudelleensaostamiseksi. Kohdeyhdiste saatiin valkoisena jauheena.

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ (ppm):

1.45 ~ 1.57 (m, 1H), 1.76 ~ 2.00 (m, 3H), 2.00 ~ 2.12 (m, 2H), 2.33 (t, $J=7.6\text{Hz}$, 2H), 2.42 ~ 2.52 (m, 1H), 2.60 ~ 2.77 (m, 3H), 3.01 ~ 3.10 (m, 1H), 4.33 ~ 4.41 (m, 1H), 6.00 ~ 6.16 (br, 2H), 6.36 ~ 6.50 (br, 2H), 7.30 (d, $J=8.0\text{Hz}$, 2H), 7.78 (d, $J=8.0\text{Hz}$, 2H), 8.43 (d, $J=6.8\text{Hz}$, 1H)

Mass(FAB) $M+H^+=428$.

Preparatiivinen esimerkki 107

t-Butyyli-5-(2-etoksikarbonyyli-E-etenyyli)-2-tiofeenikarboksy- laatin valmistus

t-Butyyli-2-tiofeenikarboksylaattia (1,84 g, 10 mmol) ja N,N,N',N'-tetrametyleenidiamiinia (1,74 g, 15 mmol) vedettömässä tetrahydrofuraanissa sekoitettiin typpivirrassa jäähdyttäen kui-

van jään ja asetonin seoksella, jonka jälkeen lisättiin pisa-roittain 1,7M liuos (8,0 ml) t-butyylilitiumia (13,6 mmol) pentaanissa. Saatua seosta sekoitettiin sellaisenaan noin 50 minuuttia. Vedetöntä dimetyyliformamidia (15 ml) tiputettiin vähän kerrallaan saatuun seokseen reaktion saamiseksi tapahtumaan. Kuiva jää ja aseton poistettiin seoksen lämpötilan nostamiseksi huoneenlämpöön. Saatua seosta sekoitettiin 40 minuuttia ja kaadettiin 300 ml:aan dietyylieetterin ja 0,3N HCl:n (3:1) muodostamaa seosta. Saatua seosta sekoitettiin jonkin aikaa. Orgaaninen kerros otettiin talteen, pestiin fosfaattipuskuriliuoksella, jonka pH on 7 ja tavallisen suolan vesiliuoksella, kuivattiin ja tislattiin liuottimen poistamiseksi. Jäännös puhdistettiin silikagelipylväskromatografialla (kehitin: n-heksaani/etyyliasetatti = 8:1), jolloin saatiin t-butyyli-5-formyyli-2-tiofeenikarboksylaatti. Saanto: 1,7 g.

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ (ppm):

1.59 (s, 9H), 7.70 (d, $J=4.0\text{Hz}$, 1H), 7.75 (d, $J=4.0\text{Hz}$, 1H), 9.95 (s, 1H)

IR(neat) $\nu(\text{cm}^{-1})$: 2981, 1713, 1682.

Natriumhydridi (min 60% parafiinidispersio, 1,88 g, noin 47 mmol) pestiin vedettömällä heksaanilla typpivirrassa ja suspendoitiin vedettömään tetrahydrofuraaniin. Saatua suspensiota sekoitettiin jäällä jäähdyttäen, jonka jälkeen lisättiin vähän kerrallaan tiputtaen etyyli-dietyylifosfonoasetatin (10,53 g, 47 mmol) liuos vedettömässä tetrahydrofuraanissa. Saatua seosta sekoitettiin huoneenlämmössä 15 minuuttia. Edellä valmistetun t-butyyli-5-formyyli-2-tiofeenikarboksylaatin (6,65 g, 31,3 mmol) liuos vedettömässä tetrahydrofuraanissa tiputettiin vähän kerrallaan saatuun seokseen jäällä jäähdyttäen. Saatua seosta sekoitettiin huoneenlämmössä 30 minuuttia, laimennettiin dietyylieetterillä, pestiin laimealla emäksellä, laimealla vetykloridihapolla ja tavallisen suolan vesiliuoksella, kuivattiin ja haihdutettiin vakuumissa kuiviin. Jäännös puhdistettiin silikageelipylväskromatografialla (kehitin: n-heksaani/etyyliasetatti = 8:1), jolloin saatiin kohdeyhdiste. Saanto: 7,58 g.

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ (ppm):

1.33 (t, $J=7.2\text{Hz}$, 3H), 1.57 (s, 9H), 4.25 (q, $J=7.2\text{Hz}$, 2H), 6.33 (d, $J=15.6\text{Hz}$, 1H), 7.18 (d, $J=4.0\text{Hz}$, 1H), 7.61 (d, $J=4.0\text{Hz}$, 1H), 7.70 (d, $J=15.6\text{Hz}$, 1H)

IR(neat) $\nu(\text{cm}^{-1})$: 2980, 1713, 1706, 1630, 969.

Preparatiivinen esimerkki 108

t-Butyyli-5-(2-etoksikarbonyylietyyli)-2-tiofeenikarboksylaatin valmistus

Preparatiivisessa esimerkissä 107 valmistettu tyydyttymätön α,β -esteri (7,58 g, 26,8 mmol) pelkistettiin katalyyttisesti siten, että läsnä oli 10% palladiumhiiltä (1,05 g) etanolissa huoneenlämmössä. Kun reaktio oli tapahtunut, katalyytti suodatettiin pois ja suodos konsentroitiin ja haihdutettiin kuiviin vakuumissa, jolloin saatiin kohdeyhdiste. Saanto: 7,6 g.

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ (ppm):

1.26 (t, $J=7.2\text{Hz}$, 3H), 1.56 (s, 9H), 2.68 (t, $J=7.6\text{Hz}$, 2H), 3.15 (t-d, $J=7.6\text{Hz}$, 0.8Hz , 2H), 4.15 (q, $J=7.2\text{Hz}$, 2H), 6.79 (dt, $J=3.6\text{Hz}$, 0.8Hz , 1H), 7.54 (d, $J=3.6\text{Hz}$, 1H)

Preparatiivinen esimerkki 109

t-Butyyli-5-(3-hydroksipropyli)-2-tiofeenikarboksylaatin valmistus

Preparatiivisessa esimerkissä 108 valmistettu diesteri (7,6 g, 26,8 mmol) hydrolysoitiin osittain etanolin ja 1N natriumhydroksidin vesiliuoksen seoksessa huoneenlämmössä, jolloin saatiin 6,1 g 3-(5-t-butoksikarbonyylitiofen-2-yyli)propionihappoa. Tämä happo liuotettiin vedettömään tetrahydrofuraaniin ja saatu liuos tiputettiin boraani-tetrahydrofuraaniliuokseen, joka oli valmis-

tettu natriumboorihydridistä (3,37 g, 89 mmol) ja trifluoribo-raani-dietyylieetterikompleksista (16,9 g, 119 mmol) noin 30 minuutin kuluessa jäillä jäähdyttäen. Saatua seosta sekoitettiin 30 minuuttia, jonka jälkeen lisättiin pisaroittain metanolia. Kun vetykaasun kehittyminen oli lakannut, reaktioseos suodatettiin ja suodos haihdutettiin kuiviin. Metanolia lisättiin jäännökseen booriyhdisteen poistamiseksi atseotrooppisesti tislamalla. Jäännös liuotettiin dietyylieetteriin, ja liuos pestiin laimealla vetykloridihapolla ja tavallisen suolan vesiliuoksella, kuivattiin ja tislattiin liuottimen poistamiseksi. Jäännös kuivattiin vakuuissa, jolloin saatiin kohdeyhdiste. Saanto: 6,0 g.

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ (ppm):

1.56 (s, 9H), 1.94 (tt, $J=7.6\text{Hz}$, $J=6.4\text{Hz}$, 2H),
2.93 (td, $J=7.6\text{Hz}$, 0.8Hz , 2H), 3.70 (t, $J=6.4\text{Hz}$,
2H), 6.78 (dt, $J=3.6\text{Hz}$, 0.8Hz , 1H), 7.54 (d,
 $J=3.6\text{Hz}$, 1H)

IR(neat) $\nu(\text{cm}^{-1})$: 3200 ~ 3700, 2978, 2935, 1703.

Preparatiivinen esimerkki 110

t-Butyyli-5-(3-bromipropyli)-2-tiofeenikarboksylaatin valmistus

Preparatiivisessa esimerkissä 109 valmistettu alkoholi (6,0 g, 23,9 mmol) muutettiin vastaavaksi bromidiksi saman menetelmän mukaan kuin preparatiivisessa esimerkissä 104. Saanto: 6,2 g.

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ (ppm):

1.56 (s, 9H), 2.21 (tt, $J=7.6\text{Hz}$, 6.4Hz , 2H), 3.00
(td, $J=7.2\text{Hz}$, 0.8Hz , 2H), 3.42 (t, $J=6.4\text{Hz}$, 2H),
6.81 (dt, $J=3.6\text{Hz}$, 0.8Hz , 1H), 7.55 (d, $J=3.6\text{Hz}$,
1H).

Preparatiivinen esimerkki 111

t-Butyyli-5-[3-(2-syaani-1-syklopentanon-3-yyli)propyyli]-2-tiofeenikarboksylaatin valmistus

Preparatiivisessa esimerkissä 110 valmistettu bromidi (4,25 g, 14 mmol) muutettiin kohdeyhdisteeksi saman menetelmän mukaan kuin preparatiivisessa esimerkissä 105. Saanto: 0,83 g.

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ (ppm):

1.40 ~ 1.72 (m, 2H), 1.56 (s, 9H), 1.74 ~ 1.94 (m, 2H), 2.24 ~ 2.56 (m, 4H), 2.83 (d, $J=12\text{Hz}$, 1H), 2.82 ~ 2.94 (m, 2H), 6.77 (dt, $J=3.6\text{Hz}$, 0.8Hz, 1H), 7.55 (d, $J=3.6\text{Hz}$, 1H)

IR(neat) $\nu(\text{cm}^{-1})$: 2979, 2935, 2246, 1760, 1704

Mass(FAB) $M+H^+=334$.

Preparatiivinen esimerkki 112

t-Butyyli-5-[3-(2-syaani-3-metoksi-2-syklopentenyyli)propyyli]-2-tiofeenikarboksylaatin valmistus

Preparatiivisessa esimerkissä 111 valmistettu yhdiste (0,83 g, 2,5 mmol) muutettiin kohdeyhdisteeksi samalla menetelmällä kuin preparatiivisessa esimerkissä 106. Saanto: 0,82 g.

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ (ppm):

1.40 ~ 1.84 (m, 5H), 1.56 (s, 9H), 2.02 ~ 2.14 (m, 1H), 2.44 ~ 2.50 (m, 2H), 2.78 ~ 2.92 (m, 3H), 4.04 (s, 3H), 6.76 (d, $J=3.6\text{Hz}$, 1H), 7.54 (d, $J=3.6\text{Hz}$, 1H)

IR(neat) $\nu(\text{cm}^{-1})$: 2978, 2936, 2204, 1704, 1632

Mass(FAB) $M+H^+=348$.

Esimerkki 104

5-[3-(2,4-Diamino-6,7-dihydro-5H-syklopenta[d]pyrimidin-5-yyli)-propyyli]-2-tiofeenikarboksyylihapon valmistus

Preparatiivisessa esimerkissä 112 valmistettu yhdiste (0,82 g, 2,35 mmol) ja guanidiinikarbonaatti (4,3 g, 23,6 mmol) sekoitettiin 2-metyyli-2-propanolin kanssa. Saatu seos pantiin paine-reaktoriin typpi-ilmakehään ja kuumennettiin sekoittaen lämpötilassa $155 \pm 3^\circ\text{C}$ 24 tuntia ja lämpötilassa $180 \pm 3^\circ\text{C}$ 40 tuntia. Reaktioseos jäähdytettiin antamalla sen seistä ja suodatettiin. Suodos haihdutettiin vakuumissa kuiviin. Saatu jäännös puhdistettiin silikageelipylväskromatografialla (kehitin: kloroformi/metanoli/etikkahappo = 20:2:1 - 10:2:1). Näin puhdistettu tuote puhdistettiin lisäksi liuottamalla se laimeaan emäkseen ja lisäämällä laimeata vetykloridihappoa uudelleensaostamiseksi. Kohdeyhdiste saatiin valkoisena jauheena. Saanto: 0,33 g

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ (ppm):

1.2 ~ 1.3 (m, 1H), 1.5 ~ 1.7 (m, 4H), 1.9 ~ 2.1 (m, 1H), 2.35 ~ 2.5 (m, 1H), 2.5 ~ 2.7 (m, 1H), 2.7 ~ 2.8 (m, 2H), 2.9 ~ 3.0 (m, 1H), 5.9 ~ 6.0 (br, 2H), 6.15 ~ 6.3 (br, 2H), 6.84 (d, $J=3.6\text{Hz}$, 1H), 7.45 (d, $J=3.6\text{Hz}$, 1H)

Mass(FAB) $M+H^+=319$.

Esimerkki 105

N-{5-[3-(2,4-Diamino-6,7-dihydro-5H-syklopenta[d]pyrimidin-5-yyli)propyyli]-2-tenoyyli}-L-glutamiinihapon valmistus

Esimerkissä 104 valmistettu karboksyylihappo (0,30 g, 0,94 mmol) muutettiin vastaavaksi glutamiinihapojohdannaiseksi samalla menetelmällä kuin esimerkissä 103. Saanto: 0,15 g

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO}-d_6)$ δ (ppm):

1.20 ~ 1.32 (m, 1H), 1.54 ~ 1.72 (m, 4H), 1.82 ~ 2.08 (m, 3H), 2.24 ~ 2.46 (m, 3H), 2.56 ~ 2.68 (m, 1H), 2.74 ~ 2.82 (m, 2H), 2.92 ~ 3.01 (m, 1H), 4.24 ~ 4.36 (m, 1H), 5.80 ~ 5.90 (br, 2H),

6.10 ~ 6.30 (br, 2H), 6.85 (d, $J=3.6\text{Hz}$, 1H), 7.65

(d, $J=3.6\text{Hz}$, 1H), 8.39 (d, $J=7.6\text{Hz}$, 1H)

Mass(Fab) $M+H^+=448$.

Preparatiivinen esimerkki 113

t-Butyyli-4-(2-etoksikarbonyyli-E-etenyyli)bentsoatin valmistus

t-Butyyllitereftaalialdehydaatti (30 g, 0,146 mol) muutettiin vastaavaksi tyydyttymättömäksi α,β -esteriksi samalla menetelmällä kuin preparatiivisessa esimerkissä 107. Saanto: 38,5 g

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ (ppm):

1.35 (t, $J=7.2\text{Hz}$, 3H), 1.60 (s, 9H), 4.28 (q, $J=7.2\text{Hz}$, 2H), 6.51 (d, $J=16.0\text{Hz}$, 1H), 7.56 (d, $J=8.8\text{Hz}$, 2H), 7.70 (d, $J=16.0\text{Hz}$, 1H), 7.99 (d, $J=8.8\text{Hz}$, 2H).

Preparatiivinen esimerkki 114

t-Butyyli-4-(2-etoksikarbonyylietyyli)bentsoatin valmistus

Preparatiivisessa esimerkissä 113 valmistettu tyydyttymätön α,β -esteri (38,5 g, 0,139 mol) muutettiin kohdeyhdisteeksi samalla menetelmällä kuin preparatiivisessa esimerkissä 108. Saanto: 38 g.

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ (ppm):

1.23 (t, $J=7.2\text{Hz}$, 3H), 1.58 (s, 9H), 2.63 (t, $J=8.0\text{Hz}$, 2H), 2.99 (t, $J=8.0\text{Hz}$, 2H), 4.12 (q, $J=7.2\text{Hz}$, 2H), 7.24 (d, $J=8.4\text{Hz}$, 2H), 7.91 (d, $J=8.4\text{Hz}$, 2H).

Preparatiivinen esimerkki 115

t-Butyyli-4-(3-hydroksipropyli)bentsoatin valmistus

Preparatiivisessa esimerkissä 114 valmistettu diesteri (38 g,

0,137 mol) muutettiin vastaavaksi alkoholiksi samalla menetelmällä kuin preparatiivisessa esimerkissä 109. Saanto: 25 g.

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ (ppm):

1.59 (s, 9H), 1.91 (tt, $J=8.0\text{Hz}$, 6.4Hz , 2H), 2.76 (t, $J=8.0\text{Hz}$, 2H), 3.67 (t, $J=6.4\text{Hz}$, 2H), 7.24 (d, $J=8.4\text{Hz}$, 2H), 7.91 (d, $J=8.4\text{Hz}$, 2H)

Preparatiivinen esimerkki 116

t-Butyyli-4-(3-bromipropyli)bentsoatin valmistus

Preparatiivisessa esimerkissä 115 valmistettu alkoholi (25 g, 0,105 mol) muutettiin vastaavaksi bromidiksi samalla menetelmällä kuin preparatiivisessa esimerkissä 104. Saanto: 25 g.

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ (ppm):

1.59 (s, 9H), 2.1 ~ 2.22 (m, 2H), 2.83 (t, $J=7.2\text{Hz}$, 2H), 3.38 (t, $J=6.4\text{Hz}$, 2H), 7.24 (d, $J=8.0\text{Hz}$, 2H), 7.92 (d, $J=8.0\text{Hz}$, 2H)

Preparatiivinen esimerkki 117

t-Butyyli-4-[3-(2-syaani-1-syklopentanon-3-yyli)propyyli]bentsoatin valmistus

Preparatiivisessa esimerkissä valmistettu bromidi (1,5 g, 5 mmol) muutettiin kohdeyhdisteeksi samalla menetelmällä kuin preparatiivisessa esimerkissä 105. Saanto: 0,43 g

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ (ppm):

1.40 ~ 1.66 (m, 2H), 1.59 (s, 9H), 1.70 ~ 1.92 (m, 3H), 2.20 ~ 2.56 (m, 4H), 2.60 ~ 2.80 (m, 2H), 2.81 (d, $J=11.6\text{Hz}$, 1H), 7.22 (d, $J=8.0\text{Hz}$, 2H), 7.91 (d, $J=8.0\text{Hz}$, 2H)

IR(neat) $\nu(\text{cm}^{-1})$: 2958, 2932, 2248, 1760, 1710

Mass(EI) $M^+=327$.

Preparatiivinen esimerkki 118

t-Butyyli-4-[3-(2-syaani-3-metoksi-2-syklopentenyyli)propyyli]-bentsoaatin valmistus

Preparatiivisessa esimerkissä 117 valmistettu yhdiste (0,41 g) muutettiin kohdeyhdisteeksi samalla menetelmällä kuin preparatiivisessa esimerkissä 106. Saanto: 0,31 g

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ (ppm):

1.30 ~ 1.41 (m, 1H), 1.41 ~ 1.55 (m, 1H), 1.59 (s, 9H), 1.55 ~ 1.82 (m, 3H), 2.02 ~ 2.12 (m, 1H), 2.42 ~ 2.48 (m, 2H), 2.61 ~ 2.76 (m, 2H), 2.82 ~ 2.91 (m, 1H), 4.03 (s, 3H), 7.22 (d, J=8.0Hz, 2H), 7.90 (d, J=8.0Hz, 2H)

IR(neat) $\nu(\text{cm}^{-1})$: 2978, 2935, 2203, 1712, 1632

Mass(EI) M^+ =341.

Esimerkki 106

t-Butyyli-4-[3-(2,4-diamino-6,7-dihydro-5H-syklopenta[d]pyrimidin-5-yyli)propyyli]bentsoaatin valmistus

Preparatiivisessa esimerkissä 118 valmistettu yhdiste (1,06 g, 3,1 mmol) muutettiin kohdeyhdisteeksi samalla tavalla kuin esimerkissä 101. Saanto: 0,95 g

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ (ppm):

1.34 ~ 1.47 (m, 1H), 1.56 ~ 1.82 (m, 4H), 1.59 (s, 9H), 2.10 ~ 2.23 (m, 1H), 2.56 ~ 2.86 (m, 4H), 2.95 ~ 3.02 (m, 1H), 4.40 ~ 4.50 (br, 2H), 4.60 ~ 4.70 (br, 2H), 7.21 (d, J=8.4Hz, 2H), 7.90 (d, J=8.4Hz, 2H)

Mass(FAB) $M+H^+$ =369.

Esimerkki 107

4-[3-(2,4-Diamino-6,7-dihydro-5H-syklopenta[d]pyrimidin-5-yyli)-propyyli]bentsoehapon valmistus

Esimerkissä 106 valmistettu yhdiste (0,73 g, 2,0 mmol) muutettiin vastaavaksi karboksyylihapoksi samalla menetelmällä kuin esimerkissä 102. Saanto: 0,5 g

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ (ppm):

1.16 ~ 1.32 (m, 1H), 1.50 ~ 1.64 (m, 3H), 1.64 ~ 1.74 (m, 1H), 1.94 ~ 2.08 (m, 1H), 2.40 ~ 2.52 (m, 1H), 2.54 ~ 2.74 (m, 3H), 2.92 ~ 3.02 (m, 1H), 6.20 ~ 6.35 (br, 2H), 6.60 ~ 6.76 (br, 2H), 7.28 (d, $J=8.4\text{Hz}$, 2H), 7.83 (d, $J=8.4\text{Hz}$, 2H)

Mass(FAB) $M+H^+=313$.

Esimerkki 108

N-{4-[3-(2,4-Diamino-6,7-dihydro-5H-syklopenta[d]pyrimidin-5-yyli)-propyyli]bentsoyyli}-L-glutamiinihapon valmistus

Esimerkissä 107 valmistettu karboksyylihappo (0,1 g, 0,32 mmol) muutettiin vastaavaksi glutamiinihappojohdannaiseksi samalla tavalla kuin esimerkissä 103. Saanto: 0,08 g

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ (ppm):

1.20 ~ 1.30 (br, 1H), 1.50 ~ 1.72 (m, 4H), 1.88 ~ 2.12 (m, 3H), 2.30 ~ 2.37 (m, 2H), 2.37 ~ 2.50 (m, 2H), 2.55 ~ 2.70 (m, 3H), 2.94 ~ 3.02 (m, 1H), 4.30 ~ 4.42 (m, 1H), 5.70 ~ 5.85 (br, 2H), 6.05 ~ 6.20 (br, 2H), 7.27 (d, $J=8.0\text{Hz}$, 2H), 7.78 (d, $J=8.0\text{Hz}$, 2H), 8.36 ~ 8.42 (br, 1H)

Mass(FAB) $M+H^+=442$.

Preparatiivinen esimerkki 119

t-Butyyli-4-(1-etyyli-3-jodipropyli)bentsoatin valmistus

t-Butyyli-p-formyylibentsoatti (20 g, 97 mmol) liuotettiin eetteriin (300 ml), jonka jälkeen lisättiin pisaroittain etyylimagnesiumbromidia (3M eetteriliuos, 33 ml) jäällä jäähdyttäen. Saatua seosta sekoitettiin reaktion suorittamiseksi. Reaktioseos kaadettiin ammoniumkloridin kylläiseen vesiliuokseen ja saatua seosta uutettiin eetterillä. Orgaaninen faasi tislattiin liuottimen poistamiseksi ja saadulle jäännökselle suoritettiin silikageelipylväskromatografia ja eluoiitiin liuottimella (etyyliasetatti/heksaani = 1:4), jolloin saatiin 22,3 g t-butyyli-4-(1-hydroksipropyli)bentsoattia. Tämä tuote liuotettiin petrolieetteriin (500 ml), jonka jälkeen lisättiin aktiivista mangaanidioksidia (165 g). Saatua seosta kuumennettiin palautusjäähdytyksessä 30 tuntia reaktion suorittamiseksi. Reaktioseos suodatettiin ja suodos konsentroitiin, jolloin saatiin 21,1 g t-butyyli-4-propionylibentsoattia.

Näin valmistetulle ketonille suoritettiin Horner-Emmonsin reaktio. Toisin sanoen, kalium-t-butoksidia (19 g) lisättiin etyyli-dietyylifosfonoasetatin (36 ml) liuokseen tetrahydrofuraanissa (400 ml). Saatua seosta sekoitettiin huoneenlämmössä 30 minuuttia, jonka jälkeen lisättiin ylläolevan ketonin (21,1 g) liuos tetrahydrofuraanissa (40 ml). Saatua seosta sekoitettiin lämpötilassa 55-65°C 1,5 tuntia reaktion suorittamiseksi. Reaktioseos kaadettiin ammoniumkloridin kylläiseen vesiliuokseen, jolloin saatiin 22,7 g t-butyyli-4-(1-etyyli-2-etoksikarbonyyli-E-etenyyli)bentsoattia.

Näin valmistettu tyydyttymätön α,β -esteri pelkistettiin katalyyttisesti 10% palladiumhiilellä (0,5 g) metanolissa (300 ml), jolloin saatiin t-butyyli-4-(1-etyyli-2-etoksikarbonyylietyyli)bentsoatti. Tämä tuote lisättiin seokseen, jossa oli 1N natriumhydroksidin vesiliuosta (150 ml) ja metanolia (150 ml). Saatua seosta sekoitettiin huoneenlämmössä 2 tuntia reaktion suorittamiseksi. Reaktioseos tehtiin heikosti happamaksi 1N vetykloridihapolla ja uutettiin etyyliasetaatilla. Orgaaninen faasi tislattiin liuottimen poistamiseksi ja jäännös puhdistettiin silikageelipylväskromatografialla, jolloin saatiin 17,7 g 3-(4-

t-butoksykarbonyylifenyyli)pentaanihappoa. Tämä happo liuotettiin tetrahydrofuraaniin (200 ml), jonka jälkeen lisättiin pisarottain 1M boorihydridiliuos (BH_3) tetrahydrofuraanissa (80 ml) jäällä jäähdyttäen. Saatua seosta sekoitettiin huoneenlämmössä yksi tunti reaktion suorittamiseksi. Reaktioseos kaadettiin ammoniumkloridin kylläiseen vesiliuokseen ja saatu seos uutettiin etyyliasetaatilla. Orgaaninen faasi tislattiin liuottimen poistamiseksi ja jäännökselle suoritettiin silikageelipylväskromatografia ja eluoiitiin liuottimella (etyyliasetaatti/heksaani = 1:1), jolloin saatiin 16,7 g t-butyyl-4-(3-hydroksietyyli)propyyl)bentsoaattia. Tämä alkoholi liuotettiin eetteriin (400 ml), jonka jälkeen lisättiin trietyyliamiinia (4,4 ml) ja metaanisulfonyylikloridia (9,8 ml) jäällä jäähdyttäen. Saatua seosta sekoitettiin reaktion suorittamiseksi. Reaktioseos kaadettiin ammoniumkloridin kylläiseen vesiliuokseen. Saatu seos uutettiin eetterillä ja orgaaninen faasi tislattiin liuottimen poistamiseksi. Näin saatiin mesylaatti. Tämä mesylaatti liuotettiin asetoniin (400 ml), jonka jälkeen lisättiin natriumjodidia (40 g). Saatua seosta kuumennettiin palautusjäähdytyksessä reaktion suorittamiseksi. Reaktioseos kaadettiin ammoniumkloridin kylläiseen vesiliuokseen. Saatu seos uutettiin eetterillä. Orgaaninen faasi tislattiin liuottimen poistamiseksi ja jäännökselle suoritettiin silikageelipylväskromatografia ja eluoiitiin liuottimella (eetteri/heksaani = 1:15), jolloin saatiin 20 g otsikon yhdistettä värittömänä öljynä (55%).

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ (ppm):

0.77 (3H, t, $J=7.2\text{Hz}$, $-\text{CH}_2\text{CH}_3$), 1.58 (9H, s, t-Bu), 1.57 ~ 1.76 (2H, m, $-\text{CH}_2\text{CH}_3$), 2.01 ~ 2.24 (2H, m, $\text{I}-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}-\text{Ar}$), 2.63 ~ 3.09 (3H, m, $\text{I}-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}-\text{Ar}$), 7.22 (2H, d, $J=8.4\text{Hz}$, ArH), 7.94 (2H, d, $J=8.4\text{Hz}$, ArH)

Preparatiivinen esimerkki 120

t-Butyyli-4-(3-jodi-1-metyyli)propyyl)bentsoatin valmistus

t-Butyyli-p-formyyli)bentsoaatti (20 g, 97 mmol) liuotettiin kivaan dietyylieetteriin (300 ml), jonka jälkeen lisättiin pisa-

roittain metyylimagnesiumbromidia (3M eetteriliuos, 33 ml) jäil-
lä jäädyttäen ja sekoittaen. Saatua seosta sekoitettiin yksi
tunti ja kaadettiin ammoniumkloridin kylläiseen vesiliuokseen,
ja saatu seos uutettiin eetterillä. Eetterifaasi pestiin vedel-
lä, kuivattiin ja tislattiin liuottimen poistamiseksi. Näin saa-
dulle vaaleankeltaiselle viskoosille nestejäännökselle suoritet-
tiin silikageelipylväskromatografia ja eluoiitiin liuottimella
(etyyliasetatti/heksaani = 1:4), jolloin saatiin 21,8 g t-bu-
tyyli-4-(hydroksietyyli)bentsoaatti.

Näin saadulle hydroksiyhdisteelle suoritettiin sama reaktio kuin
preparatiivisessa esimerkissä 119, jolloin saatiin 8,5 g kohtee-
na olevaa jodiyhdistettä (49%).

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ (ppm):

1.28 (3H, d, $J=7.2\text{Hz}$, -Me), 1.58 (9H, s, t-Bu),

2.06 ~ 2.13 (2H, m, I-CH₂CH₂CH-Ar), 2.87 ~ 2.98

(2H, m, I-CH₂CH₂CH-Ar), 3.05 ~ 3.12 (1H, m,

I-CH₂CH₂CH-Ar), 7.25 (2H, d, $J=8\text{Hz}$, ArH), 7.93

(2H, d, $J=8\text{Hz}$, ArH)

Preparatiivinen esimerkki 121

t-Butyyli-4-(3-bromi-1-metyylipropyli)bentsoaatti

t-Butyyli-4-(3-hydroksi-1-metyylipropyli)bentsoaatti valmistet-
tiin samalla tavalla kuin preparatiivisessa esimerkissä 120.

Tämä yhdiste (15,6 g, 66,6 mmol) bromattiin samalla tavalla kuin
preparatiivisessa esimerkissä 104, jolloin saatiin kohdeyhdiste.
Saanto: 20,5 g.

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ (ppm) :

1.29(3H, d, $J=6.8\text{Hz}$), 1.59(9H, s), 2.12(2H, dt, $J=6.8\text{Hz}$, 6, 8Hz),

3.03(1H, ddq, $J=6.8\text{Hz}$, 6.8Hz, 6.8Hz), 3.15(1H, dt, $J=10.0\text{Hz}$, 6.8Hz),

3.31(1H, dt, $J=10.0\text{Hz}$, 6.8Hz), 7.25(2H, d, $J=8.4\text{Hz}$), 7.93(2H, d, $J=8.4\text{Hz}$)

Preparatiivinen esimerkki 122

t-Butyyli-4-[3-(2-syaani-1-syklopentanon-3-yyli)-1-metyylipropyli]bentsoaatti

Preparatiivisessa esimerkissä 121 valmistettu bromidi (7,9 g, 25 mmol) muutettiin vastaavaksi kohdeyhdisteeksi samalla tavalla kuin preparatiivisessa esimerkissä 105. Saanto: 1,6 g.

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ (ppm) :

1.20-1.85(5H, m), 1.59(9H, s), 2.16-2.53(4H, m), 2.75(1H, d, $J=12.0\text{ Hz}$),

2.71-2.84(1H, m), 7.23(2H, d, $J=8.4\text{ Hz}$), 7.93(2H, d, $J=8.4\text{ Hz}$)

Mass(EI) $M^+ = 341$

Preparatiivinen esimerkki 123

t-Butyyli-4-[3-(2-syaani-3-metoksi-2-syklopentenyyli)-1-metyyli-propyyli]bentsoaatti

Preparatiivisessa esimerkissä 122 valmistettu yhdiste (1,57 g, 4,6 mmol) muutettiin vastaavaksi kohdeyhdisteeksi samalla tavalla kuin preparatiivisessa esimerkissä 106. Saanto: 1,6 g

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ (ppm) :

1.00-1.76(6H, m), 1.25(1H $\times$ 1/2, s), 1.27(1H $\times$ 1/2, s), 1.58(9H, s),

1.97-2.09(1H, m), 2.36-2.46(2H, m), 2.68-2.85(2H, m), 3.99(3H $\times$ 1/2, s),

4.01(3H, 1/2, s), 7.22(2H $\times$ 1/2, d, $J=8.4\text{ Hz}$), 7.22(2H $\times$ 1/2, d, $J=8.4\text{ Hz}$)

Mass(EI) $M^+ = 355$

Esimerkki 109

4-[3-(2,4-Diamino-6,7-dihydrosyklopenta[d]pyrimidin-5-yyli)-1-metyylipropyli]bentsoehappo

Preparatiivisessa esimerkissä 123 valmistettu yhdiste (1,6 g, 4,5 mmol) muutettiin kohdeyhdisteeksi samalla tavalla kuin esimerkissä 104. Saanto: 0,39 g.

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO}-d_6)$ δ (ppm) :

0.90-1.68(5H, m), 1.18($3\text{H} \times 1/2$, d, $J=6.8\text{Hz}$), 1.20($3\text{H} \times 1/2$, d, $J=6.8\text{Hz}$),
 1.88-2.02(1H, m), 2.30-2.78(3H, m), 2.86-2.96(1H, m), 5.66-5.78(2H, br),
 5.92-6.06(2H, br), 7.28($2\text{H} \times 1/2$, d, $J=8.4\text{Hz}$),
 7.30($2\text{H} \times 1/2$, d, $J=8.4\text{Hz}$), 7.84($2\text{H} \times 1/2$, d, $J=8.4\text{Hz}$),
 7.85($2\text{H} \times 1/2$, d, $J=8.4\text{Hz}$)

Mass(FAB) $\text{M}+\text{H}^+ = 327$

Esimerkki 110

N-[4-[3-(2,4-Diamino-6,7-dihydro syklopenta[d]pyrimidin-5-yyli)-1-metyyli]propyylibentsoyyli]-L-glutamiinihappo

Esimerkissä 109 valmistettu karboksyylihappo (0,38 g, 1,2 mmol) muutettiin vastaavaksi glutamiinihappojohdannaiseksi samalla tavalla kuin esimerkissä 103. Saanto: 0,21 g.

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO}-d_6)$ δ (ppm) :

0.90-1.70(5H, m), 1.16($3\text{H} \times 1/2$, d, $J=7.2\text{Hz}$), 1.18($3\text{H} \times 1/2$, d, $J=7.2\text{Hz}$),
 1.80-2.10(3H, m), 2.16-2.80(5H, m), 2.80-2.96(1H, m), 4.28-4.40(1H, m),
 5.78-5.90(2H, br), 6.08-6.18(2H, br), 7.20-7.30(2H, m),
 7.72-7.82(2H, m), 8.32-8.42(1H, m)

Mass(FAB) $\text{M}+\text{H}^+ = 456$

Preparatiivinen esimerkki 124

t-Butyyli-4-[2-(2-metoksikarbonyyli-1-syklopentanon-3-yyli)-etyyli]bentsoaatti

Kohdeyhdiste valmistettiin bromidista (5,9 g, 21 mmol), joka oli valmistettu preparatiivisessa esimerkissä 104, ja 2-metoksikarbonyyli-2-syklopentanon-1-onista (6,4 g, 41 mmol), joka voidaan valmistaa tunnetulla tavalla samalla tavalla kuin preparatiivisessa esimerkissä 105. Saanto: 0,41 g.

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ (ppm) :

1.46-1.60(1H, m), 1.59(9H, s), 1.70-1.82(1H, m), 1.86-1.98(1H, m),
2.22~2.52(3H, m), 2.54-2.82(3H, m), 2.90(1H, d, $J=10.8\text{Hz}$), 3.76(3H, s),
7.22(2H, d, $J=8.4\text{Hz}$), 7.91(2H, d, $J=8.4\text{Hz}$)

Esimerkki 111

t-Butyyli-4-[2-(2-amino-3,4,6,7-tetrahydro-4-okso-5H-syklopenta-
[d]pyrimidin-5-yyli)etyyli]bentsoaatti

Preparatiivisessa esimerkissä 124 valmistettu yhdiste (0,4 g, 1,2 mmol) muutettiin kohdeyhdisteeksi samalla tavalla kuin esimerkissä 101. Saanto: 0,27 g

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ (ppm) :

1.58(9H, s), 1.62-1.84(2H, m), 2.12-2.28(2H, m), 2.56-2.85(4H, m),
3.07-3.17(1H, m), 5.38-5.60(2H, br), 7.22(2H, d, $J=8.4\text{Hz}$),
7.87(2H, d, $J=8.4\text{Hz}$), 11.70-12.10(1H, br)

Mass(FAB) $\text{M}+\text{H}^+ = 356$

molekyylikaava $\text{C}_{20}\text{H}_{25}\text{N}_3\text{O}_3$

alkuaineanalyysi

	laskettu (%)	löydetty (%)
C	67.58	C 67.48
H	7.09	H 7.12
N	11.82	N 11.81

Esimerkki 112

4-[2-(2-Amino-3,4,6,7-tetrahydro-4-okso-5H-syklopenta[d]-
pyrimidin-5-yyli)etyyli]bentsoehappo

Esimerkissä 111 valmistettu yhdiste (0,25 g, 0,7 mmol) muutettiin vastaavaksi karboksyylihapoksi samalla tavalla kuin esimerkissä 102. Saanto: 0,16 g

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO}-d_6) \delta (\text{ppm}) :$

1.45-1.67(2H, m), 2.00-2.18(2H, m), 2.38-2.50(1H, m),
 2.52-2.72(3H, m), 2.86-2.96(1H, m), 6.24-6.42(2H, br),
 7.30(2H, d, $J=8.4\text{Hz}$), 7.82(2H, d, $J=8.4\text{Hz}$), 10.40-10.60(1H, br)

Mass(FAB) $\text{M}+\text{H}^+ = 300$

molekyylikaava: $\text{C}_{16}\text{H}_{17}\text{N}_3\text{O}_3 \cdot 0,5\text{H}_2\text{O}$

alkuaineanalyysi:

	laskettu (%)	löydetty (%)
C	62.33	C 62.28
H	5.88	H 5.82
N	13.63	N 13.63

Esimerkki 113

N-[4-[2-(2-Amino-3,4,6,7-tetrahydro-4-okso-5H-syklopenta[d]-pyrimidin-5-yyli)etyylibentsoyyli]-L-glutamiinihappo

Esimerkissä 112 valmistettu karboksyylihappo (0,15 g, 0,5 mmol) muutettiin vastaavaksi glutamiinihappojohdannaiseksi samalla tavalla kuin esimerkissä 103. Saanto: 0,09 g.

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO}-d_6) \delta (\text{ppm}) :$

1.44-1.70(2H, m), 1.86-2.20(4H, m), 2.28-2.35(2H, m), 2.35-2.72(4H, m),
 2.85-2.96(1H, m), 4.30-4.42(1H, m), 6.25-6.40(2H, br),
 7.28(2H, d, $J=8.4\text{Hz}$), 7.77(2H, d, $J=8.4\text{Hz}$), 8.40-8.50(1H, m),
 10.40-10.60(1H, br)

Preparatiivinen esimerkki 125

Etyyli-4-(etoksikarbonyylimetyylioksi)bentsoaatti

Natriumhydridi (min. 60% parafiinidispersio, 2,95 g, noin 74 mmol) pestiin vedettömällä heksaanilla typpivirrassa ja suspen-

doitiin vedettömään dimetyyliformamidiin. Saatua suspensiota sekoitettiin jäillä jäähdyttäen, jonka jälkeen lisättiin pisaroittain etyyli-4-hydroksibentsoaatin (11,2 g, 67 mmol) liuos dimetyyliformamidissa. Saatua seosta sekoitettiin huoneenlämmössä 30 minuuttia ja jäähdytettiin jälleen jäillä, jonka jälkeen lisättiin pisaroittain etyylibromiasetaatin (12,9 g, 77 mmol) liuos vedettömässä dimetyyliformamidissa. Saatua seosta sekoitettiin huoneenlämmössä reaktion tapahtumiseksi. Reaktioseos suodatettiin liukenemattomien aineiden poistamiseksi ja suodos konsentroitiin alipaineessa. Jäännös liuotettiin dietyylieetteriin ja saatu liuos pestiin natriumvetykarbonaatin vesiliuoksella ja tavallisen suolan vesiliuoksella, kuivattiin ja tislattiin liuottimen poistamiseksi. Jäännös puhdistettiin silikageelipylväskromatografiolla. Saanto: 16,8 g.

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ (ppm) :

1.29(3H, t, $J=7.2\text{Hz}$), 1.37(3H, t, $J=7.2\text{Hz}$), 4.28(2H, q, $J=7.2\text{Hz}$),
4.34(2H, q, $J=7.2\text{Hz}$), 4.67(2H, s), 6.92(2H, d, $J=8.8\text{Hz}$),
8.00(2H, d, $J=8.8\text{Hz}$)

Preparatiivinen esimerkki 126

Etyyli-4-(2-hydroksietyylioksi)bentsoaatti

Preparatiivisessa esimerkissä 125 valmistettu esteri (16,8 g, 67 mmol) muutettiin kohteena olevaksi hydroksyyliyhdisteeksi samalla tavalla kuin preparatiivisessa esimerkissä 109. Saanto: 13,7 g.

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ (ppm) :

1.38(3H, t, $J=7.2\text{Hz}$), 1.74-1.88(1H, br), 4.00(2H, t, $J=4.4\text{Hz}$),
4.14(2H, t, $J=4.4\text{Hz}$), 4.35(2H, q, $J=7.2\text{Hz}$), 6.94(2H, d, $J=9.2\text{Hz}$),
8.00(2H, d, $J=9.2\text{Hz}$)

Preparatiivinen esimerkki 127

Etyyli-4-(2-bromietyylioksi)bentsoaatti

Preparatiivisessa esimerkissä 126 valmistetulle hydroksyyliyhdisteelle suoritettiin sama reaktio kuin preparatiivisessa esimerkissä 110, jolloin siitä saatiin bromiyhdiste värittömänä kiinteänä aineena. Saanto: 15,8 g.

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ (ppm) :

1.38(3H, t, $J=6.8\text{Hz}$), 3.66(2H, t, $J=6.4\text{Hz}$), 4.34(2H, t, $J=6.4\text{Hz}$),

4.35(2H, q, $J=6.8\text{Hz}$), 6.92(2H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 8.00(2H, d, $J=8.8\text{Hz}$)

Mass(FAB) $\text{M}+\text{H}^+ = 273, 275$

molekyylikaava $\text{C}_{11}\text{H}_{13}\text{O}_3\text{Br}$

alkuaineanalyysi:

	laskettu (%)	löydetty (%)
C	48.37	C 48.15
H	4.80	H 4.71

Preparatiivinen esimerkki 128

Etyyli-4-[2-(2-syaani-1-syklopentanon-3-yyli)etyylioksi]-bentsoaatti

Preparatiivisessa esimerkissä 127 valmistettu bromidi (7,7 g, 28 mmol) muutettiin kohdeyhdisteeksi samalla taalla kuin preparatiivisessa esimerkissä 105. Saanto: 1,1 g.

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ (ppm) :

1.38(3H, t, $J=7.2\text{Hz}$), 1.50-1.78(1H, m), 2.00-2.80(7H, m),

3.00(1H, d, $J=12.0\text{Hz}$), 4.20(2H, t, $J=6.0\text{Hz}$), 4.35(2H, q, $J=7.2\text{Hz}$),

6.92(2H, d, $J=9.2\text{Hz}$), 8.00(2H, d, $J=9.2\text{Hz}$)

Preparatiivinen esimerkki 129

t-Butyyli-4-[2-(2-syaani-3-metoksi-2-syklopentenyyli)etyylioksi]bentsoaatti

Preparatiivisessa esimerkissä 128 valmistettu yhdiste (1,1 g,

3,7 mmol) muutettiin kohdeyhdisteeksi samalla tavalla kuin preparatiivisessa esimerkissä 106. Saanto: 0,78 g.

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ (ppm) :

1.38(3H, t, $J=7.2\text{Hz}$), 1.60-1.74(1H, m), 1.76-1.90(1H, m),
2.12-2.32(2H, m), 2.46-2.54(2H, m), 3.06-4.08(1H, m),
4.12(2H, t, $J=6.0\text{Hz}$), 4.34(2H, q, $J=7.2\text{Hz}$), 6.90(2H, d, $J=8.8\text{Hz}$),
7.99(2H, d, $J=8.8\text{Hz}$)

Mass(FAB) $\text{M}+\text{H}^+ = 316$

Esimerkki 114

4-[2-(2,4-Diamino-6,7-dihydro-5H-syklopenta[d]pyrimidin-5-yyli)-
etyylioksi]bentsoehappo

Preparatiivisessa esimerkissä valmistettu yhdiste (0,78 g, 2,5 mmol) muutettiin kohdeyhdisteeksi samalla tavalla kuin esimerkissä 104. Saanto: 0,37 g.

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO}-d_6)$ δ (ppm) :

1.64-1.85(2H, m), 1.94-2.08(2H, m), 2.32-2.45(1H, m), 2.58-2.72(1H, m),
3.00-3.12(1H, m), 4.04(2H, t, $J=7.2\text{Hz}$), 5.60-5.67(2H, br),
5.97-6.05(2H, br), 6.94(2H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 7.84(2H, d, $J=8.8\text{Hz}$)

Mass(FAB) $\text{M}+\text{H}^+ = 315$

Esimerkki 115

N-[4-[2-(2,4-Diamino-6,7-dihydro-5H-syklopenta[d]pyrimidin-5-
yyli)-etyylioksi]bentsoyyli]-L-glutamiinihappo

Preparatiivisessa esimerkissä 114 valmistettu karboksyylihappo (0,48 g, 1,5 mmol) muutettiin kohdeyhdisteeksi samalla tavalla kuin esimerkissä 103.

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO}-d_6)$ δ (ppm) :

1.66-2.10(6H, m), 2.27-2.35(2H, m), 2.36-2.50(1H, m), 2.62-2.74(1H, m),
3.02-3.13(1H, m), 4.05(2H, t, $J=6.8\text{Hz}$), 4.29-4.38(1H, m),

5.81-5.98(2H, br), 6.18-6.30(2H, br), 6.97(2H, d, $J=8.8\text{ Hz}$),

7.82(2H, d, $J=8.8\text{ Hz}$), 8.34(1H, d, $J=7.2\text{ Hz}$)

Mass(FAB) $M+H^+ = 444$

Preparatiivinen esimerkki 130

t-Butyyli-4-(1-fluori-3-butenyyli)bentsoaatti

1,0M liuos (200 ml, 200 ml) allyylimagnesiumbromidia dietyyli-
eetterissä tiputettiin t-butyli-4-formyylibentsoaatin (30,9 g,
150 mmol) liuokseen vedettömässä tetrahydrofuraanissa, samalla
kun viimeksimainittua sekoitettiin jäällä jäähdyttäen typpivir-
rassa. Kun tiputus oli suoritettu, saatua seosta sekoitettiin
edelleen 30 minuuttia, jonka jälkeen lisättiin 220 ml 1N vety-
kloridihappoa jäällä jäähdytettynä. Saatua seosta sekoitettiin
voimakkaasti. Vesikerros uutettiin vielä dietylieetterillä.
Orgaaniset kerrokset yhdistettiin, pestiin tavallisen suolan
vesiliuoksella, kuivattiin ja konsentroitiin. Jäännös puhdistet-
tiin silikageelipylväskromatografiolla, jolloin saatiin t-butyli-
4-(1-hydroksi-3-butenyyli)bentsoaatti. Saanto: 8,2 g.

Edellä valmistettu hydroksyyliyhdiste (12 g, 48,3 mmol) liuotet-
tiin vedettömään metyleenikloridiin. Saatua liuos tiputettiin
dietyyliaminorikkitrifluoridin (9,0 g, 56 mmol) liuokseen vedet-
tömässä metyleenikloridissa, joka oli pidetty kuivan jään ja
asetonin muodostamassa hauteessa, typpiatmosfäärissä. Kun tipu-
tus oli suoritettu, saatua seosta sekoitettiin huoneenlämmössä,
joka jälkeen lisättiin fosfaattipuskuria (pH:7). Orgaaninen
kerros otettiin talteen, pestiin tavallisen suolan vesiliuoksel-
la, kuivattiin ja tislattiin liuottimen poistamiseksi. Jäännös
puhdistettiin silikageelipylväskromatografiolla, jolloin saatiin
kohdeyhdiste. Saanto: 8,5 g.

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ (ppm) :

1.60(9H, s), 2.50-2.78(2H, m), 5.10-5.17(2H, m),

5.53(1H, ddd, $J=5.2\text{ Hz}$, 7.6 Hz , $J_{\text{HF}}=47.6\text{ Hz}$), 5.72-5.83(2H, m),

7.37(2H, d, $J=8.0\text{ Hz}$), 7.99(2H, d, $J=8.0\text{ Hz}$)

IR(neat) ν (cm^{-1}) : 2980, 1715, 1291, 1166, 1118

Preparatiivinen esimerkki 131

t-Butyyli-4-(1-fluori-3-hydroksipropyli)bentsoaatti

Preparatiivisessa esimerkissä 130 valmistettu fluoriyhdiste (8,5 g, 34 mmol), N-metyylimorfoliini-N-oksidi (5,0 g, 44 mmol) ja osmiumtetroksidi (1 g/100 ml, t-BuOH, 8,6 ml, 33,7 x 1/100 mmol) liuotettiin asetoni/vesi-seokseen. Saatua liuosta sekoitettiin huoneenlämmössä reaktion tapahtumiseksi. Reaktioseos suodatettiin liukenemattomien aineiden poistamiseksi ja suodos tislattiin asetonin poistamiseksi. Jäännökseen lisättiin 75 ml 1N vetykloridihappoa ja saatu seos uutettiin etyyliasetaatilla. Orgaaniset kerrokset yhdistettiin, pestiin tavallisen suolan vesiliuoksella, kuivattiin ja haihdutettiin kuiviin alipaineessa, jolloin saatiin t-butyyli-4-(1-fluori-3,4-dihydroksibutyyli)-bentsoaatti.

Edellä valmistettu dioli liuotettiin dietyylieetteriin, jonka jälkeen lisättiin vähän kerrallaan natriumperjodaatin (71 g, 51 mmol) liuos ja jäähdytettiin jäällä. Kun tiputus oli suoritettu, saatua seosta sekoitettiin 2 tuntia. Orgaaninen kerros otettiin talteen ja vesikerros uutettiin edelleen dietyylieetterillä. Orgaaniset kerrokset yhdistettiin, pestiin tavallisen suolan vesiliuoksella, kuivattiin ja haihdutettiin kuiviin alipaineessa, jolloin saatiin t-butyyli-4-(1-fluori-3-oksipropyli)bentsoaatti.

Edellä valmistettu aldehydi liuotettiin tetrahydrofuraaniin ja natriumboorihydridiä (1,9 g, 51 mmol) lisättiin vähän kerrallaan saatuun liuokseen samalla kun liuosta sekoitettiin jäällä jäähdyttäen. Saatua seosta sekoitettiin huoneenlämmössä reaktion suorittamiseksi, jonka jälkeen lisättiin dietyylieetteriä ja jäävettä. Orgaaninen kerros otettiin talteen ja vesikerros uutettiin edelleen dietyylieetterillä. Orgaaniset kerrokset yhdistettiin, pestiin tavallisen suolan vesiliuoksella, kuivattiin ja tislattiin liuottimen poistamiseksi. Jäännös puhdistettiin sili-kageelipylväskromatografialla, jolloin saatiin kohdeyhdiste. Saanto: 6,4 g.

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ (ppm) :

1.49-1.55(1H, m), 1.60(9H, s), 1.96-2.28(2H, m), 3.74-3.84(1H, m),
3.84-3.95(1H, m), 5.74(1H, ddd, $J=4.0\text{ Hz}$, 8.8 Hz , $J_{\text{HF}}=48.0\text{ Hz}$),
7.39(2H, d, $J=8.0\text{ Hz}$), 8.00(2H, d, $J=8.0\text{ Hz}$)

Preparatiivinen esimerkki 132

t-Butyyli-4-(3-bromi-1-fluoripropyli)bentsoaatti

Preparatiivisessa esimerkissä 131 valmistetulle hydroksyyliyhdisteelle (6,4 g, 25 mmol) suoritettiin sama reaktio kuin preparatiivisessa esimerkissä 110, jolloin saatiin kohteena oleva bromiyhdiste.

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ (ppm) :

1.60(9H, s), 2.19-2.39(1H, m), 2.41-2.57(1H, m),
3.40-3.47(1H, m), 3.54-3.62(1H, m),
5.72(1H, ddd, $J=4.0\text{ Hz}$, 9.2 Hz , $J_{\text{HF}}=48.0\text{ Hz}$), 7.39(2H, d, $J=8.4\text{ Hz}$),
8.01(2H, d, $J=8.4\text{ Hz}$)

IR(neat) ν (cm^{-1}) ; 2979, 1715, 1291, 1166, 1118

Preparatiivinen esimerkki 133

t-Butyyli-4-[3-(2-syaani-1-syklopentenon-3-yyli)-1-fluoripropyli]bentsoaatti

Preparatiivisessa esimerkissä 132 valmistettu bromidi (5,2 g, 16 mmol) muutettiin kohdeyhdisteeksi samalla tavalla kuin preparatiivisessa esimerkissä 105. Saanto: 0,8 g.

Preparatiivinen esimerkki 134

t-Butyyli-4-[3-(2-syaani-3-metoksi-2-syklopentenyyli)-1-fluoripropyli]bentsoaatti

Preparatiivisessa esimerkissä 133 valmistettu yhdiste (0,8 g, 2,3 mmol) muutettiin kohdeyhdisteeksi samalla tavalla kuin preparatiivisessa esimerkissä 106. Saanto: 0,57 g.

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ (ppm) :

1.34-1.66(2H, m), 1.60(9H, s), 1.70-2.16(4H, m), 2.42-2.52(2H, m),
2.80-2.98(1H, m), 4.03(3H $\times$ 1/2, s), 4.04(3H $\times$ 1/2, s),
5.51(1H, ddd, $J=4.8\text{ Hz}$, 7.6 Hz , $J_{\text{HF}}=47.6\text{ Hz}$), 7.36(2H $\times$ 1/2, d, $J=8.0\text{ Hz}$),
7.37(2H $\times$ 1/2, d, $J=8.0\text{ Hz}$), 7.99(2H, d, $J=8.0\text{ Hz}$)

IR(neat) ν (cm^{-1}) : 2978, 2947, 2203, 1712, 1629, 1294, 1166, 1119

Esimerkki 116

t-Butyyli-4-[3-(2,4-diamino-6,7-dihydro-5H-syklopenta[d]-pyrimidin-5-yyli)-1-fluoripropyli]bentsoaatti

Preparatiivisessa esimerkissä 134 valmistettu yhdiste (0,57 g, 1,6 mmol) muutettiin kohdeyhdisteeksi samalla tavalla kuin esimerkissä 101. Saanto: 0,4 g.

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ (ppm) :

1.38-1.66(1H, m), 1.59(9H, s), 1.68-2.04(4H, m), 2.11-2.25(1H, m),
2.57-2.68(1H, m), 2.73-2.85(1H, m), 3.00-3.12(1H, m),
4.46-4.59(2H, br), 4.59-4.72(2H, br), 5.40-5.64(1H, m),
7.34(2H, d, $J=8.4\text{ Hz}$), 7.99(2H, d, $J=8.4\text{ Hz}$)

Esimerkki 117

4-[3-(2,4-Diamino-6,7-dihydro-5H-syklopenta[d]pyrimidin-5-yyli)-1-fluoripropyli]bentsoehappo

Esimerkissä 116 valmistettu yhdiste (0,35 g, 0,91 mmol) muutettiin vastaavaksi karboksyylihapoksi samalla tavalla kuin esimerkissä 102. Saanto: 0,26 g.

Esimerkki 118

N-[4-[3-(2,4-Diamino-6,7-dihydro-5H-syklopenta[d]pyrimidin-5-yyli)-1-fluoripropyli]bentsoyyli]-L-glutamiinihappo

Esimerkissä 117 valmistettu karboksyylihappo (0,26 g, 0,78 mmol) muutettiin vastaavaksi glutamiinihappojohdannaiseksi samalla tavalla kuin esimerkissä 103. Saanto: 0,085 g.

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ (ppm) :

1.10-2.15(8H, m), 2.20-2.70(2H, m), 2.32(2H, t, $J=7.6\text{Hz}$),

2.90-3.05(1H, m), 4.32-4.40(1H, m), 5.45-5.68(1H, m), 6.00-6.30(2H, br),

6.30-6.60(2H, br), 7.41(2H, d, $J=8.0\text{Hz}$), 7.87(2H, d, $J=8.0\text{Hz}$),

8.55(1H, d, $J=7.2\text{Hz}$)

Mass(FAB) $M+H^+ = 460$

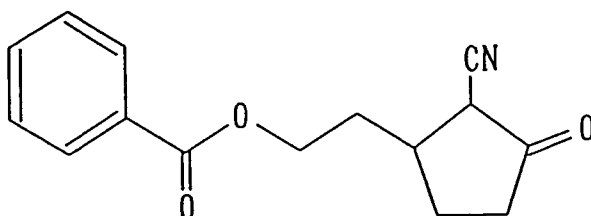
molekyylikaava $\text{C}_{22}\text{H}_{26}\text{N}_5\text{O}_5\text{F}\cdot\text{H}_2\text{O}$

alkuaineanalyysi:

	laskettu (%)	löydetty (%)
C	55.34	C 55.05
H	5.91	H 5.80
H	14.67	H 14.54

Preparatiivinen esimerkki 135

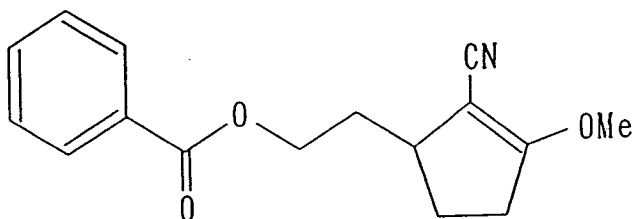
2-(2-Syaani-1-syklopentanon-3-yyli)etyylibentsoatti



2-Bromietyylibentsoatti (7,9 g, 34 mmol) muutettiin vastaavaksi kohdeyhdisteeksi samalla tavalla kuin esimerkissä 105. Saanto: 2,6 g.

Preparatiivinen esimerkki 136

2-(2-Syaani-3-metoksi-2-syklopentenyyli)etyylibentsoatti



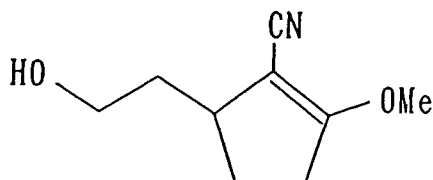
Preparatiivisessa esimerkissä 135 valmistettu yhdiste muutettiin vastaavaksi kohdeyhdisteeksi samalla tavalla kuin preparatiivisessa esimerkissä 106. Saanto: 1,4 g.

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ (ppm):

1.61 ~ 1.73 (1H, m), 1.73 ~ 1.86 (1H, m), 2.13 ~ 2.32 (2H, m), 2.46 ~ 2.56 (2H, m), 3.01 ~ 3.12 (1H, m), 4.05 (3H, s), 4.41 (2H, t, $J=6.4\text{Hz}$), 7.40 ~ 7.48 (2H, m), 7.53 ~ 7.60 (1H, m), 8.01 ~ 8.07 (2H, m).

Preparatiivinen esimerkki 137

1-Syaani-5-(2-hydroksietyyli)-2-metoksi-1-syklopenteeni



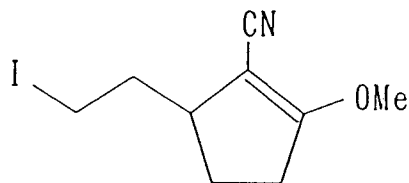
6 ml 1N natriumhydroksidia lisättiin preparatiivisessa esimerkissä 136 valmistetun yhdisteen (1,4 g, 5 mmol) liuokseen metanolissa. Saatua seosta sekoitettiin huoneenlämmössä reaktion suorittamiseksi. Reaktioseos tislattiin metanolin poistamiseksi ja jäännös liuotettiin etyyliasetaattiin. Saatu liuos pestiin natriumvetykarbonaatin vesiliuoksella ja tavallisen suolan vesiliuoksella, kuivattiin magnesiumsulfaatilla, ja tislattiin liuottimen poistamiseksi, jolloin saatiin kohdeyhdiste. Saanto: 0,82 g.

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ (ppm):

1.50 ~ 1.70 (3H, m), 1.96 ~ 2.06 (1H, m), 2.10 ~ 2.20 (1H, m), 2.42 ~ 2.57 (2H, m), 2.98 ~ 3.07 (1H, m), 3.69 ~ 3.84 (2H, m), 4.05 (3H, s).

Preparatiivinen esimerkki 138

1-Syaani-5-(2-jodietyyli)-2-metoksi-1-syklopenteeni



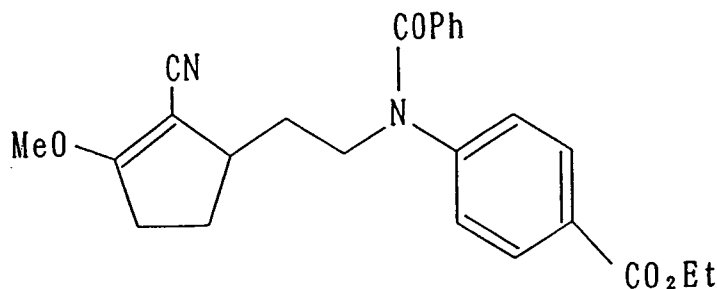
Preparatiivisessa esimerkissä 137 valmistettu alkoholi (0,82 g, 4,9 mmol) muutettiin vastaavaksi jodiyhdisteeksi saman menetelmän mukaan kuin preparatiivisessa esimerkissä 104, paitsi että litiumbromidin sijasta käytettiin natriumjodidia. Saanto: 1,3 g.

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ (ppm):

1.44 ~ 1.60 (1H, m), 1.78 ~ 1.90 (1H, m), 2.08 ~ 2.20 (1H, m), 2.23 ~ 2.34 (1H, m), 2.45 ~ 2.53 (2H, m), 2.93 ~ 3.03 (1H, m), 3.12 ~ 3.20 (1H, m), 3.23 ~ 3.32 (1H, m), 4.05 (3H, s).

Preparatiivinen esimerkki 139

Etyyli-4-[N-bentsoyyli-N-[2-(2-syaani-3-metoksi-2-syklopentenyyli)etyyli]amino]bentsoaatti



Natriumhydridi (min. 60% parafiinidispersio, 0,14 g, 3,5 mmol) pestiin vedettömällä heksaanilla typpivirrassa ja suspendoitiin vedettömään dimetyyliformamidiin, jonka jälkeen lisättiin etyyli-4-bentsoyyliaminobentsoaattia. Saatua seosta sekoitettiin huoneenlämmössä 30 minuuttia, jonka jälkeen lisättiin jodiyhdisteen liuos (0,72 g, 3,2 mmol), joka oli valmistettu preparatii-

visessa esimerkissä 138, vedettömässä dimetyyliformamidissa. Saatua seosta sekoitettiin 60°C:ssa yksi tunti ja tislattiin liuottimen poistamiseksi. Jäännös liuotettiin etyyliasetaattiin ja saatu liuos pestiin tavallisen suolan vesiliuoksella, kuivatettiin ja suoritettiin silikageelipylväskromatografia, jolloin saatiin kohdeyhdiste. Saanto: 0,62 g.

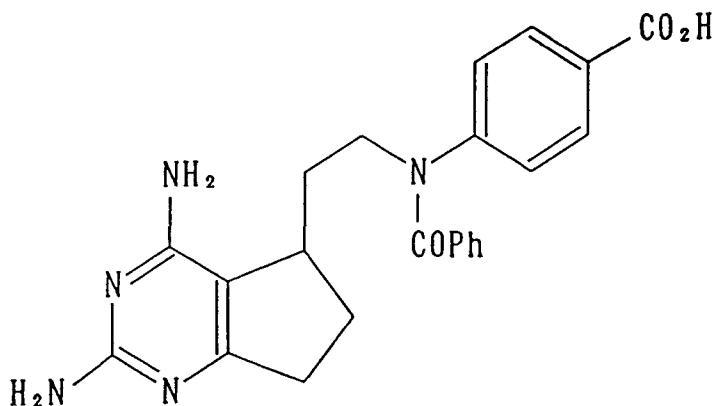
$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ (ppm) :

1.36(3H, t, $J=7.2\text{Hz}$), 1.60-1.75(2H, m), 2.00-2.11(1H, m),
2.14-2.25(1H, m), 2.47-2.54(2H, m), 2.85-2.96(1H, m), 4.39-4.42(2H, m),
4.02(3H, s), 4.33(2H, q, $J=7.2\text{Hz}$), 7.08(2H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 7.28-7.60(5H, m),
7.90(2H, d, $J=8.8\text{Hz}$)

IR(neat) ν (cm^{-1}) : 2983, 2946, 2203, 1716, 1647, 1604, 1275, 1104

Esimerkki 119

4-[N-[2-(2,4-Diamino-6,7-dihydro-5H-syklopenta[d]pyrimidin-5-yyli)etyyli]-N-bentsoyyliamino]bentsoehappo



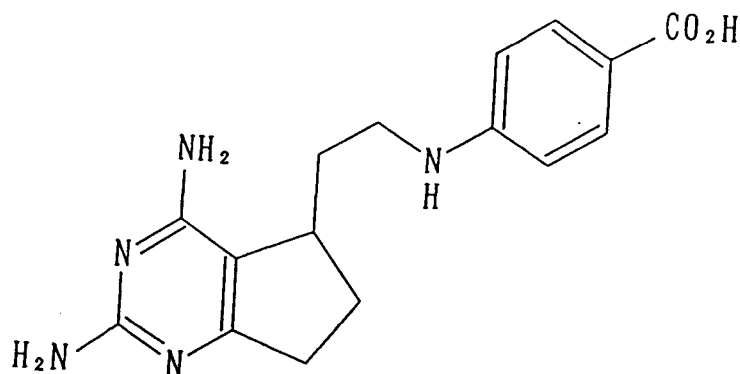
Preparatiivisessa esimerkissä 139 valmistettu yhdiste (0,61 g, 1,45 mmol) muutettiin vastaavaksi kohdeyhdisteeksi samalla tavalla kuin esimerkissä 104. Saanto: 0,11 g.

$\text{NMR}(\text{DMSO}-d_6)$ δ (ppm) :

1.42-1.54(1H, m), 1.63-1.85(2H, m), 1.91-2.04(1H, m), 2.32-2.67(2H, m),
2.90-3.00(1H, m), 3.80-3.96(2H, m), 5.77-5.87(2H, br),
6.07-6.15(2H, br), 7.15-7.28(7H, m), 7.75(2H, d, $J=8.4\text{Hz}$)

Esimerkki 120

4-[N-[2-(2,4-Diamino-6,7-dihydro-5H-syklopenta[d]pyrimidin-5-yyli)etyyli]]aminobentsoehappo



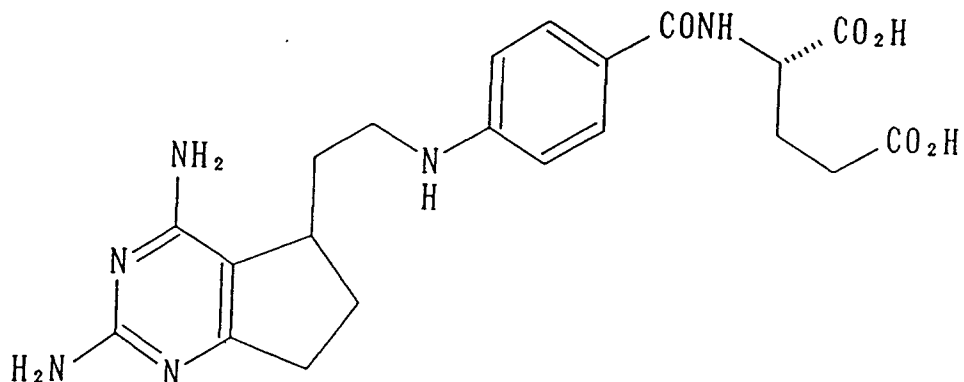
Esimerkissä 119 valmistettu karboksyylihappo (0,11 g, 0,26 mmol) ja litiumhydroksidimonohydraatti (0,11 g, 2,6 mmol) liuotettiin tislattuun veteen ja saatua seosta sekoitettiin kuumentuen 80°C:ssa reaktion suorittamiseksi. Reaktioseos tehtiin happamaksi lisäämällä 1N vetykloridihappoa, jonka jälkeen lisättiin kloroformia. Saatua seosta sekoitettiin voimakkaasti ja suodatettiin sakan poistamiseksi. Sakka pestiin kloroformilla ja saostettiin uudelleen 1N natriumhydroksidista ja 1N vetykloridihaposta, jolloin saatiin kohdeyhdiste. Saanto: 70 mg.

NMR(DMSO-d₆) δ (ppm) :

1.39-1.51(1H, m), 1.71-1.92(2H, m), 1.94-2.07(1H, m), 2.40-2.50(1H, m),
2.63-2.74(1H, m), 2.98-3.15(3H, m), 5.88-6.03(2H, br),
6.37(1H, t, J=4.8Hz), 6.34-6.50(2H, br), 6.54(2H, d, J=8.4Hz),

Esimerkki 121

N-[4-[N'-[2-(2,4-Diamino-6,7-dihydro-5H-syklopenta[d]pyrimidin-5-yyli)etyyli]]amino]bentsoyyli-L-glutamiinihappo



Esimerkissä 120 valmistettu karboksyylihappo (65 mg, 0,21 mmol) muutettiin vastaavaksi kohdeyhdisteeksi samalla tavalla kuin esimerkissä 103. Saanto: 10 mg.

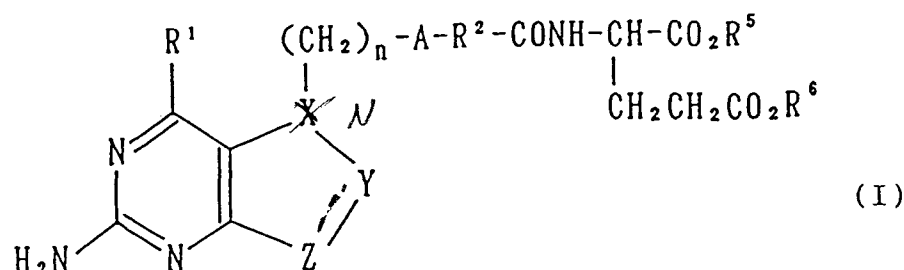
NMR(DMSO- d_6) δ (ppm) :

1.36-1.51(1H, m), 1.69-2.07(5H, m), 2.21-2.52(3H, m), 2.59-2.72(1H, m),
 3.00-3.16(3H, m), 4.26-4.35(1H, m), 5.75-5.90(2H, br),
 6.15(1H, t, $J=4.8$ Hz), 6.15-6.35(2H, br), 6.34(2H, d, $J=8.4$ Hz),
 7.64(2H, d, $J=8.4$ Hz), 8.02(1H, d, $J=7.2$ Hz)

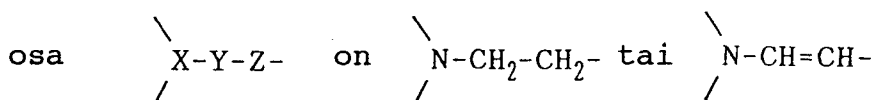
Mass (FAB) $M+H^+ = 443$

PATENTTIVAATIMUKSET

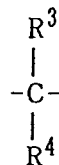
1. Menetelmä seuraavan yleiskaavan (I) mukaisen lääkeaineena käyttökelpoisen pyrimidiinijohdannaisen tai sen farmakologisesti sopivan suolan valmistamiseksi:



jossa R^1 on hydroksyyli- tai aminoryhmä; R^2 on fenyleeni-, pyri-
diinidiyyli-, tieenidiyyli-, furaanidiyyli- tai tiatsolidiyyli-
ryhmä; $-\text{CO}_2R^5$ ja $-\text{CO}_2R^6$ voivat olla toistensa kanssa samoja tai
erilaisia ja kumpikin on karboksyyli-ryhmä tai karboksyylihap-
poesteri;



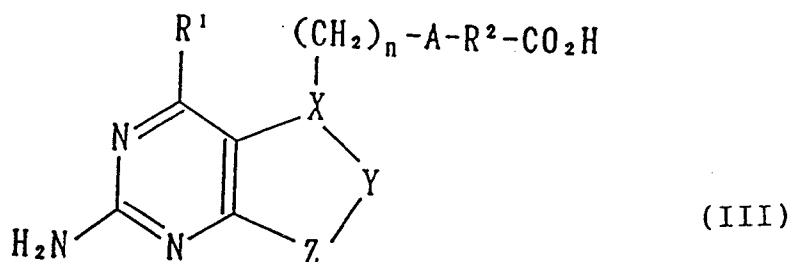
A on happiatomi, ryhmä, jota esittää kaava:



(jossa R^3 ja R^4 voivat olla toistensa kanssa samoja tai erilaisia
ja kumpikin on vety tai halogeeniatomi tai hiilivetyryhmä, joka
voi olla substituoitu, tai vaihtoehtoisesti R^3 ja R^4 voivat olla
yhdistyneinä muodostaen alkylideeniryhmän, joka voi olla substi-
tuoitu) tai ryhmä, jota esittää kaava:



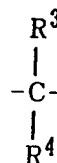
(jossa R^{70} on vetyatomi tai hiilivetyryhmä); ja n on kokonaisluku
1-3, sillä edellytyksellä, että yhdiste, jossa R^1 on happi, ja
vety on liittynyt tyyppien 3-asemassa, sisältyy edellä esitettyyn
määritelmään, t u n n e t t u siitä, että
että annetaan seuraavan yleisen kaavan (III) mukaisen yhdisteen:



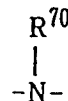
jossa R^1 on hydroksyyli- tai aminoryhmä, R^2 on fenyleeni-, pyriidiinidiyyli-, tieenidiyyli-, furaanidiyyli- tai tiatsolidiyyli

ryhmä, osa $\text{X}-\text{Y}-\text{Z}$ on $\text{N}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ tai $\text{N}-\text{CH}=\text{CH}-$

A on happiatomi tai ryhmä, jota esittää kaava:



(jossa R^3 ja R^4 voivat olla toistensa kanssa samoja tai erilaisia ja kumpikin on vetyatomi tai halogeeniatomi tai hiilivetyryhmä, joka voi olla substituoitu, tai vaihtoehtoisesti R^3 ja R^4 voivat olla toisiinsa yhdistyneitä muodostaen alkylideeniryhmän, joka voi olla substituoitu) tai ryhmä, jota esittää kaava:



(jossa R^{70} on vetyatomi tai hiilivetyryhmä), ja n on kokonaisluku 1-3, sillä edellytyksellä, että yhdiste, jossa R^1 on happi, ja vety on liittynyt tyyppien 3-asemassa, kuuluu edelläolevaan määritelmään,

tai sen reaktiivisen johdannaisen, jossa karboksyyli-ryhmä on modifioitu reaktiiviseen muotoon,

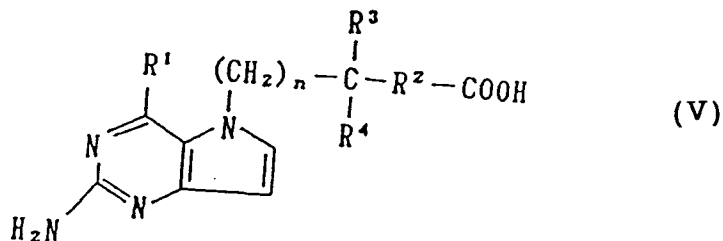
reagoida yhdisteen kanssa, jota esittää seuraava yleinen kaava (IV):



jossa $-\text{CO}_2\text{R}^5$ ja $-\text{CO}_2\text{R}^6$ voivat olla toistensa kanssa samoja tai erilaisia ja kumpikin on karboksyyli-ryhmä tai karboksyylihap-poesteri,

tai

annetaan seuraavan yleiskaavan (V) mukaisen yhdisteen:



jossa R^1 on hydroksyyli- tai aminoryhmä, R^2 on fenyleeni-, pyriidiinidiyyli-, tieenidiyyli-, furaanidiyyli- tai tiatsolidiyyli-ryhmä, R^3 ja R^4 voivat olla toistensa kanssa samoja tai erilaisia ja kumpikin esittää vety- tai halogeeniatomia tai hiilivetyryhmää, joka voi olla substituoitu, ja n on kokonaisluku 1-3, sillä edellytyksellä, että yhdiste, jossa R^1 on happi, ja vety on liittynyt tyypen 3-asemassa, kuuluvat edelläolevaan määritelmään,

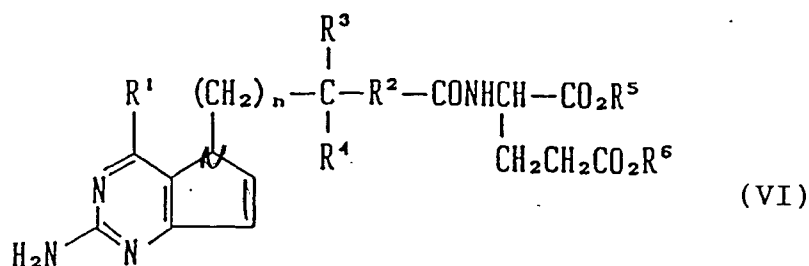
tai sen reaktiivisen johdannaisen, jossa karboksyyli-ryhmä on modifioitu reaktiiviseen muotoon,

reagoida yhdisteen kanssa, jota esittää seuraava yleiskaava (IV):



jossa $-\text{CO}_2\text{R}^5$ ja $-\text{CO}_2\text{R}^6$ voivat olla samoja tai erilaisia ja kumpikin on karboksyyli-ryhmä tai karboksyylihapoesteri, sillä edellytyksellä, että toinen tai molemmat ryhmistä $-\text{CO}_2\text{R}^5$ ja $-\text{CO}_2\text{R}^6$ on karboksyylihapoesteri,

jolloin muodostuu karboksyylihapoesteri, jota esittää seuraava yleiskaava (VI):



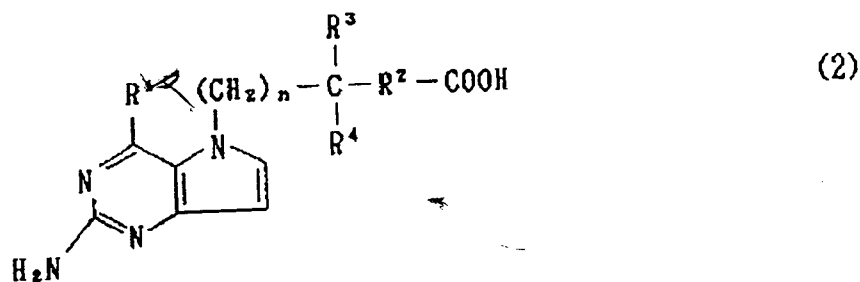
jossa R^1 on hydroksyyli- tai aminoryhmä, R^2 on fenyleeni-, pyri-

diinidiyyli-, tieenidiyyli-, furaanidiyyli- tai tiatsolidiyyli-ryhmä, R^3 ja R^4 voivat olla toistensa kanssa samoja tai erilaisia ja kumpikin esittää vety- tai halogeeniatomia tai hiilivetyryhmää, joka voi olla substituoitu, $-\text{CO}_2R^5$ ja $-\text{CO}_2R^6$ voivat olla samoja tai erilaisia ja kumpikin on karboksyyli-ryhmä tai karboksyylihapoesteri, sillä edellytyksellä, että toinen tai molemmat ryhmistä $-\text{CO}_2R^5$ ja $-\text{CO}_2R^6$ on karboksyylihapoesteri, ja n on kokonaisluku 1-3, sillä edellytyksellä, että yhdiste, jossa R^1 on happi, ja vety on liittynyt tyypeen 3-asemassa, sisältyy edelläolevaan määritelmään,

ja muuttamalla esteri vapaaksi karboksyylihapojohdannaiseksi happamalla tai emäksisellä hydrolyysillä tai hydrauksella mu-
kaanlukien katalyyttinen pelkistys

tai

annetaan seuraava yleiskaava (2) mukaisen yhdisteen:



jossa R^1 on hydroksyyli- tai aminoryhmä; R^2 on fenyleeniryhmä tai ryhmä, jota esittää kaava:



(jossa X on rikki- tai happiatomi), R^3 ja R^4 voivat olla toistensa kanssa samoja tai erilaisia ja kumpikin on vetyatomi tai hiilivetyryhmä, tai vaihtoehtoisesti ne voivat olla yhdistyneitä muodostaen alkylideeniryhmän, ja n on kokonaisluku 1-3, tai sen reaktiivisen johdannaisen, jossa karboksyyli-ryhmä on modifioitu reaktiiviseen muotoon,

reagoida yhdisteen kanssa, jota esittää seuraava yleiskaava (3):



jossa R^5 ja R^6 voivat olla toistensa kanssa samoja tai erilaisia ja kumpikin on karboksyyლისუოjaryhmä.

2. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että yleisen kaavan (III) mukainen yhdiste on valittu ryhmästä, johon kuuluvat ne yleiskaavan (III) mukaiset yhdis-

teet, joissa osa $\begin{array}{c} \backslash \\ X-Y-Z- \\ / \end{array}$ on $\begin{array}{c} \backslash \\ N-CH=CH- \\ / \end{array}$.

3. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että yleisen kaavan (III) mukainen yhdiste on yhdiste, joka on valittu ryhmästä, johon kuuluvat ne kaavan (III) mukaiset yhdisteet, joissa R^2 on fenyleeni-, pyridiinidiyyli-, ti-

eenidiyyli- tai furaanidiyyli-ryhmä, osa $\begin{array}{c} \backslash \\ X-Y-Z- \\ / \end{array}$ on $\begin{array}{c} \backslash \\ N-CH=CH- \\ / \end{array}$,
 A on kaavan: $\begin{array}{c} R^3 \\ | \\ -C- \\ | \\ R^4 \end{array}$ mukainen ryhmä, (jossa R^3 ja R^4 voivat

olla toistensa kanssa samoja tai erilaisia ja kumpikin on vety- tai halogeeniatomi tai hiilivetyryhmä, tai vaihtoehtoisesti R^3 ja R^4 voivat olla toisiinsa yhdistyneitä muodostaen alkylideeniryhmän).

Viitejulkaisuja - Anförda publikationer

Julkisia suomalaisia patenttihakemuksia: - Offentliga finska patentansökningar

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

FI 85856 lh Co. D 482/04

CH _____

DE _____

DK _____

FR _____

GB _____

NO _____

SE _____

US _____

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

EP 334636,438261 lh 607D 987/04

WO

Muita julkaisuja: - Andra publikationer:

30.08.96



Allekirjoitus