

(19)



SUOMI - FINLAND

(FI)

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

(10) **FI 935690 A7**

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

(21) Patentihakemus - Patentansökan - Patent application 935690

(51) Kansainvälinen patenttiluokitus - Internationell patentklassifikation -
International patent classification
C07C 43/20
C07D213/30
C07D307/28

(22) Tekemispäivä - Ingivningsdag - Filing date 17.06.1992

(23) Saapumispäivä - Ankomstdag - Reception date 17.12.1993

(41) Tullut julkiseksi - Blivit offentlig - Available to the public 17.12.1993

(43) Julkaisupäivä - Publiceringsdag - Publication date 13.06.2019

(86) Kansainvälinen hakemus - 17.06.1992 PCT/US1992/004961
Internationell ansökan - International
application

(32) (33) (31) Etu oikeus - Prioritet - Priority

19.06.1991 US 717451

(71) Hakija - Sökande - Applicant

1 • Schering Corporation, 2000 Galloping Hill Road, Kenilworth, NJ 07033, AMERIKAN YHDYSVALLAT, (US)

(72) Keksijä - Uppfinnare - Inventor

1 • Girjavalabhan, Viyyoor M., Parsippany, NJ 07054, AMERIKAN YHDYSVALLAT, (US)

2 • Ganguly, Ashit Kumar, Upper Montclair, NJ 07043, AMERIKAN YHDYSVALLAT, (US)

3 • Versace, Richard W., USA, AMERIKAN YHDYSVALLAT, (US)

4 • Saksena, Anil K., USA, AMERIKAN YHDYSVALLAT, (US)

5 • Pinto, Patrick Anthony, USA, AMERIKAN YHDYSVALLAT, (US)

(74) Asiamies - Ombud - Agent

Leitzinger Oy, High Tech Center, Tammasaarekatu 1, 00180 Helsinki

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

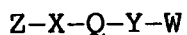
Oraalisesti aktiivisia antiviraalisia yhdisteitä

Oralt aktiva antivirala föreningar

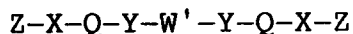
Oraalisesti aktiivisia antiviraalisia yhdisteitä. - Oralt aktiva antivirala föreningar.

Tämä keksintö koskee yhdisteitä, joilla on antiviraalista aktiivisuutta, näitä antiviraalista yhdisteitä sisältäviä formulaatioita, ja näidsen yhdisteiden käyttöä lääkkeen valmistukseen käytettäväksi virusinfektioiden hoitoon ja/tai ennaltaestoon, ja tapoja hoitaa ja/tai estää ennalta virusinfektioita, erityisesti picornaviraalisia infektioita, nisäkkäillä tällaisia farmaseuttisia koostumuksia käyttämällä.

Julkaisussa USP 4,851,423 ja EP-patenttihakemuksissa EP-A 0274867 ja EP-A-0407217 kuvataan yleisesti yhdisteitä, joilla on antiviraalista, anti-inflammatoorista ja verihiutaleita aktivoivan tekijän inhibitioaktiivisuuksia. Yhdessä haetussa EP-patenttihakemuksessa kuvataan tällaiset yhdisteet, jotka ovat seuraavien rakennekaavojen I ja II mukaisia



I



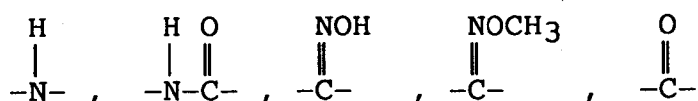
II

niiden farmaseuttisesti hyväksyttävät happoadditio-, emäsadditio- ja kvaternääriset amiinisuolat ja niiden farmaseuttisesti hyväksyttävät solvaatit, joissa

kukin Z on muista riippumatta tert-butyyl, fenyyli, naftyyli tai adamantyyli; substituoitu fenyyli, jossa substituentit ovat yksi tai useita halogeeneja, alempi alkoksi, fenoksi, nitriili, nitro, fenyylisulfonyyli, alempialkyylisulfonyyli, oksatsol-2-yyli, alempi alkanoyyli, bentsoyyli, alempi alkoksikarbonyyli, alempi alkyyli, fenyyli, alempi alkyyliitio, fenyyliaminotiokarbonyyli tai alempi alkyyliaminotiokarbonyyli; 4 - 6-jäseninen substituoimaton tai substituoitu heterosyklinen rengas, joka sisältää ainakin yhden renkaan renkaassa, jolloin renkaat muut

jäsenet ovat ainakin yksi hiili ja mahdollisesti rikki tai happi, jolloin substituentit ovat yksi tai useita ryhmiä $-\text{COOH}$, $-\text{CH}_2\text{OH}$, alempi alkyyli, alempi alkyylikarbonyyli tai aryyli-alempi alkyyli;

X ja Y ovat toisistaan riippumatta sidos, $-\text{O}-$, $-\text{S}-$, $-\text{SO}_2-$,



kukin Q on muista riippumatta kahdenarvoinen substituoitu tai substituoimaton, suoraketjuinen tai haaroittunut alempi alkaanidiyyli, alempialkaanidiyyli-sykloalkaanidiyyli-alempi alkaanidiyyli, alempi alkeenidiyyli, alempi alkyynidiyyli, fenyleeni, dihydrofuraanidiyyli, tetrahydrofuraanidiyyli, tetrahydropyraanidiyyli, alempi alkaanidiyyli-tetrahydrofuraanidiyyli-alempi alkaanidiyyli, jolloin substituentit ovat yksi tai usea hydroksi, epoksi, fluori, kloori, atsidi tai amino;

W on yhdenarvoinen substituoitu tai substituoimaton aryyli-ryhmä tai heterosyklinen yksinkertainen tai fuusioitu rengas, joka sisältää 4 - 10 rengasatomia, josta renkaasta ainakin yksi heteroatomi on typpi- ja muut rengasatomit ovat ainakin yksi hiili ja mahdollisesti rikki tai happi, jolloin substituentit ovat yksi tai usea hydroksi, okso, amino, karbamoyyli, karboksyylinitriili, nitro, alempi alkyyli, alempi alkyylioksikarbonyyli, halogeeni, sulfamyli, alempi alkoksikarbonyyli-alempi alkyyli, alempi alkyyli-oksidi, alempi alkoksi, hydroksi-alempialkyyli, aminoalempialkyyli, karboksialempialkyyli, guanidino, tioureido, alempi alkyyli-sulfonyyli-amino, aminokarbonyli-alempialkyyli, alkylioksikarbonyylimetyyli tai karbamoyli-oksialempialkyyli, sillä ehdolla, että W ei voi olla substituoitu tai substituoimaton isoksatsolyyli,

W' on kahdenarvoinen W.

Tämän keksinnön mukaisia yhdisteitä ei kuitenkaan ole erityisesti kuvattu.

EP-patenttihakemuksessa EP-A-0099933 kuvataan α,ω -bis-(2-kloorifenoksi- C_{1-6} -alkyleeni-4,4'-dikarboksyylihappo ja sen alempialkyyliesterit, jotka ovat käyttökelpoisia lähtöaineina polyesterikuitujen tai -kalvojen valmistukseen.

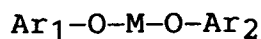
Julkaisussa Chem. Ber. 111 (1978) 1108-1125 kuvataan ei-sykliiset kruunueetterit, joissa on keskiset pyridiiniyksiköt, jotka on substituoitu 2- ja 6-asemaan 2- ja 2,6-substituoiduilla fenyylioksimetyleeniluovuttajaryhmillä; nämä kruunueetterit muodostavat stökiömetrisiä kiteisiä komplekseja alkali- ja maa-alkali- ja raskasmetalli-ionien kanssa.

Teoksessa Chemical Abstracts, vol. 83 (1975) 163817z kuvataan p-ksyleenidifenyylietterijohdannaiset, joilla on fungisidisia ja herbisidisiä aktiivisuuksia.

EP-patenttihakemuksessa EP-A-0028305 kuvataan substituoituja mono-oksi(-, muttei bisaryylioksi)yhdisteitä, jotka ovat aktiivisia viruksia, erityisesti rhinoviruksia vastaan.

Missään näistä viitteistä ei kuvata keksinnön mukaisia yhdisteitä.

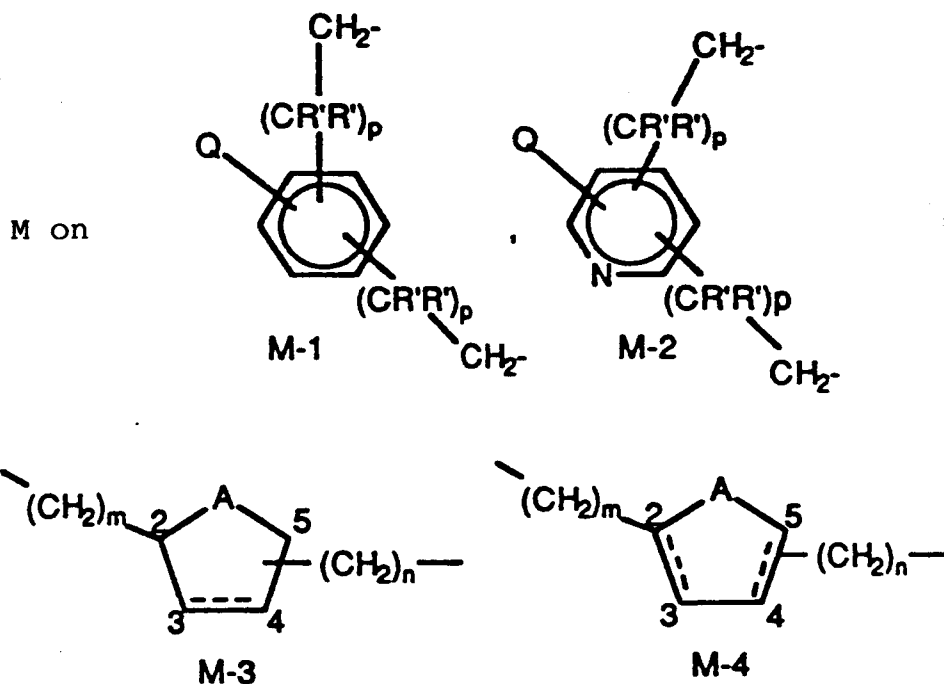
Tämä keksintö aikaansaa kaavan I mukaisen yhdisteen



I

jossa Ar_1 ja Ar_2 ovat toisistaan riippumatta substituoitu fenyyli tai substituoitu pyridyyli, jolloin substituentit mainitussa fenyyli- tai pyridyyli-ryhmässä ovat muista riippumatta yksi, kaksi tai kolme ryhmää C_{1-10} -alkyyli, C_{1-10} -perhalogeeni-

alkyyli, C_{1-10} -alkoksi, halogeeni, karbamyyli, di- C_{1-10} -alkyylikarbamyyli- C_{1-10} -alkoksikarbonyyli, oksatsolinyyli ja/tai C_{1-10} -alkyyli, joka on substituoitu C_{1-10} -alkyyllillä, hydroksilla tai C_{1-10} -alkoksikarbonyyllillä;



C_{4-8} -alkyleeni, C_{4-8} -alkenyleeni tai C_{4-8} -alkynyleeni;

O on happi;

R' on C_{1-3} -alkyyli tai H;

A on happi tai rikki;

Q on vety, halogeeni, nitro, C_{1-6} -alkyyli, C_{1-6} -perhalogeenialkyyli, C_{1-6} -alkyyllitio tai C_{1-6} -alkyyylisulfonyyli;

katkoviivat M-3:ssa ja M-4:ssä hiilten 2 ja 3, 3 ja 4, ja 4 ja 5 välissä merkitsevät, että sidokset hiilten 2 ja 3, 3 ja 4, ja

4 ja 5 välissä voivat kukin olla yksinkertaisia tai kaksois-sidoksia;

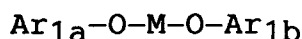
$n = 1$ tai 2

$m = 1$ tai 2

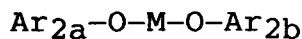
$p = 0$ tai 1 ja

tai sen farmaseuttisesti hyväksyttäviä suoloja.

Eräässä edullisessa suoritusmuodossa tämä keksintö aikaansaa kaavan II tai III mukaisen yhdisteen



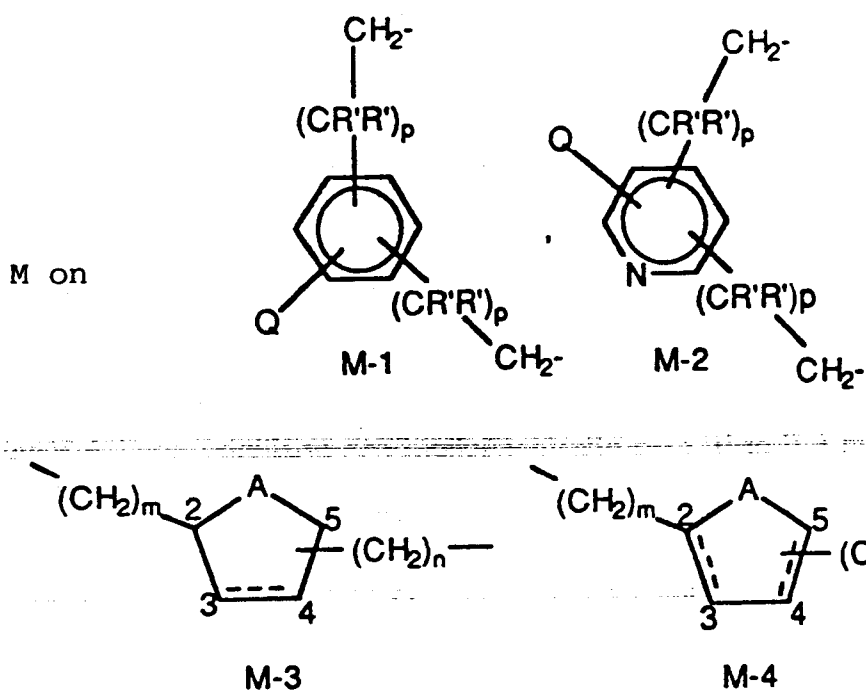
II



III

jossa Ar_{1a} ja Ar_{1b} ovat toisistaan riippumatta fenyyli, joka on substituoitu yhdellä, kahdella tai kolmella C_{1-6} -alkyyylillä, C_{1-6} -perhalogeenialkyyylillä, C_{1-6} -alkoksilla, halogeenilla, oksatsolinyylillä, karbamyyylillä, di- C_{1-6} -alkyylikarbamyyli- C_{1-6} -alkyyylillä, joka on substituoitu C_{1-6} -alkoksilla, hydroksilla tai C_{1-6} -alkoksikarbonyylillä;

Ar_{2a} ja Ar_{2b} ovat pyridinyyli, joka on substituoitu yhdellä, kahdella tai kolmella C_{1-6} -alkyyylillä, C_{1-6} -perhalogeenialkyyylillä, C_{1-6} -alkoksilla, halogeenilla, oksatsolinyylillä, karbamyyylillä, di- C_{1-6} -alkyylikarbamyyylillä, C_{1-6} -alkyyylillä, joka on substituoitu C_{1-6} -alkoksilla, hydroksilla tai C_{1-6} -alkoksikarbonyylillä;



C_4 -8-alkenyleeni tai C_4 -8-alkynyleeni;

O on happi;

R' on C_1 -3-alkyyli tai H;

A on happi tai rikki;

Q on vety, halogeeni, nitro, C_1 -6-alkyyli, C_1 -6-perhalogeeni-alkyyli, C_1 -6-alkyyllitio tai C_1 -6-alkyyllisulfonyyli;

katkoviivat M-3:ssa ja M-4:ssä hiiltä 2 ja 3, 3 ja 4, ja 4 ja 5 välissä tarkoittavat, että sidokset hiiltä 2 ja 3, 3 ja 4, ja 4 ja 5 välissä voivat kukin olla yksinkertaisia tai kaksois-sidoksia;

$n = 1$ tai 2

$m = 1$ tai 2

$p = 0$ tai 2 ja

tai sen farmaseuttisesti hyväksyttäviä suoloja

Tämä keksintö aikaansaa myös virusinfektioiden hoitoon tarkoitettun farmaseuttisen koostumuksen, joka sisältää antiviraalisesti tehokkaan määrän kaavan I, II tai III mukaista yhdistettä ja farmaseuttisesti hyväksyttävää väliainetta. Farmaseuttiset koostumukset, jotka soveltuvat keksinnön mukaisen yhdisteen oraaliseen antoon, ovat edullisia.

Edelleen tämä keksintö aikaansaa kaavan I, II tai III mukaisen yhdisteen käytön valmistettaessa lääkettä virusinfektion hoitamiseksi nisäkkäällä, jota virusinfektio vaivaa.

Edelleen tämä keksintö aikaansaa menetelmän picornavirusinfektion hoitamiseksi ja/tai ennalta estämiseksi nisäkkäässä, joka tarvitsee sellaista hoitoa tai ennalta estoa, jossa menetelmässä mainitulle nisäkkäälle annetaan antipicornaviraalisesti tehokas määrä kaavan I, II tai III mukaista yhdistettä tai farmaseuttista koostumusta, joka sisältää mainittua koostumusta.

Olemme keksineet, että keksinnön mukaisilla yhdisteillä on tekniikan tason yhdisteisiin verrattuna ylivoimainen antiviraalinen aktiivisuus, niillä on oraalista aktiivisuutta ja laajempi antiviraalisen aktiivisuuden kirjo.

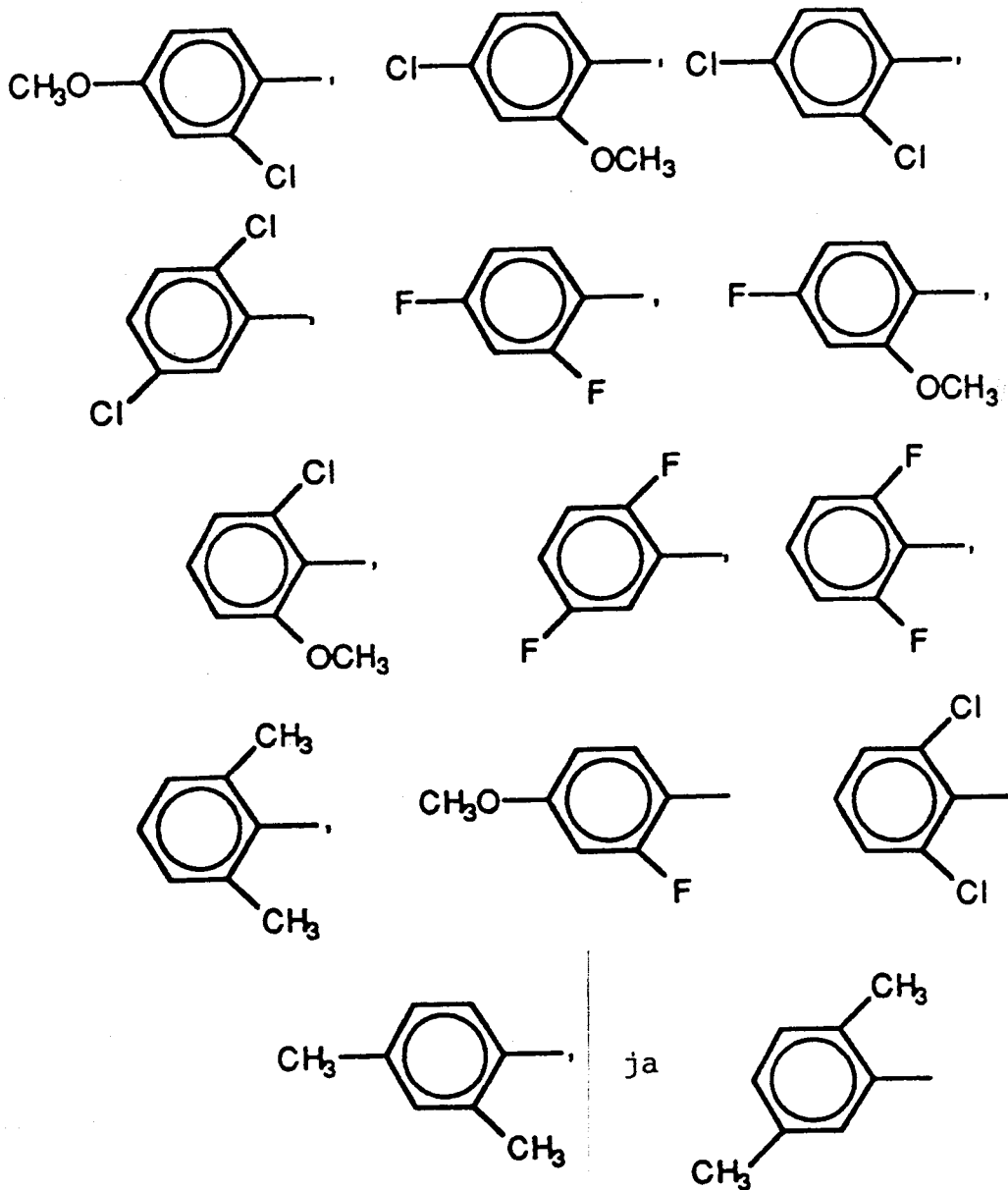
Jotkin keksinnön mukaisista yhdisteistä voivat esiintyä isomeerisissä muodoissa kaksoissidoksen tai yhden tai usean kiraalisen keskuksen läsnäolosta johtuen. Kaikkia tällaisia isomee-

rejä, sekä puhtaassa muodossa että seoksena, mukaan lukien raseemisina seoksina, pidetään keksinnön osana.

Keksinnön mukaiset yhdisteet on keksitty aktiivisiksi eetteri-resistenttejä RNA-viruksia, ts. picornaviruksia vastaan, joihin luetaan mukaan enterovirukset ja rhinovirukset. Enteroviruksia ovat mm. poliovirus, koksakkievirukset ja echovirukset. Rhinoviruksia ovat mm. ne virukset, jotka liittyvät tavalliseen vilustumiseen ja määrättyihin muihin hengitystiesairauksiin. Keksinnön mukaiset yhdisteet on keksitty aktiivisiksi enterovirusten suurta joukkoa vastaan, mukaan lukien poliovirus-2:ta, koksakkieviruksia A9, A21 ja B1, ja Echo 4:ää, 6:ta ja 11:tä. Lisäksi keksinnön mukaisten yhdisteiden on keksitty olevan aktiivisia erityisiä rhinoviruksia kuten rhinovirus 1A:ta, 1:tä, 14:ää ja 86:ta vastaan. Keksinnön mukaisilla edustavilla yhdisteillä on lisäksi keksitty olevan oraalista aktiivisuutta hiiren poliovirusaivotulehdusmallissa. Kemialliset synteesivaiheet kaupallisista tai helposti saatavista lähtöaineista.

Käsite "substituoitu fenyyli" tarkoittaa fenyyliä, joka on substituoitu yhdellä, kahdella tai kolmella substituentilla, jotka ovat toisistaan riippumatta halogeeni, C₁₋₁₀-alkyyli, C₁₋₁₀-perhalogeenialkyyli, C₁₋₁₀-alkoksi, karbamyyli, dialkyylikarbamyyli-C₁₋₁₀-alkoksikarbonyyli, oksatsolinyyli tai C₁₋₁₀-alkyyli, joka on substituoitu halogeenilla, C₁₋₁₀-alkoksilla, hydroksilla tai C₁₋₁₀-alkoksikarbonyylillä.

Edulliseen substituoituun fenyyliin luetaan mukaan fenyyli, joka on substituoitu kahdella substituentilla, joita ovat C₁₋₆-alkoksi kuten metoksi ja etoksi, ja halogeeni kuten Cl ja F. Edullisempaan substituoituun fenyyliin luetaan mukaan fenyyli, joka on substituoitu kahdella metoksi-, kloori-, fluori- ja/tai metyyli-substituentilla, kuten seuraavat:



Käsite "C₁₋₁₀-alkyyli" tarkoittaa suoraketjuisia ja haaroituneita alkyyli-ryhmiä, joissa on 1 - 10 hiiltä, kuten metyyli, etyyli, n- ja iso-propyyli, n-, iso-, sek- ja tert-butyyli, n-, iso-, tert- ja neo-pentyyli, n-, sek-, iso-, tert- ja neo-heksyyli ja vastaavat.

Käsite "C₁₋₁₀-alkoksi" tarkoittaa suoraketjuisia ja haaroituneita C₁₋₁₀-alkyyli-ryhmiä, jotka ovat liittyneet yhdenarvoisesti kahdenarvoiseen happeen.

Käsite "C₁₋₁₀-perhalogeenialkyyli" tarkoittaa suoraketjuisia ja haaroituneita alkyyli-ryhmiä, joissa on 1 - 10 hiiliatomia, jolloin kaikki vedyt on korvattu halogeenilla, erityisesti fluorilla ja/tai kloorilla. Edullista on C₁₋₆-perhalogeenialkyylin käyttö; C₁₋₃-perhalogeenialkyylin käyttö on edullisempaa.

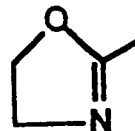
Käsitteeseen "halogeeni" luetaan mukaan fluori, kloori, bromi ja jodi.

Käsite "karmabyyli" tarkoittaa ryhmää $\text{H}_2\text{N}-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-$

Käsite "di-C₁₋₁₀-alkyylikarbamyli" tarkoittaa, että kaksi vetyä dialkyylikarbamyylissä korvataan kahdella C₁₋₁₀-alkyyli-ryhmällä, edullinen on di-C₁₋₆-alkyylikarbamyli.

Käsite "C₁₋₁₀-alkoksikarbonyyli" tarkoittaa C₁₋₁₀-alkoksia, joka on liittynyt yhdenarvoisesti karbonyyliin.

Käsite "oksatsolinyyli" tarkoittaa ryhmää



Käsitteeseen "C₁₋₁₀-alkyyli, joka on substituoitu C₁₋₁₀-alkoksilla, hydroksilla tai C₁₋₁₀-alkoksikarbonyylillä", luetaan mukaan: C₁₋₁₀-alkoksi-C₁₋₁₀-alkyyli kuten metoksimetyyli, etoksimetyyli, isopropoksimetyyli ja vastaavat, hydroksi-C₁₋₁₀-alkyyli kuten hydroksimetyyli ja hydroksietyyli; ja C₁₋₁₀-alkoksikarbonyylillä substituoitu C₁₋₁₀-alkyyli, kuten metoksi-

karbonyylimetyyli, etoksikarbonyylietyyli, isopropoksikarbonyylimetyyli ja tert-butoksikarbonyylimetyyli.

Käsite C_{4-8} -alkyleeni tarkoittaa ryhmää $-(CH_2)_n-$, jossa n on 4 - 8, edullisesti n on 6 - 8.

Käsite C_{4-8} -alkenyleeni tarkoittaa ryhmää

$-(CH_2)_g-(CH=CH)_h-(CH_2)_i-$, jossa g ja i ovat toisistaan riippumatta 1 - 5 ja h on 1 tai 2, mukaan lukien esimerkiksi cis- ja trans- $-CH_2CH=CH-CH_2-$, $-CH_2-CH=CH-CH_2CH_2-$ tai $-CH_2-CH_2-CH=CH-CH_2-$, $-CH_2CH=CH-CH_2-CH_2CH_2-$, $-CH_2-CH_2-CH=CH-CH_2-CH_2-$, $-CH_2CH_2-CH_2-CH=CH-CH_2-$, $-CH_2-CH=CH-(CH_2)_4-$, $-CH_2CH_2CH=CH-(CH_2)_3-$, $(CH_2)_3-CH=CH-(CH_2)_2-$, $-(CH_2)_4CH=CH-CH_2-$, $-CH_2-CH=CH-(CH_2)_5-$, $-CH_2-CH_2-CH=CH(CH_2)_4-$, $(CH_2)_3-CH=CH(CH_2)_3-$ tai $-(CH_2)_2-CH=CH-CH_2-$.

Käsite C_{4-8} -alkyyleenin tarkoittaa ryhmää $-(CH_2)_r-(C\equiv C)_s(CH_2)_t-$, jossa t ja r ovat toisistaan riippumatta 1 - 5 ja s on 1 tai 2, mukaan lukien esimerkiksi $-CH_2-C\equiv C-CH_2-$, $-(CH_2)_3-C\equiv C-CH_2-$, $-CH_2-C\equiv C-CH_2CH_2-C\equiv C-CH_2-$, $-(CH_2)_2-C\equiv C-(CH_2)_2-$, $-CH_2-C\equiv C-(CH_2)_3-$, $-(CH_2)_4-C\equiv C-CH_2-$, $-(CH_2)_3-C\equiv C-(CH_2)_2-$, $(CH_2)_2-C\equiv C-(CH_2)_3-$, $-CH_2-C\equiv C-(CH_2)_4-$, $-(CH_2)_3-C\equiv C-CH_2-$, $-(CH_2)_4-C\equiv C-(CH_2)_2-$, $-(CH_2)_3-C\equiv C-(CH_2)_3-$, $-(CH_2)_2-C\equiv C-(CH_2)_4$ tai $-CH_2-C\equiv C-(CH_2)_5-$.

Käsite C_{1-3} -alkyyli" tarkoittaa metyyli-, etyyli-, n - ja isopropyyliryhmiä

Käsite " C_{1-10} -alkyyli, ryhmät tarkoittaa suoraketjuisia ja haaroittuneita alkyyliiryhmiä, joissa on 1 - 10 hiiltä; edullisia ovat C_{1-6} -alkyyliiryhmät.

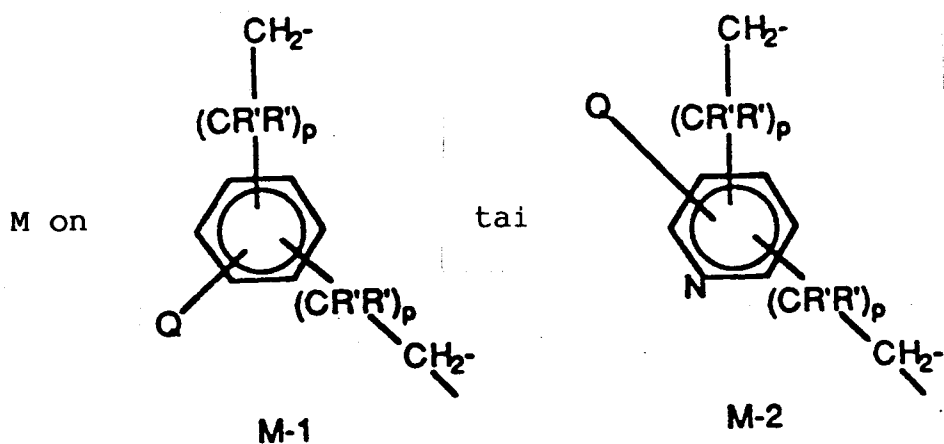
Käsite " C_{1-10} -perhalogeenaialkyyli" tarkoittaa C_{1-10} -alkyyliiryhmiä, joissa jokainen vety on korvattu halogeenilla, erityisesti fluorilla tai kloorilla. Edullinen on C_{1-6} -perhalogeenaialkyyli;

edullisempia ovat perkloorimetyyli, perfluorimetyyli ja perfluorietyyli.

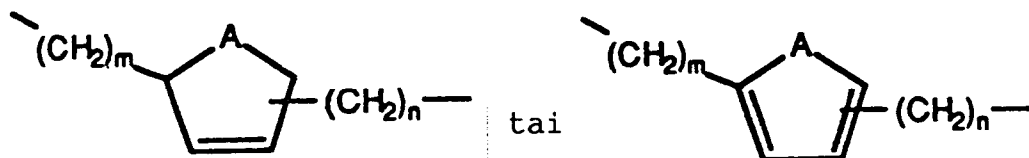
Käsite "C₁₋₁₀-alkyyli" tarkoittaa suoraketjuisia tai haaroittuneita alkyyli-ryhmiä, joissa on 1 - 10 hiiliatomia, ja joissa hiili on liittynyt yhdenarvoisesti ryhmään -S-, esimerkiksi (CH₃)-C₂H₅S-, CH₃H₄₇S- ja (CH₃)₂CHS-. Edullisia ovat C₁₋₆-alkyyli-ryhmät.

Käsite "C₁₋₁₀-alkyyli-sulfonyyli" tarkoittaa suoraketjuisia ja haaroittuneita alkyyli-ryhmiä, joissa on 1 - 10 hiiltä, ja joissa hiili on liittynyt yhdenarvoisesti SO₂-:een, esimerkiksi CH₃SO₂-, C₂H₅SO₂-, C₃H₇SO₂- ja (CH₃)₂. Edullisia ovat C₁₋₆-alkyyli-sulfonyli-ryhmät.

Keksinnön mukaisissa edullisissa yhdisteissä, joissa



CR'R' on edullisesti -CH₂-, -C(CH₃)₂ tai -CHC₂H₅ ja Q on vety, halogeeni, erityisesti kloori tai fluori. Muita keksinnön mukaisia edullisia yhdisteitä ovat mm. ne, joissa katkoviivat M-3:ssa ja M-4:ssä edustavat kaksoissidoksia, ts. joissa M on



$m + n$ on edullisesti 2 tai 3 ja A on 0.

Keksinnön mukaisten yhdisteiden on keksitty olevan aktiivisia eetteriresistenttejä RNA-viruksia, ts. picornaviruksia vastaan, joita ovat mm. enterovirukset ja rhinovirukset. Enteroviruksia ovat mm. poliovirus, koksakkievirukset ja echovirukset. Rhinoviruksia ovat mm. ne virukset, jotka liittyvät tavalliseen vilustumiseen ja määrättyihin muihin hengitystiesairauksiin. On tunnistettu yli 100 serotyyppiä. Vaikka keksinnön mukaiset yhdisteet eivät ole aktiivisia kaikkia rhinoviruksia vastaan, ne ovat aktiivisia näiden suurta joukkoa vastaan, mukaan lukien seuraavia rhinoviruksia 1A, 2, 3, 4, 5, 7, 9, 14, 15, 21, 36, 39, 41, 42, 54, 59, 70, 74, 85 ja 86. Keksinnön mukaiset yhdisteet ovat aktiivisia myös enteroviruksia kuten poliovirus-2:ta, koksakkieviruksia A9, A21 ja B1, ja Echo 4:ää, 6:ta ja 11:tä vastaan.

Lisäksi keksinnön mukaisilla yhdisteillä nähtiin aktiivisuutta testattaessa in vitro-aktiivisuusmäärityksissä. Ensimmäinen keksinnön mukaisilla yhdisteillä suoritettu in vitro-antiviraalinen määrittäminen on täplänvähennysmäärittäminen, jossa testataan yhdisteiden kykyä neutraloida viruksen infektoivuutta, esimerkiksi picornavirusinfektoivuutta. Poliovirus-2:n vastaisissa testeissä keksinnön mukaisten yhdisteiden IC_{50} -arvot olivat noin 0,008 – noin 2,0 $\mu\text{g/ml}$. IC_{50} -arvo kaikissa antiviraalisissa testeissä on testiyhdisteen konsentraatio yksikössä $\mu\text{g/ml}$, joka aikaansaa 50-%:isen täplänmuodostusyksiköiden vähenemisen käsittelemättömään kontrolliin verrattuna.

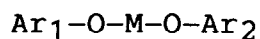
Toinen suoritettu antiviraalinen in vitro-määrittely oli modifioitu esiseos-täplänvähennysmäärittely, jossa virus ja testiyhdiste sekoitetaan ja inkuboidaan 37°C:ssa 1 tunnin ajan ennen päällystämistä agarväliaineella. Keksinnön mukaisilla aktiivisilla yhdisteillä oli tässä modifioidussa esiseos-täplänvähennysmäärittelyssä IC₅₀-arvot noin 0,01 - noin 3,0 µg/ml poliovirus-2:ta vastaan, noin 0,05 - noin 5 µg/ml ihmisen rhinovirus-3:a vastaan, ja noin 0,8 - 5 µg/ml koksakkievirus A9:ää vastaan.

Täplänvähennysmäärittelykseen, joka suoritetaan tavalla, joka kuvataan julkaisussa: Woods M.G. et al.; Antimicrob Agent Chemother (1989) vol. 3, s. 2069-2074, liittyy HeLa-solujen päällystäminen viruksen absorption jälkeen agarväliaineella, joka sisältää mitatut konsentraatiot testiyhdistettä, sitten inkuboidaan 72 tunnin ajan. Tulokseksi saadut täplät värjätään, visualisoidaan ja mitataan määrittämään viruksen kasvun suoran eston, josta on osoituksena täplän väheneminen kontrolliin verrattuna.

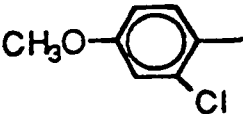
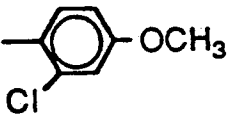
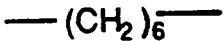
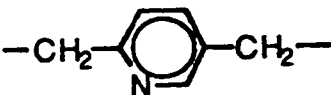
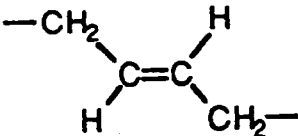
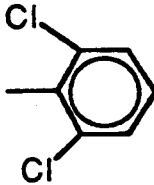
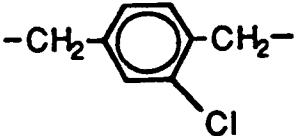
Modifioidussa esiseos-täplänvähennysmäärittelyssä mitataan yhdisteen kyky suoraan inaktivoida itse virusta, ja sitä pidetään herkempänä johtuen sen kyvystä erottaa selvemmin viruksen kasvua neutraloivat vaikutukset yhdisteiden välillä, joiden IC₅₀-arvot ovat lähellä toisiaan vakiotäplänvähennysmäärittelyssä, jonka on kuvannut Woods et al.

Keksinnön mukaisten yhdisteiden antiviraalinen aktiivisuus testattiin (1) primäärisissä in vitro-määrittelyissä poliovirus-2:lla mittaamalla lämpöstabiilisuuden, MTT-antiviraalisen aktiivisuuden, MTT-sytotoksisuusterapeuttisen indeksin ja esiseostäplänvähennykset (2) MTT-pohjaisissa määrittelyissä enteroviruksilla kuten Echo 4, 6 ja 11 ja koksakkieviruksilla A21, B1 ja A9 (3) HeLa-solun elinkyvyssä ja (4) hiiren in vivo-poliovirusaivotulehdusmallissa.

Näiden testien perusteella tunnistettiin edulliset antiviraaliset yhdisteet, jotka ovat seuraavien rakennekaavojen Ia - Ig mukaisia:



I

<u>Yhdiste</u>	<u>Ar₁</u>	<u>M</u>	<u>Ar₂</u>
Ia			
Ib	"		"
Ic	"		"
Id	"		"
Ie	"		"
If	"		
Ig	"		"

Kaavojen Ia - Ig mukaisilla yhdisteillä primäärisessä seulonnassa (1) (a) poliovirus-2:ta vastaan on IC₅₀-lämpöstabiilisuu-
det < 10 µg/ml; (b) terapeuttiset indeksit (MTT-sytotoksisuus/-

MTT-antiviraalinen) > 50 ; (c) esiseostäplänvähenemisarvot $< 10 \mu\text{g/ml}$ (2) IC_{50} -arvot $< 5,0 \mu\text{g/ml}$ 50 %:ia varten enteroviruksia; (3) IC_{50} -arvot $< 50 \mu\text{g/ml}$ HeLa-soluelinkykymallissa 24 tunnin kuluttua ja (4) niillä nähtiin oraalista aktiivisuutta *in vivo*-hiiren poliovirusaivotulehdusmallissa.

Lämpöstabiilisuustestimalli on mitta yhdisteen kapasiteetista olla vuorovaikutuksessa viraalisen kapsidin kanssa sen ominaispiirteiden muuttamiseksi, ja siten inaktivoida sen ja tehdä sen kykenemättömäksi aiheuttamaan infektiota. Lämpöstabiilisuustesti ajettiin tavalla, joka kuvataan julkaisussa: Tisdale, M. et al.; J. Antimicrob. Chemother (1984) vol. 14, suppl. A, 97-105.

MTT-antiviraalisuus- ja MTT-sytotoksisuusmääritykset perustuvat poliovirus-2-soluihin, joita kasvatettiin ja titrattiin HeLa-soluissa menetelmällä, joka on kuvattu julkaisussa: Mosmann, T.; J. Immunological Methods (1983), vol. 65, 55-63.

MTT-antiviraalisuusmääritys mittaa viruksen kykyä infektoida ja tuhota kudosisviljelysoluja in vitro.

MTT-sytotoksisuustesti mittaa kemiallisen synteettisen yhdisteen kykyä tuhota soluja, tehden solut kykenemättömiksi ylläpitämään viraalista replikaatiota in vitro.

Terapeuttinen indeksi on $\text{MTT-sytotoksisuus} / \text{MTT-antiviraalisuus}$ aktiivisuus HeLa-soluissa perustuen antiviraalisuusmääritykseen viruksella, esimerkiksi poliovirus-2:lla 24 tunnin kuluttua.

Keksinnön mukaisten yhdisteiden IC_{50} -arvo määritetään mittamalla yhdisteen konsentraatio, joka estää 50 % viruskasvusta tuhoamatta kudosisviljelysoluja in vitro, tehden nämä solut kykenemättömiksi elämän ylläpitoon.

Oraalinen hiiren poliovirusaivotulehdusmalli mitattiin käyttämällä yhdisteen liuosta esimerkiksi maissiöljyssä tai yhdisteen kolloidista suspensiota maissiöljyssä menetetytävällä, joka on kuvattu julkaisussa: McKinlay, M. A., et al.; Antimicrob. Agents Chemother. (1986) vol. 29, 30-32.

Keksinnön mukaiset yhdisteet voidaan antaa millä hyvänsä tavanomaisella antotavalla käyttämällä tällaiseen tapaan antiviraalisesti tehokkaan määrän keksinnön mukaista yhdistettä. Annostelut voivat vaihdella riippuen potilaan vaatimuksista hoitavan lääkärin arvioissa, hoidettavan tilan vakavuudesta ja erityisesti käytetystä yhdisteestä. Erityiseen tilanteeseen tarkoitettua oikean annostelun määrittäminen on tekniikan tasolla tunnettua. Hoito voidaan aloittaa pienemmillä annoksilla, jotka ovat pienempiä kuin yhdisteen optimaalinen annos. Sen jälkeen annostelua pitäisi lisätä pienin inkrementtein kunnes saavutetaan olosuhteissa optimaalinen vaikutus. Mukavuuden vuoksi päivittäinen kokonaisannos voidaan haluttaessa jakaa ja antaa osissa päivän aikana.

Siten tavasta riippuen antiviraalisen aktiivisuuden aikaansaamiseksi voidaan antaa annosteluja noin 0,5 - noin 1000 mg/kg kehonpainoa/päivä. Esimerkiksi oraalisesti annettaessa voidaan käyttää annoksia noin 0,5 - 400 mg/kg kehonpainoa/päivä, edullisesti 0,5 - noin 200 mg/kg kehonpainoa/päivä; ja parenteraalisesti, esimerkiksi laskimonsisäisesti annettaessa voidaan käyttää annosteluja noin 1,0 - noin 20 mg/kg kehonpainoa.

Paikallisesti annettaessa annetun yhdisteen määrä vaihtelee suuresti riippuen käsiteltävän ihon määrästä, samoin kuin taudin vaivaamalle alueelle lisätyn aktiivisen valmistusaineen konsentraatiosta.

Keksinnön mukaiset yhdisteet voidaan antaa myös oraalisesti inhalaatiolla tai intranasaalisesti. Tyypillisesti keksinnön

mukaiset yhdisteet voidaan liuottaa tai suspendoida farmaseuttisesti hyväksyttävään väliaineeseen, joka soveltuu käytettäväksi sumuttimessa ja/tai mitatun annoksen vapauttavassa inhalattorissa. Farmaseuttisesti hyväksyttäviin väliaineisiin luetaan mukaan esimerkiksi vesäi, suolaliuos, etanoli ja vastaavat, jotka muodostavat keksinnön mukaisella oraalisella inhalatiolla antoon sopivan liuoksen tai suspension. Haluttaessa keksinnön mukaisesti käyttökelpoinen farmaseuttinen koostumus voi myös sisältyä vähäisempiä määriä ei-toksisia apuaineita kuten sulatusaineita, emulgoimisaineita, säilöntäaineita, stabilointiaineita ja puskuriaineita. Näiden farmaseuttisten koostumusten valmistus on ammattimiesten hyvin tuntemaa; katso esimerkiksi hakuteosta Remington's Pharmaceutical Sciences Mark Publishing Co., Easton PA 15. painos (1975).

Keksinnön mukaiset yhdisteet voivat myös olla vapautettavissa ihon läpi systeemiseen vapautukseen. Ihon läpi vapautettavat koostumukset voivat olla ihovoiteiden, voiteiden ja/tai emulsioiden muodossa, ja ne voidaan sisällyttää matriisi- tai säiliötyyppiseen ihon läpi vapauttavaan läästäriin, kuten tekniikan tasolla on tähän tarkoitukseen tavanomaista.

Edulliseen oraaliseen antoon keksinnön mukaiset yhdisteet formuloidaan tyypillisesti tablettien, kapselien, eliksiirien, liuosten, suspensioiden ja vastaavien, edullisesti liuosten muotoon. Parenteraaliseen antoon ne voidaan formuloida liuoksiksi tai suspensioiksi. Keksinnön mukaisilla yhdisteillä voidaan myös valmistaa paikallisesti käytettäviä formulaatioita kuten voiteita, ihovoiteita, suihkeita ja mekaanisesti vapauttavia laitteita, esimerkiksi transdermaalisia.

Tyypillisistä farmaseuttisesti hyväksyttävistä väliaineista käytettäväksi edellä kuvatuissa formulaatioissa ovat esimerkiksi: sokerit kuten laktoosi, tärkkelykset kuten maissitärkkelys, selluloosa ja johdannaiset kuten natriumkarboksimeetyylisellu-

loosa, etyyliiselluloosa ja metyyliiselluloosa, kasvisöljyt, esimerkiksi maissiöljy ja α -, β - tai gamma-syklodekstriinit tai hydroksialkyloidut syklodekstriinijohdannaiset samoin kuin muut tekniikan tasolla hyvin tunnetut väliaineet. Nestemäiset farmaseuttiset koostumukset voidaan myös edullisesti formuloida liuokseksi, jossa on sopiva määrä hydroksipropyyli- α -, β - tai -gamma-syklodekstriiniä, jossa on 2 - 11 hydroksipropyyliryhmää/syklodekstriinimolekyyli, polyetyleeniglykoli, esimerkiksi PEG-200 tai propyleeniglykoli, jotka liuokset voivat myös sisältää vettä. Oraaliseen käyttöön sopivassa vesiliuosten muodossa olevia farmaseuttisia koostumuksia voidaan valmistaa lisäämällä kaavan I, II tai III mukaista yhdistettä farmaseuttisesti hyväksyttävän väliaineen kuten hydroksipropyloidun syklodekstriinin kanssa veteen ja lisäämällä sopivia väriaineita, aromiaineita, stabilointiaineita, makeutusaineita, liuottavia aineita ja sakeutusaineita, samoin kuin oraaliseen käyttöön sopivien vesipohjaisten suspensioiden muodossa olevia haluttuja farmaseuttisia koostumuksia voidaan valmistaa dispergoimalla aktiivinen komponentti hienojakoisessa muodossa veteen. Eräs erityisen edullinen vesipohjainen farmaseuttinen koostumus voidaan valmistaa kaavan I, II tai III mukaisista yhdisteistä tai yhdessä hydroksipropyyli- β -syklodekstriinin kanssa veteen. α -, β - ja gamma-syklodekstriinien johdannaisten, esimerkiksi hydroksipropyyli- β -syklodekstriinin käyttö kuvataan julkaisuissa USP 4,983,586, N. Bodor, USP 4,727,064, Pitha, ja kansainvälisessä patenttihakemuksessa PCT/EP 84/00417, Janssen Pharmaceutical.

Keksinnön mukaiset farmaseuttiset koostumukset voidaan valmistaa sekoittamalla farmaseuttisesti hyväksyttävää väliainetta, esimerkiksi hydroksipropyyli- β -syklodekstriiniä veteen, ja lisäämällä siihen viraalisesti tehokkaan määrän keksinnön mukaista lääkettä. Näin muodostunut liuos suodatetaan, ja

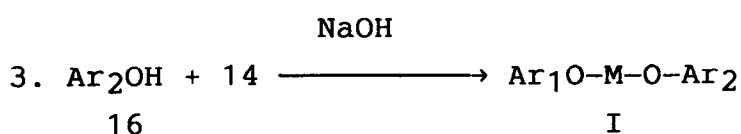
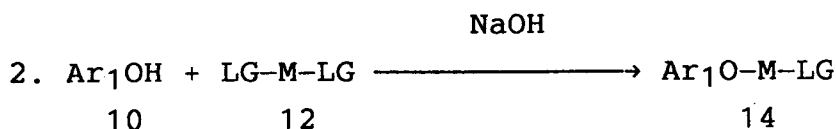
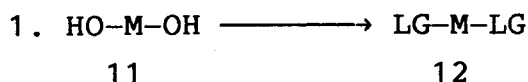
mahdollisesti vesi voidaan poistaa hyvin tunnetuilla menetel-
millä, esimerkiksi kiertöhaihdutuksella tai lyofilisoinnilla.
Liuoksen muodostus voi tapahtua lämpötilassa noin 15 - 35°C.
Vesi on normaalisti steriloitua vettä ja voi myös sisältää
farmaseuttisesti hyväksyttäviä suoloja ja puskureita, esimer-
kiksi fosfaattia tai sitraattia samoin kuin säilöntäaineita.
Kaavan I mukaisen antiviraalisen yhdisteen moolisuhde hydroksi-
propyyli-β-syklodekstriiniin on noin 1:1 - 1:80, edullisesti
1:1 - 1:2. Normaalisti hydroksipropyyli-β-syklodekstriiniä on
läsnä moolinen ylimäärä. Koostumukset voivat myös sisältää
säilöntäaineita, aerosoliponneaineita ja väri-, sakeutus-,
suspendoimis-, dispergoimis-, emulgoimis-, kostutus-, stabi-
lointi- ja puskuroimisaineita.

Annettavien keksinnön mukaisten yhdisteiden annostelu riippuu
hoitavan lääkärin arvioinnissa erilaisista tekijöistä, esimer-
kiksi käsiteltävän yksilön iästä ja painosta, antotavasta,
annetun yhdisteen tehokkuudesta, hoidonsyystä, johon lääkettä
annetaan, ja hoidettavan sairauden vakavuudesta.

Tyypillisesti päivittäin virusinfektioiden hoitoon annettu
edullinen annostelu on oraalisesti annettu noin 0,5 - noin
200 mg/kg päivässä yhtenä ainoana tai jaettuina annoksina,
jolloin edullisempi on noin 1,0 - noin 60 mg/kg.

Keksinnön kaavan I, II tai III mukaiset yhdisteet valmistetaan
Reaktiokaavioilla A, B ja C käyttäen kaupallisesti saatavia
lähtöaineita ja yksinkertaisia kemiallisia reaktioita.

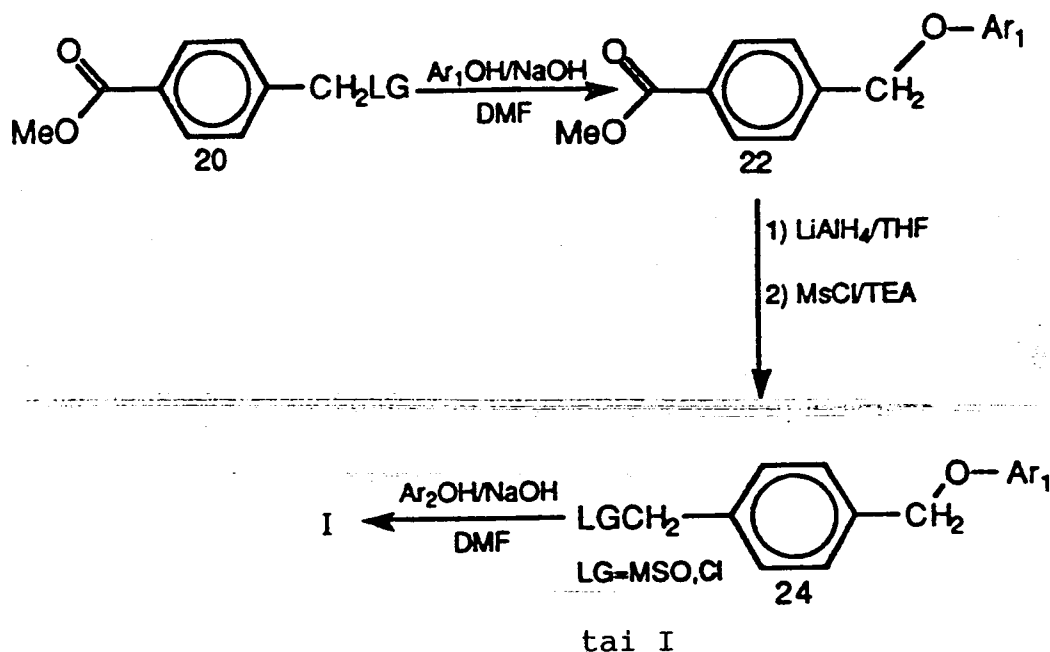
Kaavio A



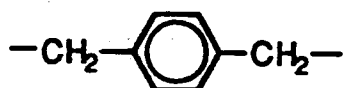
Kaavan 11 mukainen yhdiste saatetaan reagoimaan esimerkiksi mesyylikloridin kanssa emäksen, esimerkiksi trietyyliamiinin (TEA) läsnä ollessa aproottisessa liuottimessa, esimerkiksi CH_2Cl_2 0 - 20°C:ssa kaavan 12 mukaisen yhdisteen tuottamiseksi; mesylaatin reaktio NaI:n kanssa aikaansaa kaavan 12 mukaisen diiodidiyhdisteen.

Kaavan 10 mukainen fenoli, esimerkiksi 2-kloori-4-metoksifenoli saatetaan alkalimetallihydroksidin kuten NaOH:n läsnä ollessa reagoimaan kaavan 12 mukaisen yhdisteen kanssa, jossa LG on poistuva ryhmä kuten Br, I, mesylaatti tai tosyliaatti. Reaktio no. 2 tapahtuu lämpötilassa noin -20 - 60°C inertissä orgaanisessa liuottimessa kuten dimetyylisulfoksidi (DMSO), dimetyyli-formamidi (DMF) tai tetrahydrofuraani (THF). Kaavan 14 mukset yhdisteet eristetään lisäämällä vettä, ja raakatuote puhdistetaan kiteyttämällä ja/tai pylväskromatografiolla. Kaavan 14 mukainen yhdiste saatetaan reagoimaan kaavan 16 mukaisen fenolin kanssa samanlaisissa reaktio-olosuhteissa kuin olosuhteet, joita käytettiin reaktiossa no. 2 kaavan I, II tai III mukaisen yhdisteen tuottamiseksi. Kaaviota A tai B käytetään kun kaavojen 10 ja 16 mukaiset yhdisteet ovat erilaisia.

Kaavio B



Kaavio B on erityisen edullinen valmistettaessa kaavan I, II tai III mukaisia yhdisteitä, jossa M on

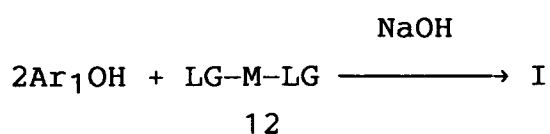


ja Ar_1 ja Ar_2 ovat erilaiset. Kaavan 20 mukaiset yhdisteet, jossa LG ovat Br, on kaupallisesti saatavissa. Kaavan 20 mukainen yhdiste, jossa LG on mesyylaatti tai kloori, valmistetaan kaupallisesti saatavan metyyli-4-(hydroksimetyyli)bentsoaatin reaktiolla mesyylikloridin kanssa. Kaavan 20 mukaisen yhdisteen reaktio Ar_1OH :n kanssa suoritetaan tavalla, joka kuvataan kaaviossa A kaavan 22 mukaiselle yhdisteelle. Kaavan 22 mukaisen yhdisteen pelkistys metallihydridillä, esimerkiksi LiAlH_4 :llä aprottisessa eetterissä, esimerkiksi THF:ssä, antaa kaavan 23 mukaisen bentsyylialkoholin (ei näytetä), joka muutetaan vakio-menettelytavoilla kaavan 24 mukaiseksi mesylaatiksi. Kaavan 24

mukaisen yhdisteen reaktio fenolin Ar_2OH natriumsuolan kanssa esimerkiksi DMF:ssä antaa kaavan I, II tai III mukaisia yhdisteitä.

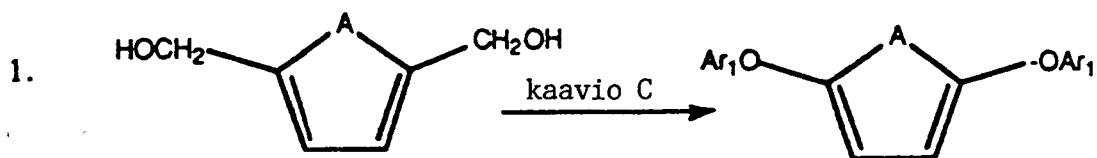
Tapauksissa, joissa kaavojen 10 ja 16 mukaset yhdisteet ovat identtiset, käytetään kaaviota C.

Kaavio C

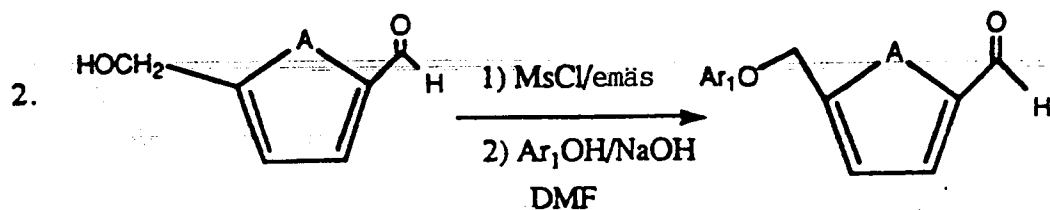


Kaavio D

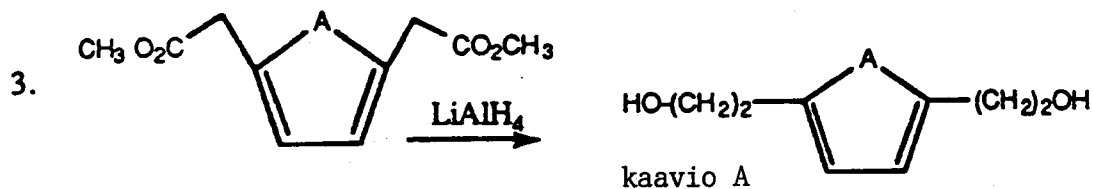
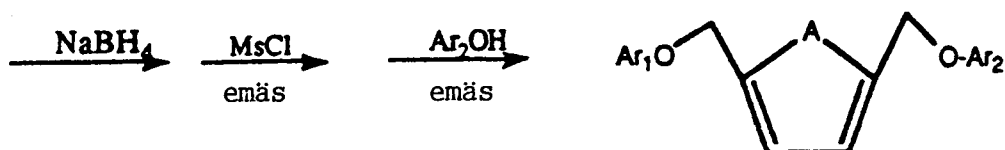
Kaavan I, II tai III mukaisten yhdisteiden valmistus esitetään esimerkkinä myös seuraavilla synteesijaksoilla, joissa käytetään synteesiorganisen kemistin hyvin tuntemia kemiallisia standardimenetelmiä ja tunnettuja tai kaupallisesti saatavia lähtöaineita.



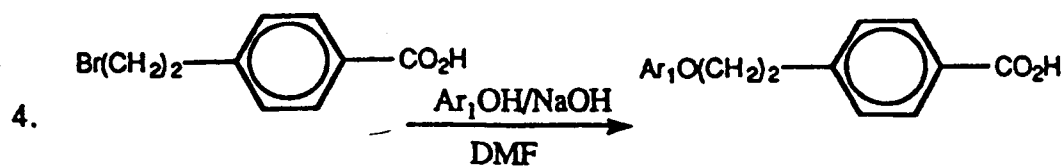
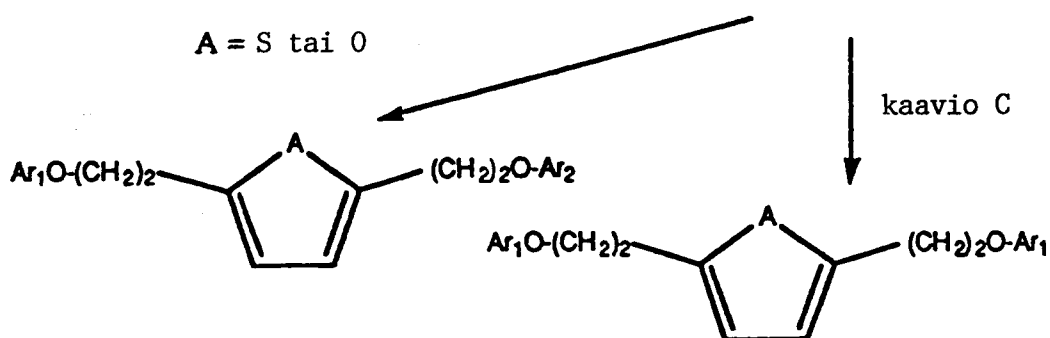
A = S tai O

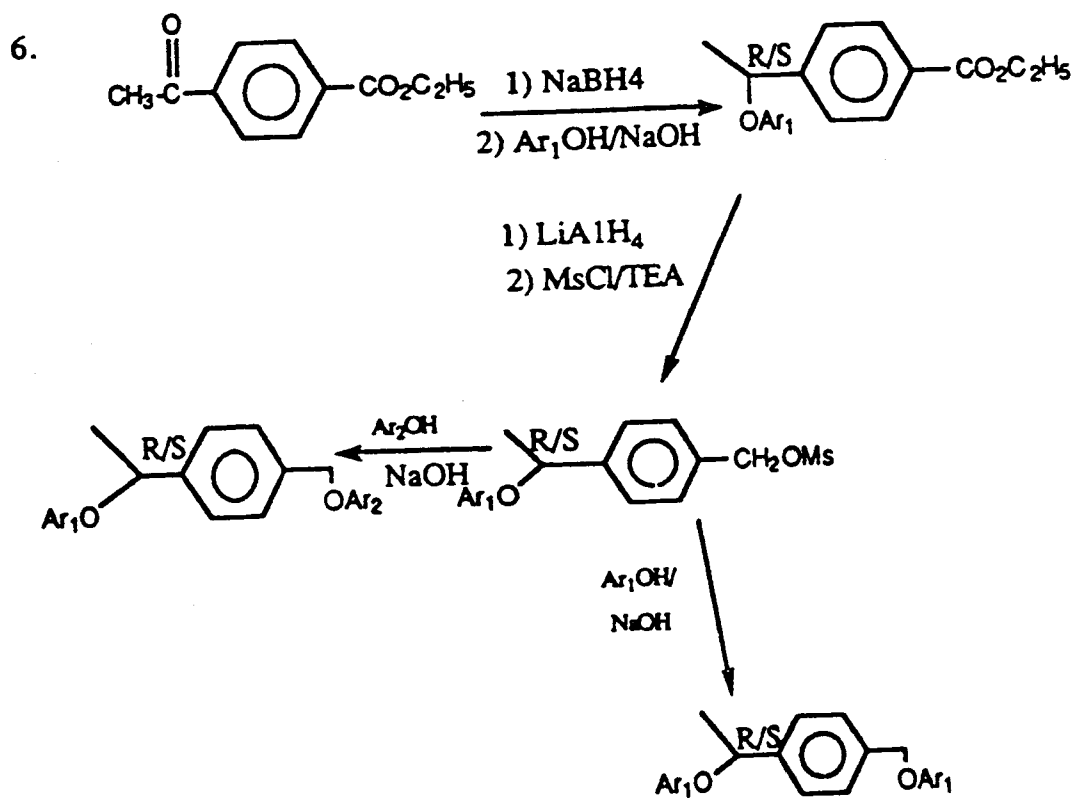
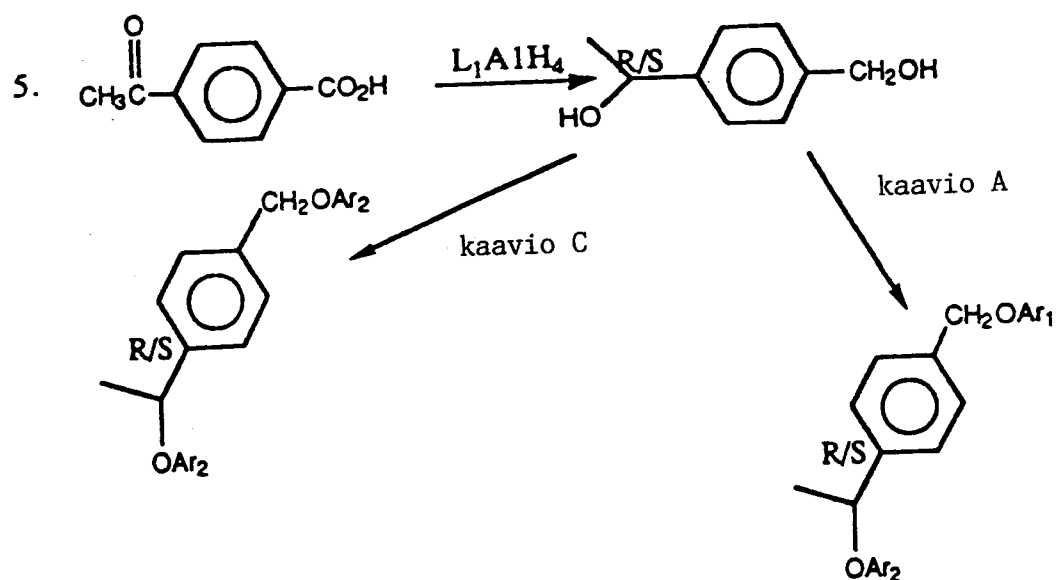
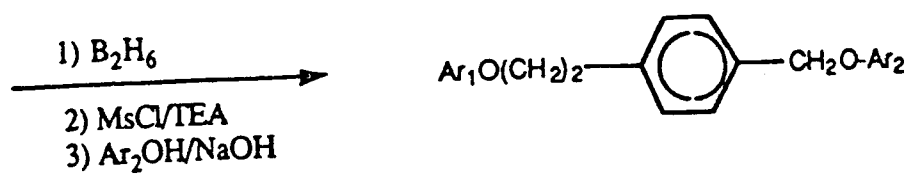


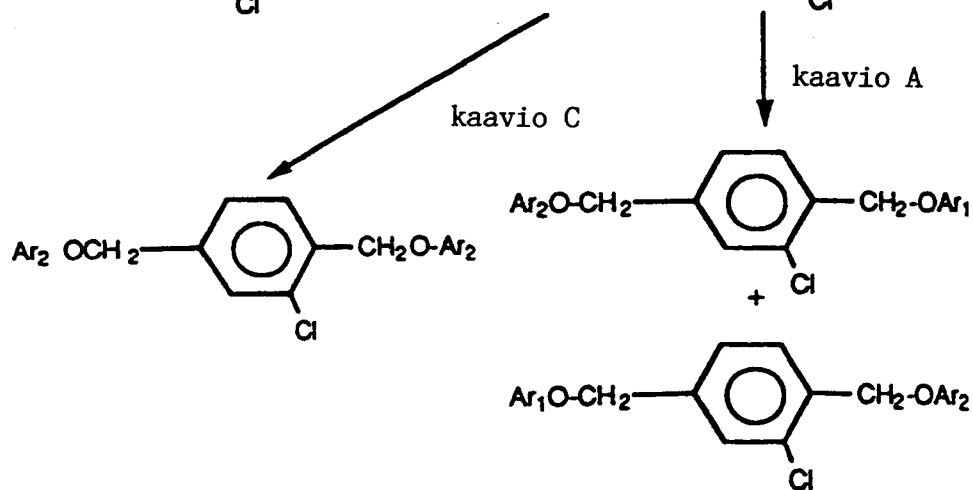
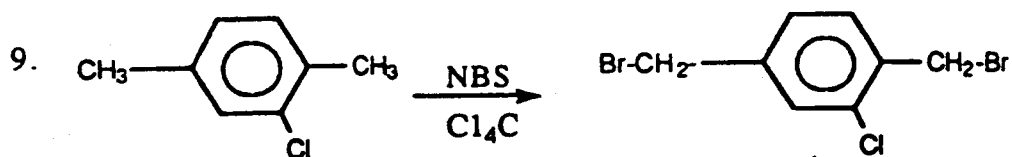
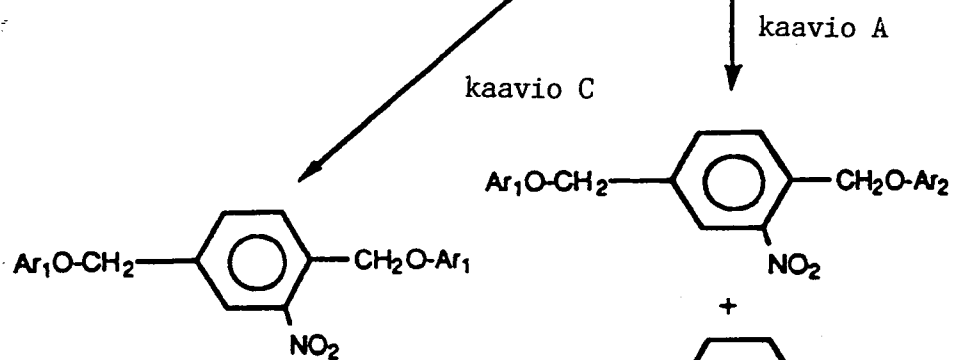
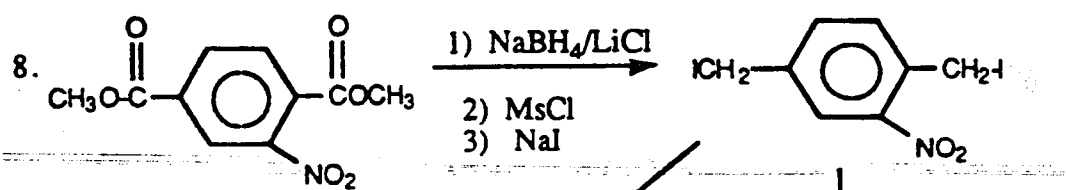
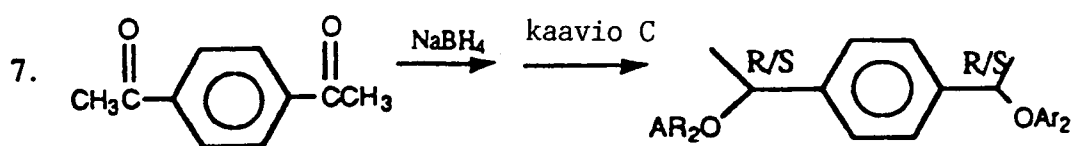
A = S tai O

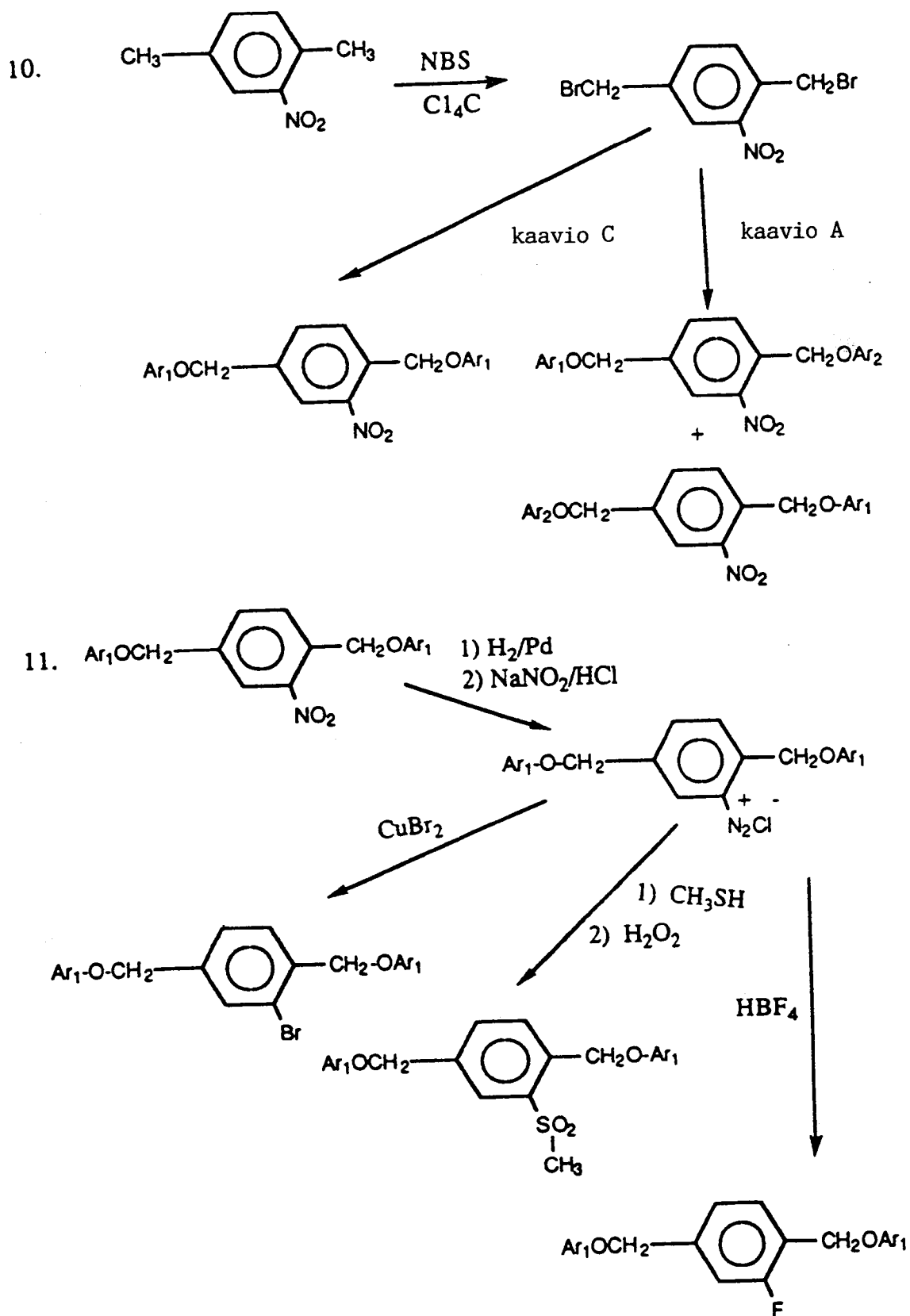


A = S tai O









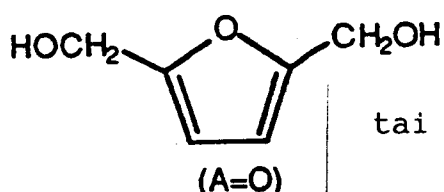
Pelkistykset reaktioissa D-2, 3, 4, 5, 6, 7 ja 8 kuvataan teoksessa H.O. House, Modern Synthetic Reactions, 2. painos, W.A. Benjamin Inc. 1972. Sandmayer-reaktiot D-11:ssä kuvataan teoksessa March, Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms and Structure McGraw-Hill, New York 1968, s. 553-554.

Reaktioiden 8, 9, 10 ja 11 tuotteiden erotus kaaviossa D voidaan suorittaa kromatografisilla standarditekniikoilla kuten ohutlevy- pylväs- tai HPLC (high performance liquid chromatography)-kromatografiolla.

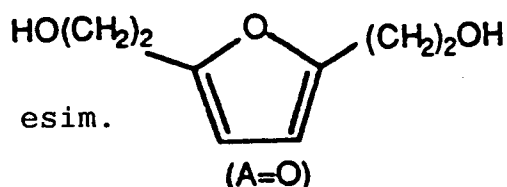
Kiraalisia keskuksia sisältävien yhdisteiden HO-M-OH, kuten kaavion D reaktioissa 5, 6 ja 7 muodostuneiden yhdisteiden erotus voidaan erottaa absoluuttisen R- tai S-konfiguraation omaaviksi erillisiksi enantiomeereiksi standardierotustekniikkoja käyttämällä.

Erotusmenetelmiä koskevia katsauksia varten katso S.H. Wilen, *Top. Stereochem.* 6, 107 (1971); S.H. Wilen, A. Collet ja J. Jacques, *Tetrahedron* 33, 2725 (1977); A. Collet, M.J. Brienne ja J. Jacques, *Chem. Rev.* 80, 215 (1980); J. Jacques, A. Collet ja S.H. Wilen, *Enantiomers Racemates and Resolutions*, Wiley-Interscience, New York, 1981.

Reaktion 1 yhdisteet kaaviossa D, esimerkiksi



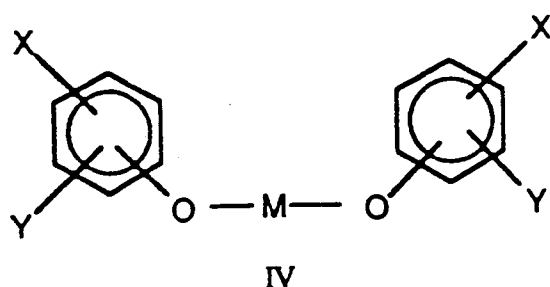
tai reaktion 3, esim.



voidaan hydrogenoida (esimerkiksi H_2/Pd) tyydyttyneiksi molekyyleiksi, ja ne molekyylit, jotka ovat mahdollisesti aktiivisia, voidaan erottaa tässä edellä kuvatulla tavalla.

Esimerkkien yhdisteiden rakennekaavat määriteltiin PNMR-analyysillä ja massaspektrillä.

Esimerkit 1 - 5



Taulukko I

<u>Esimerkki</u>	<u>X</u>	<u>Y</u>	<u>M</u>
1	2-Cl	4-CH ₃ O	-(CH ₂) ₆ -
2	"	"	-(CH ₂) ₅ -
3	"	"	-(CH ₂) ₇ -
4	"	"	-CH ₂ -C≡C-CH ₂ -
5	"	"	$ \begin{array}{c} \text{H} \quad \quad \text{CH}_2- \\ \quad \diagdown \quad \diagup \\ \quad \text{C}=\text{C} \\ \quad \diagup \quad \diagdown \\ -\text{CH}_2 \quad \quad \text{H} \end{array} $

Esimerkki 1

2 g 6-(2-Kloori-4-metoksifenoksi)heksyyli-1-jodidia (valmistettu V.M. Girijavallabhan et al in USP 4,851,423, julkaistu 25.7.1989 ja Diana et al in J. Med Chem (1985) Vol. 28 s. 748-52 esimerkin 2a) menetelmien mukaisesti) lisätään seokseen, jossa on 2 g 2-kloori-4-metoksifenolia ja 0,05 g NaOH:a

10 ml:ssa DMF:a. Näin muodostunutta reaktioseosta sekoitetaan yön yli. Reaktioseos jaetaan CH_2Cl_2 :n ja veden kesken. Orgaaninen faasi erotetaan ja liuotin haihdutetaan, jolloin saadaan raakatuote. Raakatuote puhdistetaan silikageelillä pylväskromatografisesti eluoiden 100 % CH_2Cl_2 :lla, jolloin saadaan 1,29 g 1,1'-[1,6-heksaanidiyylibis(oksi)]bis-[2-kloori-4-metoksibentseeniä].

Esimerkki 2

Käytetään esimerkin 1 menetelmää paitsi, että esimerkin 1 heksyyli-1-jodidi korvataan ekvivalentilla määrällä 5-[2-kloori-4-metoksifenoksi]pentyyli-1-jodidia [valmistettu julkaisun USP 4,851,423 esimerkin 16a) mukaisesti].

Esimerkki 3

Käytetään esimerkin 1 mukaista menetelmää paitsi, että esimerkin 1 heksyyli-1-jodidi korvataan ekvivalentilla määrällä 5-[2-kloori-4-metoksifenoksi]heptyyli-1-jodidia [valmistettu julkaisun USP 4,851,423 esimerkin 15a) mukaisesti].

Esimerkki 4

1,23 g 1,4-Diklooributyyni-2 lisätään seokseen, jossa on 3,5 g 2-kloori-4-metoksifenolia ja 1,8 g NaOH:H₂O:n 50:50 (w/w)-seosta 30 ml:ssa DMF:a. Näin muodostunutta seosta sekoitetaan yön yli huoneenlämpötilassa. Raakatuote puhdistetaan esimerkin 1 menetelmän mukaisesti, jolloin saadaan 1,1'-[1,4-butyyni-2-diyylibis(oksi)]bis-[2-kloori-4-metoksibentseeniä].

Esimerkki 5

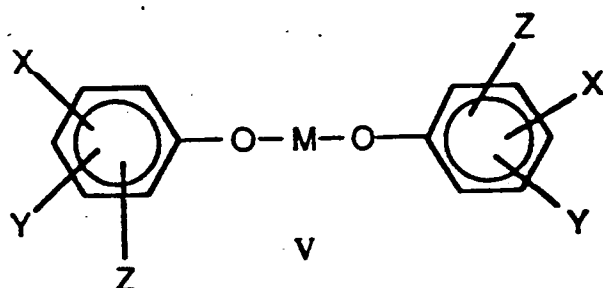
2,14 g trans-1,4-Dibromibuteeni-2 lisätään seokseen, jossa on 3,5 g 2-kloori-4-metoksifenolia ja 1,8 g NaOH:H₂O:n 50:50 (w/w)-seosta 30 ml:ssa DMF:a. Näin muodostunutta seosta sekoi-tetaan yön yli huoneenlämpötilassa. Raakatuote puhdistetaan esimerkin 1 menetelmän mukaisesti, jolloin saadaan 1,1'-[1,4-trans-buteeni-2-diyylibis(oksi)]bis-[2-kloori-4-metoksi-bentseeniä].

Esimerkki 6

Sekoitettuun seokseen, jossa on 10,0 g 2-kloori-4-metoksi-fenolia ja 2,5 g NaOH:a 50 ml:ssa DMF lisätään 7,0 g α,α' -dibromi-p-ksyleeniä ja näin muodostunutta reaktioseosta sekoi-tetaan huoneenlämpötilassa neljä tuntia. Lisätään 300 ml vettä ja raaka saostunut kiinteä aine suodatetaan. Raakatuote puhdis-tetaan uudelleenkiteyttämällä metyleenikloridista, jolloin saadaan 9,12 g 1,1'-[1,4-fenyleenibis(metyleenioksi)]-bis-[2-kloori-4-metoksibentseeniä] puhtaana yhdisteenä.

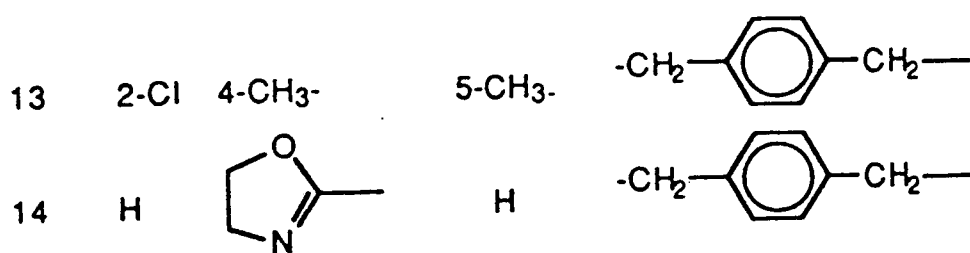
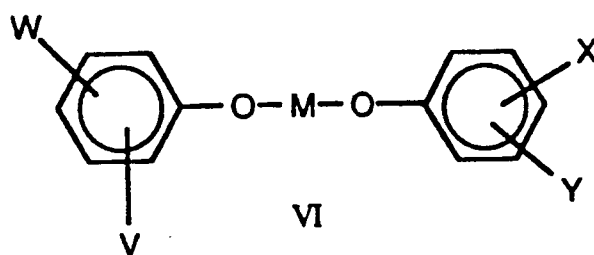
Esimerkit 7 - 14

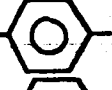
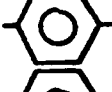
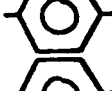
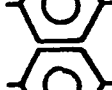
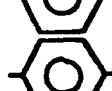
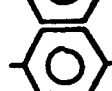
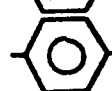
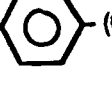
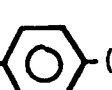
Noudatetaan esimerkin 3 menetelmää paitsi, että 2-kloori-4-metoksifenoli korvataan sopivalla substituoidulla fenolilla ja α,α' -dibromi-p-ksyleeni sopivalla dibromidilla, jolloin saadaan vastaava tuote.

Taulukko esimerkeille 6 - 14

Esimerkki

No.	X	Y	Z	M
6	2-Cl	4-CH ₃ O	H	
7	2-Cl	6-Cl	H	
8	2-Cl	4-CH ₃	H	
9	2-F	4-F	H	
10	2-Cl	5-CH ₃	H	
11	2-Cl	4-CH ₃	H	
12	2-Cl	4-(CH ₃) ₂ CHO	H	

Esimerkit 15a - x

<u>Esimerkki</u>	<u>W</u>	<u>V</u>	<u>M</u>	<u>X</u>	<u>Y</u>
15a	4-CH ₃ O-	2-Cl	-CH ₂ -  -CH ₂	2-Cl	6-Cl
15b	2-Cl	4-CH ₃ O-	-CH ₂ -  -CH ₂	2-Cl	5-Cl
15c	"	"	-CH ₂ -  -CH ₂	2-Cl	4-Cl
15d	"	"	-CH ₂ -  -CH ₂	2-F	6-F
15e	"	"	-CH ₂ -  -CH ₂	2-F	5-F
15f	"	"	-CH ₂ -  -CH ₂	2-F	4-F
15g	"	"	-CH ₂ -  -CH ₂	2-CH ₃	5-CH ₃
15h	"	"	-CH ₂ -  -CH ₂	2-CH ₃	4-CH ₃
15i	"	"	-CH ₂ -  -CH ₂	2-CH ₃	6-CH ₃
15j	"	"	-CH ₂ -  -CH ₂	2-Cl	4-CH ₃
15k	"	"	-CH ₂ -  -(CH ₂) ₂ -	2-Cl	6-Cl
15l	"	"	-CH ₂ -  -(CH ₂) ₂ -	2-Cl	5-Cl

15m	"	"	$-\text{CH}_2-\text{C}_6\text{H}_4-(\text{CH}_2)_2-$	2-Cl	4-Cl
15n	"	"	$-\text{CH}_2-\text{C}_6\text{H}_4-(\text{CH}_2)_2-$	2-Cl	4-CH ₃ O
15o	"	"	$-\text{CH}_2-\text{C}_6\text{H}_4-(\text{CH}_2)_2-$	2-F	6-F
15p	2-Cl	6-Cl	$-\text{CH}_2-\text{C}_6\text{H}_4-(\text{CH}_2)_2-$	2-Cl	4-CH ₃ O
15q	2-Cl	5-Cl	$-\text{CH}_2-\text{C}_6\text{H}_4-(\text{CH}_2)_2-$	2-Cl	4-CH ₃ O
15r	2-Cl	4-Cl	$-\text{CH}_2-\text{C}_6\text{H}_4-(\text{CH}_2)_2-$	2-Cl	4-CH ₃ O
15s	2-F	6-F	$-\text{CH}_2-\text{C}_6\text{H}_4-(\text{CH}_2)_2-$	2-Cl	4-CH ₃ O
15t	2-F	5-F	$-\text{CH}_2-\text{C}_6\text{H}_4-(\text{CH}_2)_2-$	2-Cl	4-CH ₃ O
15u	2-F	4-F	$-\text{CH}_2-\text{C}_6\text{H}_4-(\text{CH}_2)_2-$	2-Cl	4-CH ₃ O
15v	2-CH ₃	6-CH ₃	$-\text{CH}_2-\text{C}_6\text{H}_4-(\text{CH}_2)_2-$	2-Cl	4-CH ₃ O
15w	2-CH ₃	5-CH ₃ -	$-\text{CH}_2-\text{C}_6\text{H}_4-(\text{CH}_2)_2-$	2-Cl	4-CH ₃ O
15x	2-CH ₃	4-CH ₃	$-\text{CH}_2-\text{C}_6\text{H}_4-(\text{CH}_2)_2-$	2-Cl	4-CH ₃ O

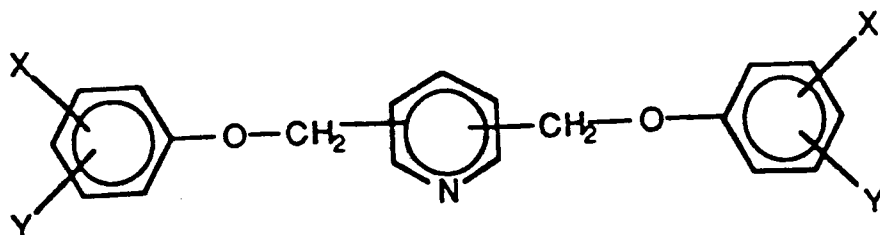
Esimerkki 15a

A. 5 g 2-Kloori-4-metoksifenolia lisätään seokseen, jossa on 17 g α, α' -dibromi-p-ksyleeniä, joka lisätään seokseen, jossa on 2,5 g NaOH:H₂O:n 50:50 (w/w)-seosta ja 50 ml DMF:a. Näin muodostunutta seosta sekoitetaan neljä tuntia. Reaktioseos jaetaan metyleenikloridin ja veden kesken. Orgaaninen kerros erotetaan ja liuotin poistetaan pyöröhaihduttimella, jolloin saadaan kiinteä jäännös. Jäännös puhdistetaan silikageelillä pylväskromatografisesti käyttämällä puhdasta heksaania ja puhdasta metyleenikloridia eluenteina, jolloin saadaan 8 g 1-[4-bromimetyyli]libentsyylioksi]-2-kloori-4-metoksifenyylietteriä.

B. Liuokseen, jossa on 0,50 g 2,6-dikloorifenolia seoksessa, jossa on 0,12 g NaOH:a 5 ml:ssa DMF:a lisätään 0,50 g vaiheen (A) fenyylietteriä ja sekoitetaan neljä tuntia huoneenlämpötilassa. Reaktioseokseen lisätään 50 ml vettä ja näin muodostunut raaka sakka suodatetaan. Raaka sakka puhdistetaan kiteyttämällä metyleenikloridista, jolloin saadaan 350 mg 2-kloori-1-[[4-[(2,6-dikloorifenoksi)metyyli]fenyyli]metoksi]-4-metoksibentseeniä puhtaana kiinteänä aineena.

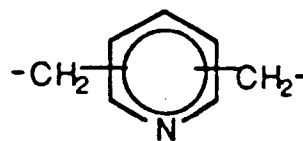
Esimerkit 15b - x

Noudatetaan esimerkin 15a) menetelmää paitsi, että korvataan esimerkin 15a vaiheissa (A) ja (B) sopivat fenolit ja HO-M-OH niin, että saadaan haluttuja tuotteita.

Esimerkit 16 - 17

Taulukko

Esimerkki

no.XY

16	2-Cl-	4-CH ₃ O-	2,5-pyridiinidiyylibismetyleen
17	2-Cl-	4-CH ₃ O-	2,6-pyridiinidiyylibismetyleen

Esimerkki 16

a) 50 ml tionyylikloridia lisätään 25 g:aan pyridiini-2,5-dikarboksyylihappoa ja näin muodostunutta seosta kuumennetaan refluksoiden kuusi tuntia. Kaikki haihtuvat aineet poistetaan tyhjötislaamalla, jolloin saadaan raakaa dihapokloridia. Dihapokloridia sisältävä pullo upotetaan jäähauteeseen ja siihen lisätään 100 ml absoluuttista etanolia. Sekoitettuun reaktioseokseen lisätään hitaasti 30 ml trietyyliamiinia ja sekoitusta jatketaan 1/2 tuntia. Etyyliasetatti/vettä lisätään sekoitettuun reaktioseokseen ja orgaaninen kerros erotetaan. Liuotin poistetaan, jolloin saadaan raakatuotetta. Raakatuote uudelleenkiteytetään heksaani/metyleenikloridista, jolloin saadaan 25 g pyridiini-2,5-bis(etyylikarboksylaattia).

b) 9 g NaBH₄:a lisätään hitaasti liuokseen, jossa on vaiheen a) diesteriä 150 ml:ssa etanolia. Sekoitettuun reaktioseokseen lisätään 13,5 g CaCl₂:a liuoksena 150 ml:ssa etanolia ja näin muodostuneen reaktioseoksen sekoitusta jatketaan yön yli. 12 g H₂SO₄:a lisätään ja näin muodostunut kiinteä aine erotetaan suodattamalla. HCl:a lisätään liuoksen pH:n säätämiseksi arvoon n. 4. Liuotin poistetaan pyöröhaihduttimella, jolloin saadaan raakatuotetta. Raakatuote puhdistetaan kiteyttämällä metanolista, jolloin saadaan 11 g 2,5-bis[hydroksimetyyli]-pyridiiniä HCl-suolana.

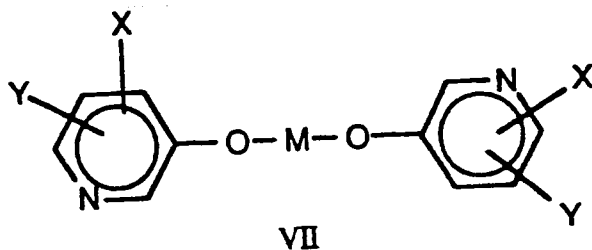
c) Liuokseen, jossa on 10 g 16b):n pyridiiniyhdistettä ja 32 ml (4 ekv.) trietyyliamiinia 250 ml:ssa metyleenikloridia, jäähau-
teessa upotetussa reaktioastiassa, lisätään 11 ml (2,5 ekv.)
 $\text{CH}_3\text{SO}_2\text{Cl}$:a käsipumpun kautta. Näin muodostunutta reaktioseosta
sekoitetaan 1/2 tuntia sen jälkeen kun lisäys on päättynyt.
Jaetaan metyleenikloridin ja veden kesken. Orgaaninen kerros
erotetaan ja liuotin poistetaan, jolloin saadaan raakatuote,
joka puhdistetaan kiteyttämällä metyleenikloridiheksaanista,
jolloin saadaan 2,5-pyridiini-diyylibis(metyleenimesylaattia).

d) Noudatetaan esimerkin 6 menetelmää paitsi, että α, α' -
dibromi-p-ksyleeni korvataan ekvivalentilla määrällä esimerkin
16c) bis-metsylaattia, jolloin saadaan 1,1'-[2,5-pyridiini-diyy-
libis(metyleenioksi)]bis[2-kloori-4-metoksibentseeniä] puhtaana
kiinteänä aineena.

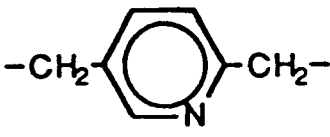
Esimerkki 17

Noudatetaan esimerkin 16 menetelmää paitsi, että korvataan
ekvivalentti määrä 2,6-pyridiini-karboksyylihappoa vaiheessa a),
niin, että saadaan vaiheessa d) 2,1 g 1,1'-[2,6-pyridiini-diyy-
libis(metyleenioksi)]bis-[2-kloori-4-metoksibentseeniä] puh-
taana kiinteänä aineena.

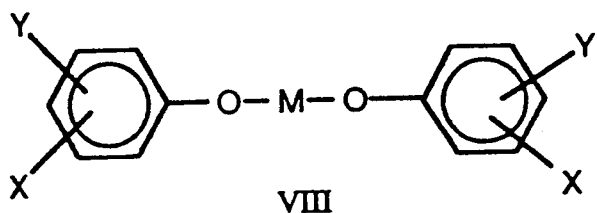
Esimerkit 18 - 20



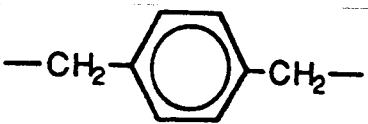
Esimerkki

<u>no.</u>	<u>X</u>	<u>Y</u>	<u>M</u>
18	2-Cl	H	
19	4-CH ₃	H	"
20	$ \begin{array}{c} \text{O} \\ \\ 2\text{-NH}_2\text{-C} \end{array} $	H	"

Noudatetaan esimerkin 6 menetelmää paitsi, että 2-kloori-4-metoksifenoli korvataan ekvivalentilla määrällä sopivaa 3-hydroksipyridiiniä ja α, α' -dibromi-p-ksyleeni ekvivalentilla määrällä 2,5- α, α' -di(bromimetyyli)pyridiiniä, jolloin saadaan vastaavaa yhdistettä.

Esimerkit 21 - 23

Esimerkki

<u>no.</u>	<u>X</u>	<u>Y</u>	<u>M</u>
21	2-Cl	4-CO ₂ Et	
22	2-Cl	4-HOCH ₂ -	"
23	2-Cl	4-CH ₃ OCH ₂ -	"

Esimerkki 21

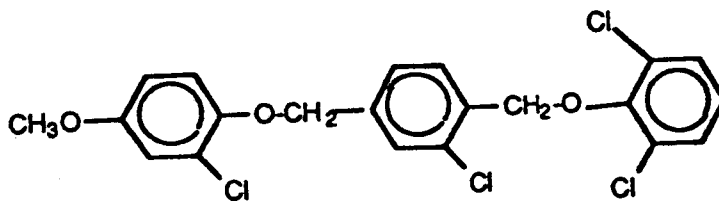
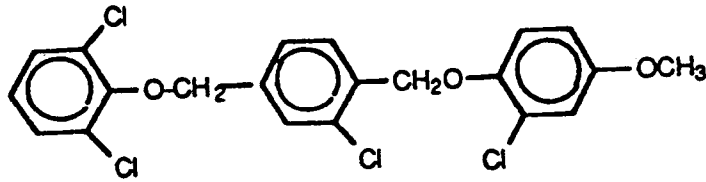
Noudatetaan esimerkin 6 menetelmää paitsi, että lisätään 6 g α, α' -dibromi-p-ksyleeniä ja korvataan 2-kloori-4-metoksifenoli 10 g:lla 2-kloori-4-etoksikarbonyyliä, jolloin saadaan 6,8 g 1,1'-[1,4-fenyleenibis(metyleenioksi)]-bis-[2-kloori-4-etoksikarbonyylibentseeniä].

Esimerkki 22

Pelkistetään 5 g esimerkin 21 yhdistettä liuoksella, jossa on 15 ml 1 molaarista LiAlH_4 :a THF:ssa 0°C :ssa. Näin muodostunutta reaktioseosta sekoitetaan kuusi tuntia. Siihen lisätään 20 ml kyllästettyä NH_4Cl :n vesiliuosta, ja kiinteät aineet erotetaan suodattamalla. Liuotin poistetaan suodoksesta, jolloin saadaan raakatuotetta. Raakatuote puhdistetaan kiteyttämällä CH_2Cl_2 :sta, jolloin saadaan 3,6 g 1,1'-[1,4-fenyleenibis(metyleenioksi)]-bis-[2-kloori-4-fenyylimetanolia].

Esimerkki 23

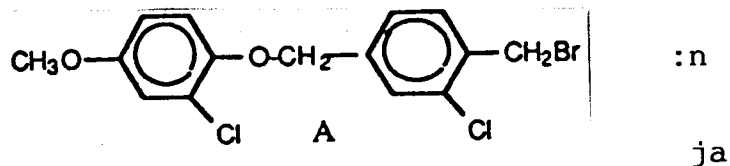
1 g:aan esimerkin 22 yhdistettä lisätään hitaasti 5,25 ml $\text{NaN}[(\text{Si}(\text{CH}_3)_3)_2]$:a. Näin muodostunutta reaktioseosta sekoitetaan 15 minuuttia. Siihen lisätään 0,33 ml CH_3I :a (puhdas) ja näin muodostunutta reaktioseosta sekoitetaan neljä tuntia. Siihen lisätään 200 ml H_2O :a ja raakatuote otetaan talteen suodattamalla. Raakatuote puhdistetaan kiteyttämällä CH_2Cl_2 :sta ja heksaanista, jolloin saadaan 750 mg 1,1'-[1,4-fenyleenibis(metyleenioksi)]-bis-[2-kloori-4-(metoksimetyyli)bentseeni].

Esimerkit 24 ja 25

a) 1,4-di(bromimetyyli)-2-klooribentseenin valmistus

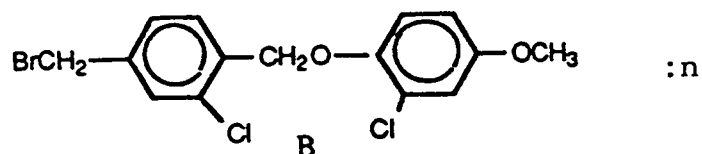
Liuosta, jossa on 2,8 g 1,4-dimetyyli-2-klooribentseeniä, 7,30 g N-bromisukiini-imidia ("NBS"), 50 ml Cl_4C :a ja 100 mg bentsoyyliperoksidia kuumennetaan refluksointilämpötilassa neljä tuntia. Reaktioseoksen pinnalla kelluva kiinteä aine poistetaan ja CCl_4 poistetaan alipaineessa, jolloin saadaan jäännös. Jäännös puhdistetaan kiteyttämällä heksaanista ja pylväskromatografoimalla silikageelillä eluoiden heksaanilla, jolloin saadaan 2 g otsikkoyhdistettä kiinteänä aineena.

b)



:n

ja

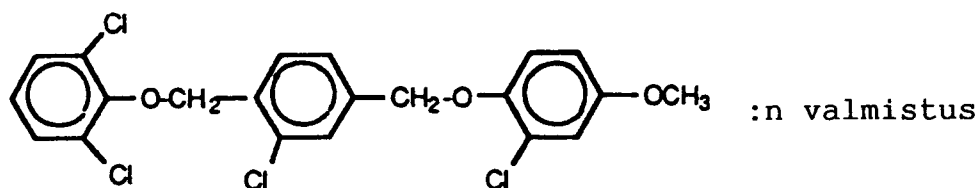


:n

valmistus

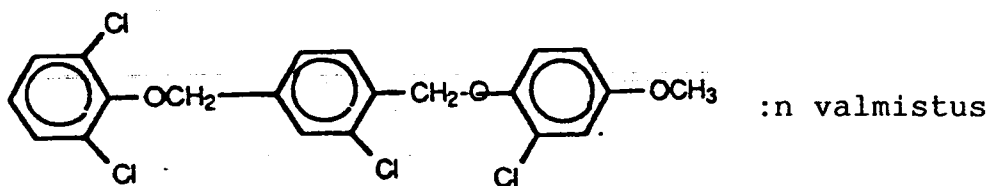
Liuokseen, jossa on 7,00 g (18,9 mmol) 2-kloori-4-metoksi-fenolia ja 1,58 g (19,8 mmol) NaOH:a (50 %:na vesiliuoksena), jota sekoitetaan huoneenlämpötilassa 10 minuuttia, lisätään 11,3 g (37,9 mmol) vaiheen a) dibromiyhdistettä. Näin muodostunutta reaktioseosta sekoitetaan kolme tuntia huoneenlämpötilassa. Reaktioseos asetetaan jäädyttimeen yöksi. Reaktioseos kaadetaan 500 ml:aan CH_2Cl_2 :a ja 500 ml:aan vettä, ja näin muodostunutta seosta sekoitetaan viisi minuuttia. Orgaaninen kerros erotetaan ja pestään kyllästetyllä suolaliuoksella ja erotettu orgaaninen kerros kuivataan MgSO_4 :lla. Liuotin poistetaan alipaineessa, jolloin saadaan jäännös. Isomeerit erotetaan silikageelipylväässä ja TLC:llä määritetyt jakeet yhdistetään, jolloin saadaan puhdasta yhdistettä. Edellä lueteltujen yhdisteiden 200 MHz:n NMR ja massaspektri olivat yhtenevät ehdotettujen rakenteiden kanssa.

c)



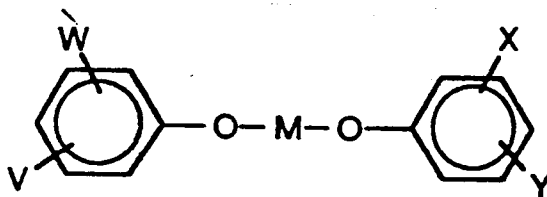
Liuokseen, jossa on 87,1 mg (0,535 mmol) 2,6-dikloorifenolia ja 42,8 mg NaOH:a (0,535 mmol), 50 %:na NaOH:n vesiliuoksena, 2 ml:ssa DMF:a lisätään 100 mg (0,267 mmol) vaiheen b) yhdistettä A. Näin muodostunutta reaktioseosta sekoitetaan huoneenlämpötilassa neljä tuntia. Reaktioseokseen lisätään vettä, 1N NaOH:a ja ETOAc:a, ja näin muodostunutta seosta sekoitetaan viisi minuuttia huoneenlämpötilassa. Orgaaninen kerros erotetaan ja pestään kyllästetyllä suolaliuoksella ja erotettu orgaaninen kerros kuivataan MgSO_4 :lla. Orgaaninen liuotin haihdutetaan, jolloin saadaan 133 mg otsikkoyhdistettä. 200 MHz:n NMR ja massaspektri olivat yhtenevät ehdotetun rakenteen kanssa.

d)

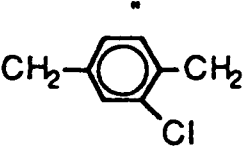
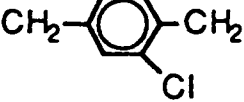
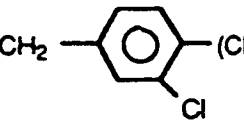
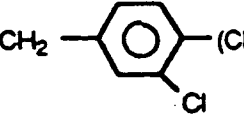
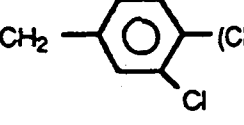
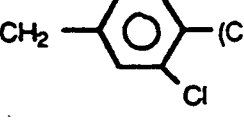
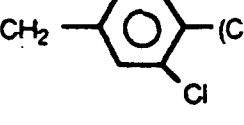
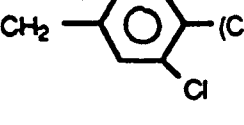
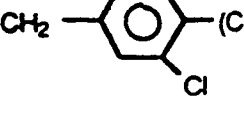
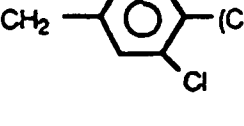


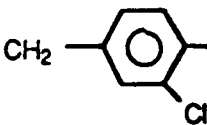
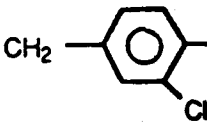
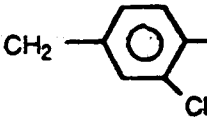
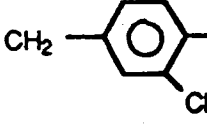
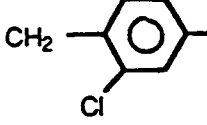
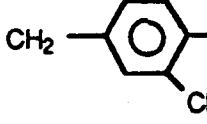
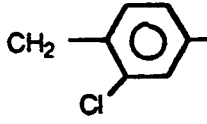
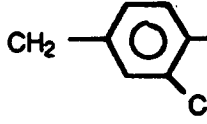
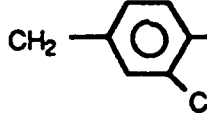
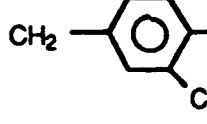
Noudatetaan vaiheen c) menetelmää paitsi, että yhdiste A korvataan ekvivalentilla määrällä vaiheen b) yhdistettä B, jolloin saadaan 130 mg edellä esitettyä yhdistettä. 200 MHz NMR ja massaspektri olivat yhtenevät ehdotetun rakenteen kanssa.

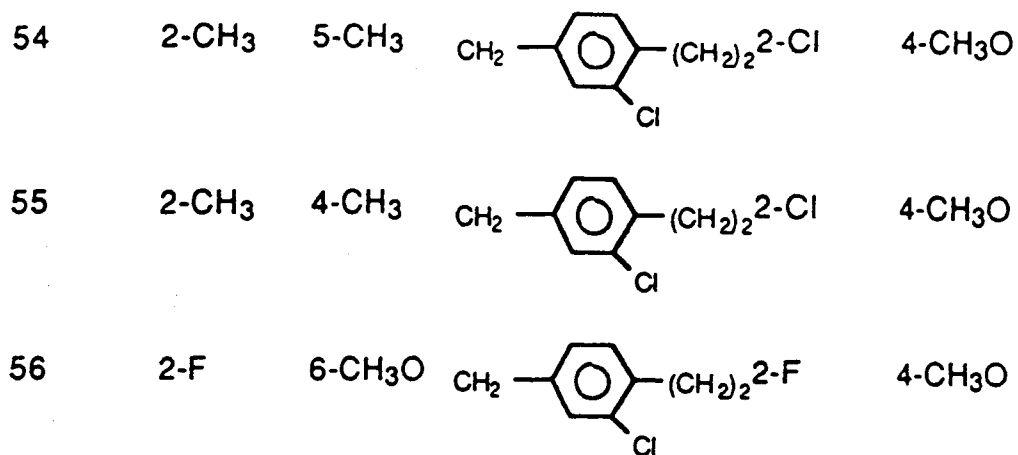
Esimerkit 26 - 56



Esimerkki	W	V	M	X	Y
26	4-CH ₃ O	2-Cl		2-CH ₃	6-CH ₃
27	"	"	"	2-CH ₃ O	6-Cl
28	"	"	"	2-Cl	5-Cl
29	"	"	"	2-Cl	4-Cl
30	"	"	"	2-F	6-F

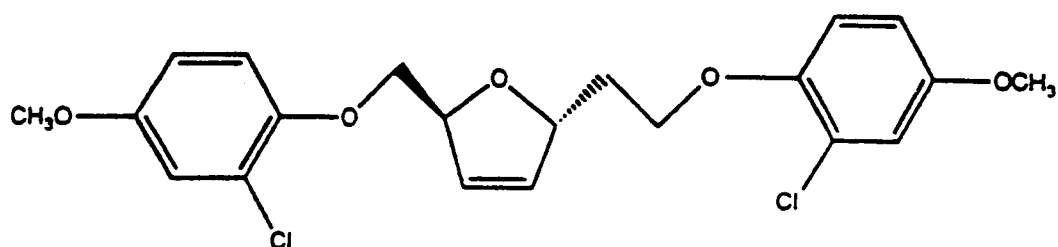
31	"	"		2-Cl	H
32	"	"		2-F	6-F
33	"	"	"	2-Cl	4-Cl
34	"	"	"	2-CH ₃ O	6-Cl
35	"	"	"	2-CH ₃	6-CH ₃ -
36	"	"		(CH ₂) ₂ -2-Cl	6-(CH ₃) ₂ CHO
37	"	"		(CH ₂) ₂ -2-Cl	6-Cl
38	"	"		(CH ₂) ₂ -2-Cl	5-Cl
39	"	"		(CH ₂) ₂ -2-Cl	4-Cl
40	"	"		(CH ₂) ₂ -2-F	6-F
41	"	"		(CH ₂) ₂ -2-F	5-F
42	"	"		(CH ₂) ₂ -2-F	4-F
43	"	"		(CH ₂) ₂ -2-CH ₃	6-CH ₃

44	"	"		5-CH3
45	"	"		4-CH3
46	"	"		4-CH3O
47	2-Cl	6-Cl		4-CH3O
48	2-Cl	4-CH3O		5-Cl
49	2-Cl	4-Cl		4-CH3O
50	2-Cl	4-CH3O		6-F
51	2-F	5-F		4-CH3O
52	2-F	4-F		4-CH3O
53	2-CH3	6-CH3		4-CH3O

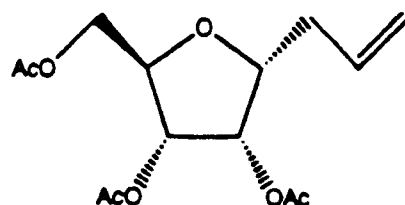


Noudatetaan esimerkin 25 menetelmää paitsi, että korvataan ekvivalentit määrät sopivia fenoleita Ar₂OH ja Ar₁OH ja M (kuten kaaviossa A yllä).

Esimerkki 57



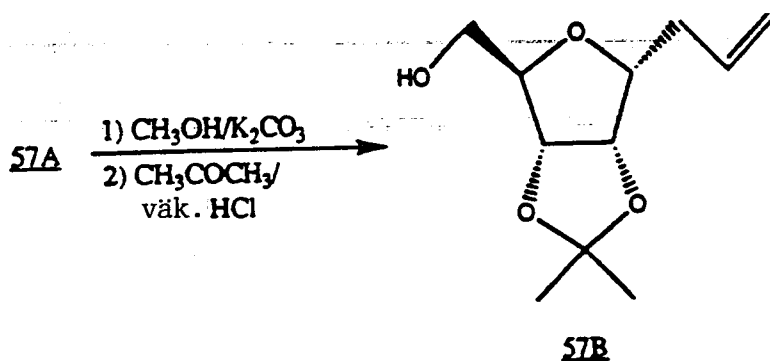
a)



57A

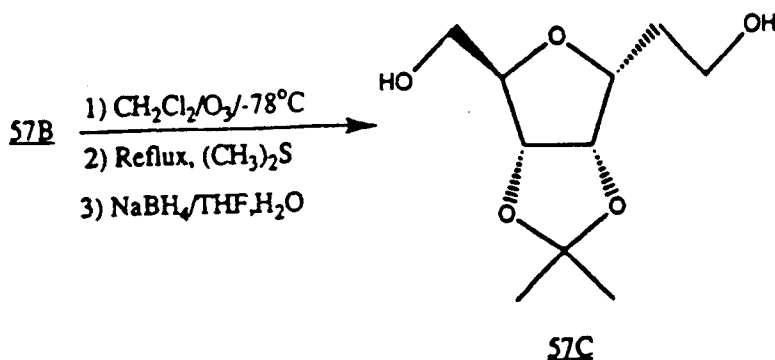
:n valmistus

a) 35,95 g (0,314 mol, 2 ekv.) allyylitrimetyylisilaania ja 38,6 ml (0,314 mol, 2 ekv.) BF₃-eteraattia lisätään liuokseen, jossa on 50 g (0,15 mol) β-D-ribofuranoositetra-asetaattia 500 ml:ssa kuivaa CH₂Cl₂:a. Näin muodostunutta reaktioseosta sekoitetaan 25°C:ssa 2 1/2 tuntia. Reaktioseokseen lisätään 0,157 mol allyylitrimetyylisilaania ja 0,153 mol BF₃-eteraattia, ja näin muodostunutta seosta sekoitetaan yön yli. Yhtään lähtöainetta ei havaittu TLC:lla. Liuottimet poistetaan alipaineessa ja jäännös saatetaan preparatoriseen pylväskromatografiaan silikageelipylväässä käyttäen ETOAC/heksaania eluenttina, jolloin allyylitriasetaattia muodostui.

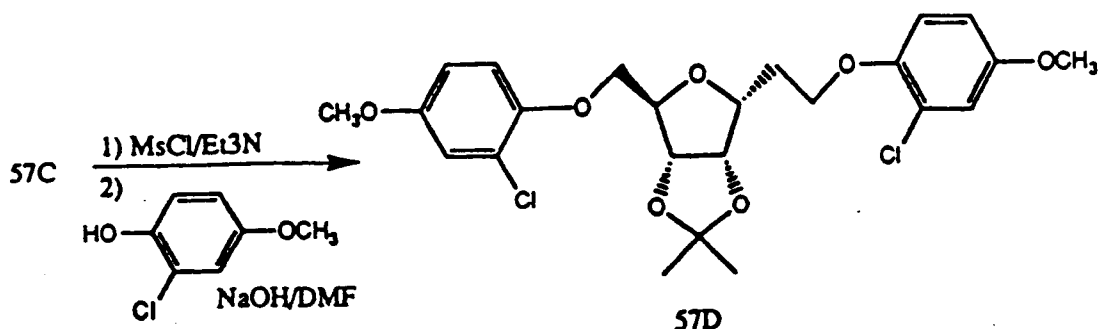


b) 68,33 g (0,4945 mol, 3,0 ekv.) jauhattua kaliumkarbonaattia lisätään liuokseen, jossa on 49,5 g (0,1648 mol) vaiheen a) allyylitriasetaalia 500 ml:ssa metanolia. Näin muodostunutta seosta sekoitetaan 25°C:ssa kaksi tuntia. Reaktioseos suodetaan ylimäärän kaliumakarbonaatin poistamiseksi ja liuottimet poistetaan suodoksesta, jolloin saadaan vaahtoavaa massaa. Vaahtoava massa liuotetaan 20 ml:aan väk. HCl:a ja 80 ml:aan asetonia yli 10 minuutin jakson ajan. Näin muodostunut liuos laimennetaan additiivisella asetonilla ja näin muodostunutta seosta sekoitetaan kaksi tuntia. Siihen lisätään kolme ekvivalenttia kaliumkarbonaattia ja näin muodostunutta seosta sekoitetaan yön yli. Ylimäärä kaliumkarbonaattia poistetaan suodattamalla ja ylimäärä asetonia haihdutetaan. Siihen lisätään CH₂Cl₂:a ja orgaaninen kerros pestään vedellä. Raaka reaktio-

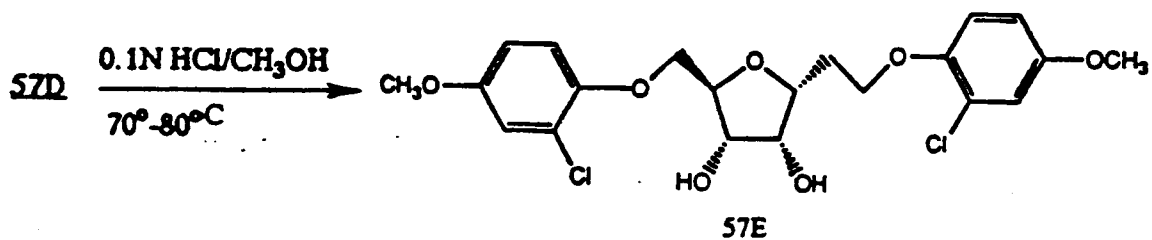
seos puhdistetaan silikageelillä pylväskromatografisesti, jolloin saadaan 3,5 g vähemmän polaarista cis-allyylialkoholi-asetonidia ja 28,5 g polaarisempaa trans-allyylialkoholi-asetonidia.



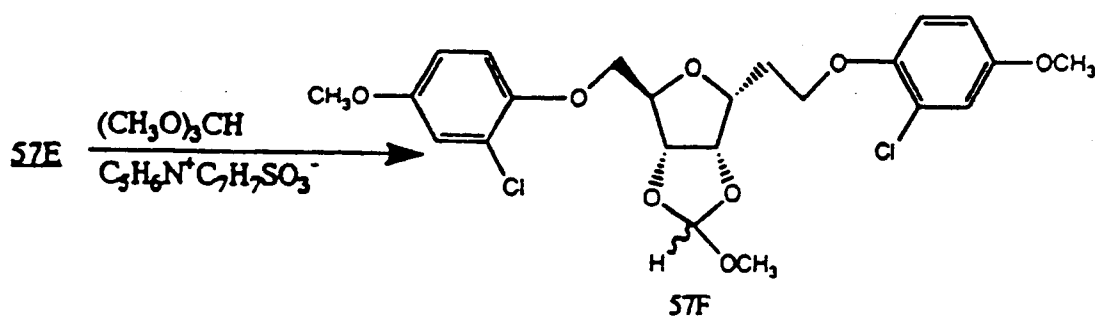
c) Liuokseen, jossa on 1 g (4,67 mmol) vaiheen b) trans-allyylialkoholiasetonidia 25 ml:ssa CH_2Cl_2 :a 78°C :ssa (nestemäinen typpihaude) kuplitetaan otsonia kunnes liuos on vaalean sininen. Puhdistetaan nopeasti N_2 -kaasulla. Siihen lisätään 5 ml dimetyylisulfidia ja näin muodostunutta seosta kuumentaan refluoksointilämpötilassa kolme tuntia. Liuottimet poistetaan alipaineessa ja näin muodostunut jäännös liuotetaan 10 ml:aan THF:a ja 3 ml:aan vettä. Siihen lisätään 176 mg (4,667 mmol) NaBH_4 :a. Annetaan sekoittua kaksi tuntia. THF poistetaan alipaineessa. Näin muodostuneeseen jäännökseen lisätään 20 ml vettä ja vesikerros kyllästetään natriumkloridilla. Vesikerros uutetaan viidellä 10 ml:n annoksella ETOAc :a. Orgaaninen kerros kuivataan natriumsulfaatilla. Liuotin poistetaan alipaineessa, jolloin saadaan 710 mg tuotetta, joka kiteytyy seisoessaan yön yli. 200 MHz:n NMR-spketri on yhtenevät ehdotetun rakenteen kanssa.



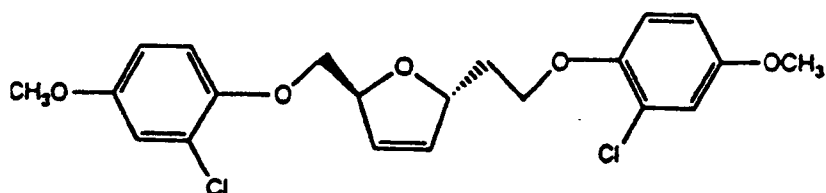
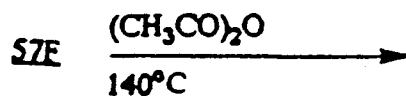
d) Liuokseen, jossa on 700 mg (3,207 mmol) vaiheen c) tuotetta 15 ml:ssa kuivaa CH₂Cl₂:a ja 1,16 ml (8,334 mmol) trietyyliamiinia, jäädytetty 0°C:ssa, lisätään tipottain 595 µl (7,696 mmol) (2,4 ekv.) CH₃SO₂Cl:a 2 ml:ssa kuivaa CH₂Cl₂:a. Näin muodostunutta reaktioseosta sekoitetaan kolme tuntia kunnes lämpötila hitaasti kohosi 25°C:een. Siihen lisätään 25 ml CH₂Cl₂:a ja orgaaninen kerros pestään vedellä ja sen jälkeen kyllästetyllä suolaliuoksella. Orgaaninen kerros kuivataan Na₂SO₄:lla ja liuotin poistetaan jäännöksen muodostamiseksi. Näin muodostuneeseen jäännökseen lisätään 10 ml kuivaa DMSO:a. Näin muodostuneeseen liuokseen lisätään 2,3 g (0,01282 mol) natrium-2-kloori-4-metoksifenoksidia ja näin muodostunutta reaktioseosta sekoitetaan 48 tuntia. Lisätään CH₂Cl₂:a, orgaaninen kerros pestään vedellä ja 10 % NaOH:lla vedessä, kyllästetyllä suolaliuoksella ja kuivataan Na₂SO₄:lla. Liuotin poistetaan alipaineessa jäännöksen muodostamiseksi. Jäännös puhdistetaan silikageelillä pylväskromatografisesti eluoiden 50 % CH₂Cl₂-heksaanilla - 100 % CH₂Cl₂:lla. Saadun tuotteen 200 MHz:n NMR-spektri on yhtenevä ehdotetun rakenteen kanssa.



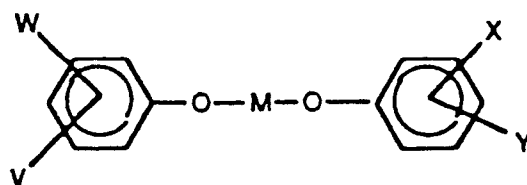
e) Seosta, jossa on 385 mg (0,7715 mmol) vaiheen d) tuotetta 40 ml:ssa 0,1N HCl:a kuumennetaan 70–80°C:ssa 1 1/2 tuntia ja näin muodostuneen reaktioseoksen sekoitusta jatketaan yön yli kunnes reaktio jäähtyy ympäristön lämpötilaan. Lähtöaines peittää edelleen pullon pohjan. 20 ml CH₃OH:a lisätään. Reaktioseosta kuumennetaan 70–80°C:ssa 3 1/2 tuntia ja liuos muodostuu. Jäähdytetään huoneenlämpötilaan, CH₃OH poistetaan ja pH säädetään arvoon 12 NaOH:lla ja kyllästetään NaCl:lla. Vesi-faasi uutetaan kolmella annoksella etyyliasetaattia. Yhdistetyt uutteet kuivataan Na₂SO₄:lla ja liuotin poistetaan alipaineessa, jolloin saadaan 345 mg diolia, 200 MHz:n NMR ja massaspektri olivat yhtenevät ehdotetun rakenteen kanssa.



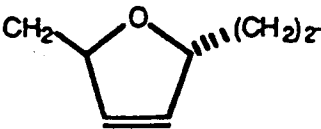
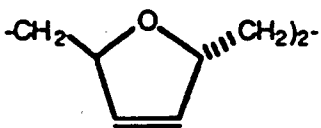
f) Liuokseen, jossa on 215 mg (0,4684 mmol) vaiheen e) tuotetta 5 ml:ssa kuivaa CH₂Cl₂:a lisätään 307 µl (298 mg, 6 ekv.) HC(OCH₃)₃:a ja 58,8 mg (0,2342 mmol, 0,5 ekv.) pyridinium-p-tolueenisulfonaattia ja näin muodostunutta reaktioseosta sekoitetaan yön yli ympäristön lämpötilassa (25°C). Reaktioseos pestään aq NaHCO₃:lla, vedellä, kyllästetyllä suolaliuoksella ja orgaaninen kerros kuivataan Na₂SO₄:lla. Seos puhdistetaan sili-kageelillä kromatografisesti eluoiden 10 % EtOAc/heksaanilla – 40 % EtOAc/heksaanilla, jolloin saadaan 160 mg haluttua yhdistettä (68 % saanto). 200 MHz:n NMR-spektri on yhtenevä ehdotetun rakenteen kanssa.



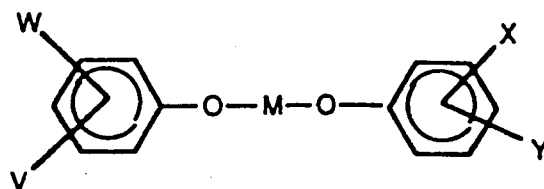
g) Liuosta, jossa on 156 mg vaiheen f) tuotetta 10 ml:ssa etikkahappoanhydridiä kuumennetaan lämpötilassa 140°C yön yli. TLC:lla ei löydetty yhtään lähtöainetta. Liuotin poistetaan alipaineessa. Näin muodostuneeseen jäännökseen lisätään CH_2Cl_2 :a ja orgaanista kerrosta sekoitetaan NaHCO_3 :n kanssa kaksi tuntia. Orgaaninen kerros erotetaan ja kuivataan Na_2SO_4 :lla. Liuotin poistetaan ja jäännös puhdistetaan silika-geelillääpylväässä eluoiden 75 % CH_2Cl_2 /heksaanilla, jolloin saadaan 40 mg haluttua tuotetta. 200 MHz:n NMR ja massaspektri ovat yhtenevät ehdotetun rakenteen kanssa.

Esimerkit 58-100

Esimerkki	W	V	M	X	Y
58	2-Cl	4-CH ₃ O-		2-Cl	6-Cl
59	"	"	"	2-Cl	5-Cl
60	"	"	"	2-Cl	4-Cl
61	"	"	"	2-F	6-F
62	"	"	"	2-CH ₃	4-CH ₃
63	"	"		2-Cl	6-Cl
64	"	"	"	2-Cl	5-Cl
65	"	"	"	2-F	4-F
66	"	"	"	2-CH ₃	5-CH ₃
67	"	"		2-Cl	6-Cl
68	"	"	"	2-Cl	5-Cl
69	"	"	"	2-F	4-F
70	"	"	"	2-Cl	4-CH ₃ O
71	2-Cl	5-Cl	"	2-Cl	"
72	2-Cl	6-Cl	"	"	"
73	2-F	4-F	"	"	"
74	2-Cl	6-Cl		"	"
75	2-Cl	5-Cl	"	"	"
76	2-Cl	4-Cl	"	"	"
77	2-Cl	4-CH ₃ O	"	"	"
78	"	"	"	2-Cl	5-Cl

79	"	"	"	2-F	4-F
80	"	"	"	2-F	6-F
81	2-Cl	4-CH ₃ O		2-Cl	6-Cl
82	"	"	"	2-Cl	5-Cl
83	"	"	"	2-Cl	5-Cl
84	"	"	"	2-Cl	4-CH ₃ O
85	2-Cl	6-Cl	"	"	"
86	2-Cl	5-Cl	"	"	"
87	2-F	4-F	"	2-Cl	4-CH ₃ O
88	2-Cl	6-Cl		"	"
89	2-Cl	5-Cl	"	"	"
90	2-Cl	5-Cl	"	"	"
91	2-F	6-F	"	"	"
92	2-F	5-F	"	"	"
93	2-Cl	4-CH ₃ O	"	"	"
94	2-Cl	6-Cl	"	2-Cl	4-CH ₃ O
95	2-Cl	5-Cl	"	"	"
96	2-F	4-F	"	"	"
97	2-CH ₃	6-CH ₃	"	"	"
98	2-CH ₃	5-CH ₃	"	"	"
99	2-F	5-F	"	"	"
100	2-F	6-F	"	"	"

Noudatetaan reaktiokaavion A ja esimerkkien 15 ja 27 menetelmiä paitsi, että esimerkkien 15 ja 57 diolit ja fenolit korvataan vastaavasti ekvivalenteilla määrillä HO-M-OH:a.

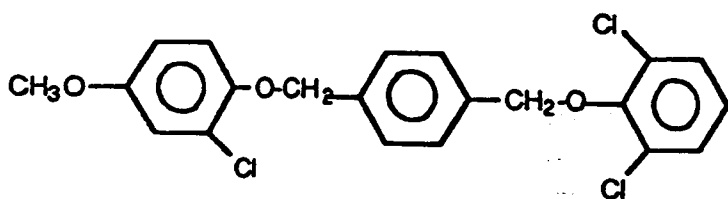
Esimerkit 101-120

101	2-Cl	4-CH ₃ O		2-Cl	6-Cl
102	"	"	"	2-Cl	5-Cl
103	"	"	"	2-Cl	5-Cl
104	"	"	"	2-Cl	4-CH ₃ O
105	2-Cl	6-Cl	"	"	"
106	2-Cl	5-Cl	"	"	"
107	2-F	4-F	"	2-Cl	4-CH ₃ O
108	2-Cl	6-Cl		"	"
109	2-Cl	5-Cl	"	"	"
110	2-Cl	5-Cl	"	"	"
111	2-F	6-F	"	"	"
112	2-F	5-F	"	"	"
113	2-Cl	4-CH ₃ O	"	"	"
114	2-Cl	6-Cl	"	2-Cl	4-CH ₃ O
115	2-Cl	5-Cl	"	"	"
116	2-F	4-F	"	"	"
117	2-CH ₃	6-CH ₃	"	"	"
118	2-CH ₃	5-CH ₃	"	"	"
119	2-F	5-F	"	"	"
120	2-F	6-F	"	"	"

Noudatetaan esimerkkien 81 - 100 menetelmää paitsi, että esimerkkien 81 - 100 dihydropyraani-diolit korvataan vastaavasti ekvivalenteilla määrillä HO-M-OH:a, joka on hydrattu H_2/Pd :lla, jolloin saadaan kyllästettyä tetrahydrofuraania.

Samalla tavoin voidaan esimerkeissä 58 - 62 ja 67 - 73 lähtöyhdisteinä käytettyjä 2,5-furaani-dioleja hydrata, jolloin saadaan isomeerisia 2,5-tetrahydrofuraani-dioleja, jotka voidaan erottaa puhtaiksi yhdisteiksi ja sitten käyttää keksinnön piiriin kuuluvien lisäyhdisteiden valmistamiseksi.

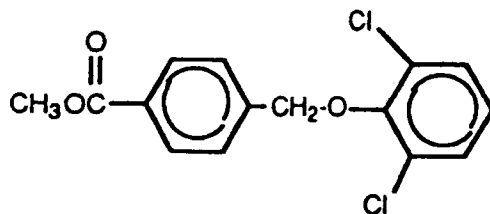
Esimerkki 121



a) Metyyli-4-kloorimetyyllibentsoaatin valmistus

Liuokseen, jossa on 100 g (0,60175 mol) metyyli-4-hydroksimetyyllibentsoaattia 600 ml:ssa kuivaa CH_2Cl_2 :a lisätään 109 ml (79,1 g) TEA:a, ja näin muodostunut reaktioseos jäähdytetään $0^{\circ}C$:een. Kahden tunnin jakson ajan lisätään tipottain 55,8 ml (0,722 mol, 1,2 ekv.) metaanisulfonyylikloridia 150 ml:ssa kuivaa CH_2Cl_2 :a. Näin muodostuneen sekoitetun reaktioseoksen annetaan lämmetä hitaasti huoneenlämpötilaan 48 tunnin jakson ajan. TLC osoitti, ettei yhtään lähtöainetta jäänyt jäljelle. Vettä lisätään, kerrokset erotetaan ja orgaaninen kerros pestään peräkkäin vedellä, kyllästetyllä $NaHCO_3$:lla ja kyllästetyllä suolaliuoksella. Orgaaninen kerros kuivataan Na_2SO_4 :lla. Orgaaninen liuotin poistetaan alipaineessa, jolloin saadaan 98,45 g (88,6 % teoreettisesta) otsikkoyhdistettä kiteisenä kiinteänä aineena.

b)

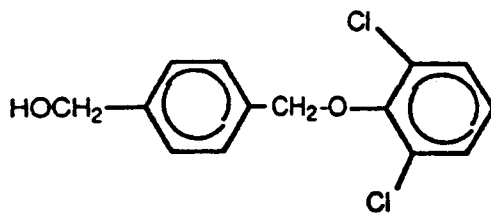


:n valmistus

Seosta, jossa on 100 g (0,61324 mol) 2,6-dikloorifenolia, 24,5 g (0,6134 mol) NaOH:a ja 50 ml vedetöntä etanolia sekoitetaan 25°C:ssa yhden tunnin ajan. Etanoli poistetaan alipaineessa, jolloin saadaan 114 g vaaleahkoa kiinteää natrium-2,6-dikloorifenoksidia.

Seosta, jossa on 100 g vaiheessa a) valmistettua tuotetta 500 ml:ssa kuivaa DMF:a ja 81,1 g (0,54168 mol) NaI:a ja 150 g (0,8108 mol, 1,5 ekv.) natrium-2,6-dikloorifenoksidia sekoitetaan huoneenlämpötilassa yön yli. Näin muodostuneeseen reaktioseokseen lisätään vettä, jolloin saadaan saostunutta kiinteää ainetta. Lisätään CH₂Cl₂:a saostuneen kiinteän aineen liuottamiseksi. CH₂Cl₂-kerrokset pestään peräkkäin neljällä tilavuudella 5 % NaOH:n vesiliuosta, vedellä ja kyllästetyllä suolaliuoksella. Orgaaninen kerros erotetaan ja kuivataan Na₂SO₄:lla. Liuotin poistetaan alipaineessa, jolloin saadaan 164,5 g (97,6 % teoreettisesta) otsikkoyhdistettä. 200 MHz:n NMR-spektri on yhtenevä ehdotetun esterirakenteen kanssa.

c)



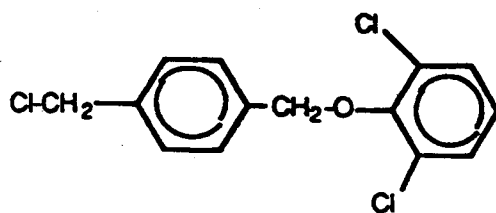
:n valmistus

Jäähdytettyyn liuokseen, jossa on 5 g (0,016 mol) vaiheen b) esterä 30 ml:ssa juuri tislattua THF:a, lisätään annoksittain 0,96 ml (0,0253 mol) LiAlH_4 :a sekoittaen. Seurataan lähtöaineen häviämistä TLC:lla. Reaktioseos jäähdytetään ja siihen lisätään tipottain 1 ml vettä, 1 ml 15 % vesipitoista NaOH :a ja 3 ml H_2O :a, jolloin saadaan rakeinen sakka. Lisätään 2 g vedetöntä Na_2SO_4 :a ja näin muodostunutta seosta sekoitetaan 25 minuuttia. Saostuma poistetaan suodattamalla ja THF poistetaan alipaineessa, jolloin saadaan 3,9 g (86,6 % teoreettisesta) otsikkoyhdistettä. 200 MHz:n NMR-spektri on yhtenevä ehdotetun alkolirakenteen kanssa.

d) 2-Kloori-4-metoksifenolin valmistus

Liuokseen, jossa on 250 g 4-metoksifenolia 600 ml:ssa CHCl_3 :a lisätään tipottain yli kolmen tunnin jakson ajan 190 ml SO_2Cl_2 :a 200 ml:ssa CHCl_3 :a. Näin muodostunutta reaktioseosta sekoitetaan 25°C :ssa 18 tuntia. Reaktioseos ei sisältänyt yhtään lähtöainetta TLC:n mukaan. Liuotin poistetaan ja SO_2Cl_2 poistetaan alipaineessa ja näin muodostunut tuote tislataan alipaineessa, jolloin saadaan 210 g otsikkoyhdistettä. 200 MHz:n NMR oli yhtenevä ehdotetun rakenteen kanssa.

e)

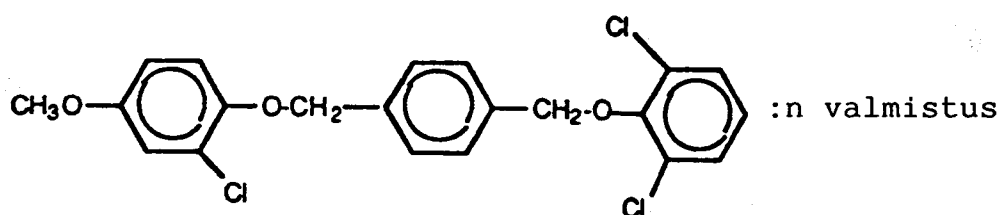


:n valmistus

Liuokseen, jossa on 131 g (0,4626 mol) vaiheen c) tuotetta 800 ml:ssa CH_2Cl_2 :a ja 83,8 ml (0,60138 mol) TEA:a lisätään 0°C :ssa tipottain yli yhden tunnin jakson ajan 42,96 ml (0,555 mol, 1,2 ekv.) metaanisulfonyylikloridia 150 ml:ssa

kuivaa CH_2Cl_2 :a. Sekoitetun liuoksen annetaan lämmetä hitaasti 25°C :een yli 48 tunnin jakson ajan. Vettä lisätään ja erotettu orgaaninen kerros pestään vedellä, 10 % vesipitoisella NaOH :lla, kyllästetyllä suolaliuoksella, ja orgaaninen kerros kuivataan Na_2SO_4 :lla. Liuotin poistetaan alipaineessa, jolloin saadaan 127,5 g (91,4 % teoreettisesta) otsikkoyhdistettä. 200 MHz:n NMR-spektri on yhtenevä ehdotetun rakenteen kanssa.

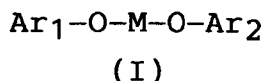
f)



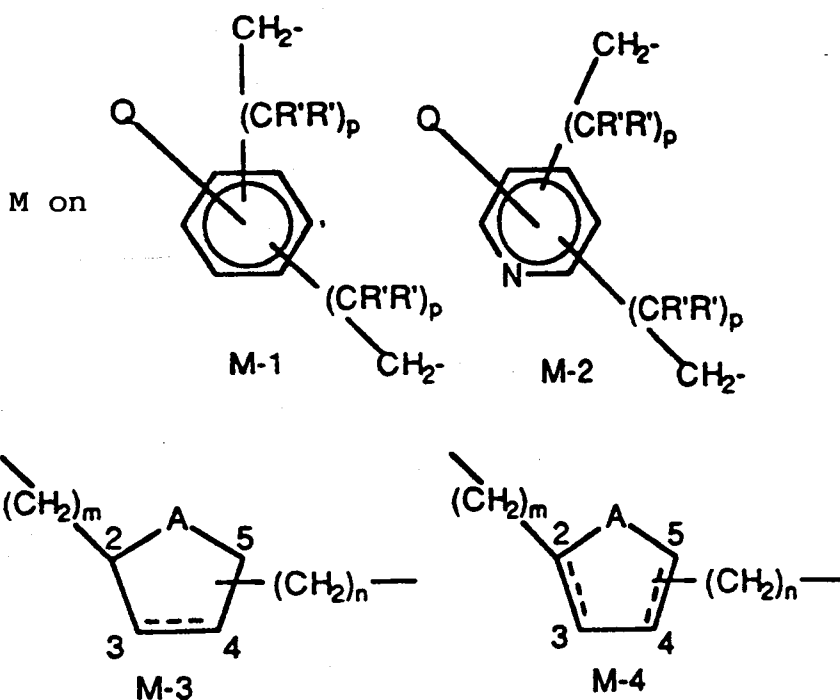
Seosta, jossa on 95,66 g (0,3171 mol) vaiheen e) tuotetta, 400 ml kuivaa DMF:a, 60,33 g (0,3805, 1,2 ekv.) vaiheen d) 2-kloori-4-metoksifenolia ja 15,85 (0,3963 mol, 1,25 ekv.) murskattuja NaOH -pellettejä sekoitetaan ympäristön lämpötilassa yön yli. Näin muodostuneessa reaktioseoksessa ei havaittu TLC:lla yhtään lähtöainetta. EtOAc :a lisätään ja näin muodostunut kerros pestään peräkkäin viidellä tilavuudella vettä, kyllästetyllä suolaliuoksella, ja erotettu orgaaninen kerros kuivataan Na_2SO_4 :lla. Liuottimet poistetaan alipaineessa, jolloin saadaan 130 g raakatuotetta. Raakatuote puhdistetaan uudelleenkiteyttämällä vedettömästä etanolista, jolloin saadaan 112 g otsikkoyhdistettä. 200 MHz:n NMR ja massasektri ovat yhtenevät ehditetun tuotteen rakenteen kanssa.

Patenttivaatimukset

1. Kaavan (I) mukainen yhdiste



jossa Ar_1 ja Ar_2 ovat toisistaan riippumatta substituoitu fenyyli tai substituoitu pyridyyli, jolloin substituentit mainitussa fenyyliissä tai pyridyyliissä ovat muista riippumatta yksi, kaksi tai kolme ryhmää C_{1-10} -alkyyli, C_{1-10} -perhalogeeni-alkyyli, C_{1-10} -alkoksi, halogeeni, karbamyyli, di- C_{1-10} -alkyylikarbamyyli- C_{1-10} -alkoksikarbonyyli, oksatsolinyyli ja/tai C_{1-10} -alkyyli, joka on substituoitu C_{1-10} -alkyyllillä, hydroksilla tai C_{1-10} -alkoksikarbonyyllillä;



C_{4-8} -alkyleeni, C_{4-8} -alkenyleeni tai C_{4-8} -alkynyleeni;

O on happi;

R' on C₁₋₃-alkyyli tai H;

A on happi tai rikki;

Q on vety, halogeeni, nitro, C₁₋₆-alkyyli, C₁₋₆-perhalogeenialkyyli, C₁₋₆-alkyyllitio tai C₁₋₆-alkyyylisulfonyyli;

katkoviivat M-3:ssa ja M-4:ssä hiilten 2 ja 3, 3 ja 4, ja 4 ja 5 välissä merkitsevät, että sidokset hiilten 2 ja 3, 3 ja 4, ja 4 ja 5 välissä voivat kukin olla yksinkertaisia tai kaksois-sidoksia;

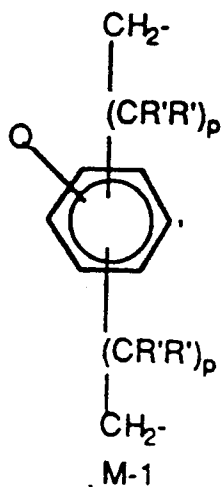
n = 1 tai 2;

m = 1 tai 2;

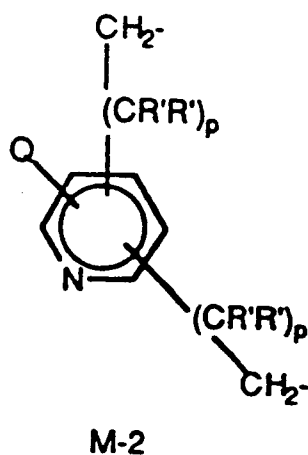
p = 0 tai 1; ja

tai sen farmaseuttisesti hyväksyttäviä suoloja.

2. Patenttivaatimuksen 1 mukainen yhdiste, jossa M on M-1, ts.



3. Patenttivaatimuksen 1 mukainen yhdiste, jossa M on M-2, ts.

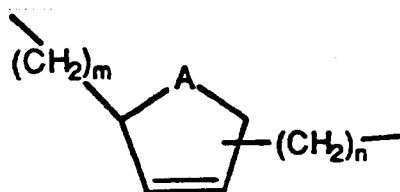


4. Patenttivaatimuksen 1 mukainen yhdiste, jossa M on C₄-8-alkyleeni.

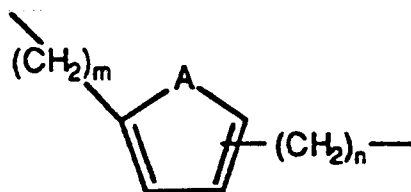
5. Patenttivaatimuksen 1 mukainen yhdiste, jossa M on C₄-8-alkenyleeni.

6. Patenttivaatimuksen 1 mukainen yhdiste, jossa M on C₄-8-alkynyleeni.

7. Patenttivaatimuksen 1 mukainen yhdiste, jossa M on



8. Patenttivaatimuksen 1 mukainen yhdiste, jossa M on



9. Patenttivaatimuksen 1 mukainen yhdiste, jossa $Ar_1 = Ar_2$.

10. Minkä hyvänsä edeltävistä patenttivaatimuksista mukainen yhdiste, t u n n e t t u siitä, että Ar_1 :ssä ja Ar_2 :ssa olevat substituentit ovat toisistaan riippumatta 2,4,2,5- tai 2,6-di-halogeeni- ja 4- C_{1-6} -alkoksi.

11. Minkä hyvänsä edeltävistä patenttivaatimuksista mukainen yhdiste, t u n n e t t u siitä, että Ar_1 ja Ar_2 ovat kumpikin 4- C_{1-6} -alkoksi-2-halogeenifenyyli.

12. Virusinfektioiden käsittelyyn tarkoitettu farmaseuttinen koostumus, t u n n e t t u siitä, että se sisältää tehokkaan määrän minkä hyvänsä patenttivaatimuksista 1 - 11 ja 16 - 18 mukaista yhdistettä ja farmaseuttisesti hyväksyttävää väliainetta.

13. Patenttivaatimuksen 12 mukainen farmaseuttinen koostumus, t u n n e t t u siitä, että se soveltuu oraaliseen antoon.

14. Patenttivaatimusten 1 - 11 tai 16 - 18 kaavan I tai II mukaisen yhdisteen käyttö valmistettaessa lääkettä hoitamaan tai estämään ennalta picornavirusinfektiota sellaista hoitoa tai ennaltaestoa tarvitsevilla nisäkkäällä.

15. Menetelmä minkä hyvänsä edeltävistä patenttivaatimuksista mukaisen yhdisteen valmistamiseksi, t u n n e t t u siitä, että se käsittää vaiheet, joissa

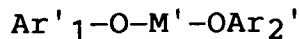
A. (a) Kaavan Ar_1OH mukaista yhdistettä saatetaan reagoimaan Lg-M-LG:n kanssa alkalimetallihydroksidin läsnä ollessa yhdisteen Ar_1OM-LG muodostamiseksi.

(b) Vaiheen (a) tuote saatetaan reagoimaan Ar_2OH :n kanssa alkalimetallihydroksidin läsnä ollessa, jolloin saadaan patenttivaatimuksen 1 kaavan (I) mukainen yhdiste, jossa Ar_1 , Ar_2 ja M ja O ovat patenttivaatimuksessa 1 määritellyt ja LG on poistuva ryhmä.

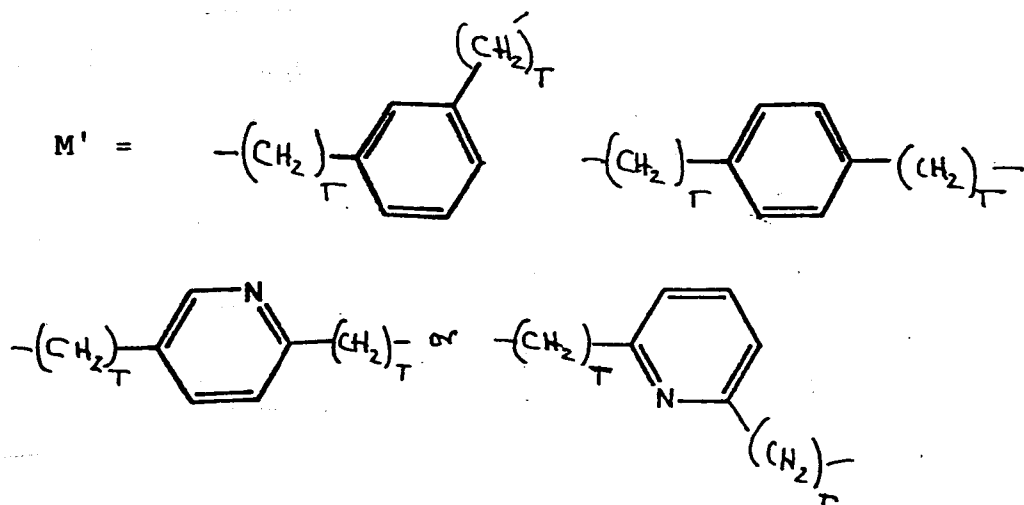
tai

- B. Saatetaan yksi ekvivalentti LG-M-LG :tä reagoimaan kahden ekvivalentin kanssa Ar_1OH :ta alkalimetallihydroksidin läsnä ollessa, jolloin saadaan patenttivaatimuksen 1 kaavan (I) mukaisia yhdisteitä, jossa Ar_1 , Ar_2 , M ja O ovat patenttivaatimuksessa 1 määritellyt ja LG on poistuva ryhmä.

16. Kaavan (II) mukainen yhdiste



jossa Ar'_1 ja Ar'_2 ovat toisistaan riippumatta fenyyli, joka on substituoitu 2,6-dihalogeenilla; 2,4-dihalogeenilla; 2,6-di- C_{1-10} -alkyyllillä; 2,4-di- C_{1-10} -alkyyllillä tai 2-halogeeni-4- C_{1-10} -alkyyllillä

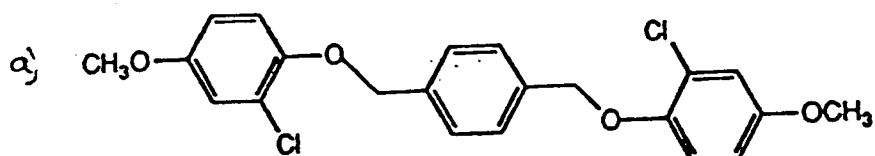


T on 1 tai 2; ja

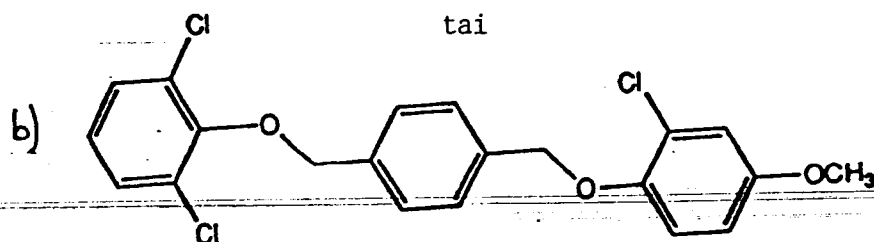
O on happi

tai sen farmaseuttisesti hyväksyttävä suola.

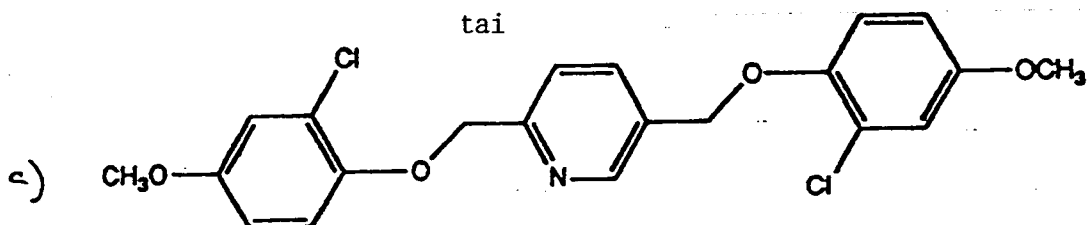
17. Patenttivaatimuksen 16 kaavan II mukainen yhdiste, t u n -
n e t t u siitä, että se on



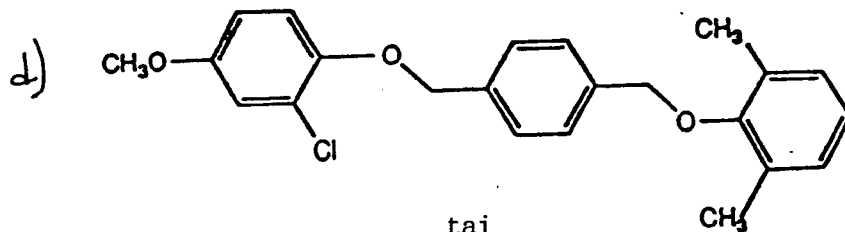
tai



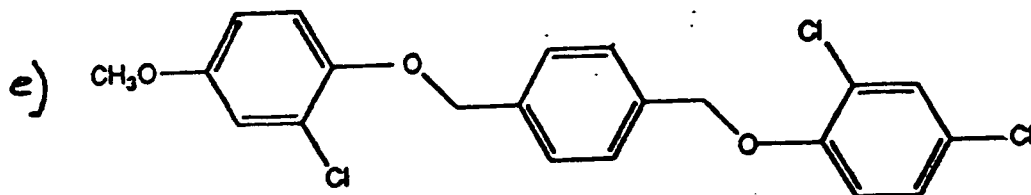
tai



tai



tai



18. Patenttivaatimuksen 16 kaavan II mukainen yhdiste, t u n -
n e t t u siitä, että se on

