

(19)



SUOMI - FINLAND

(FI)

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

(10) **FI 932028 A7**

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

(21) Patentihakemus - Patentansökan - Patent application 932028

(51) Kansainvälinen patenttiluokitus - Internationell patentklassifikation -
International patent classification
C07F 9/30
C07F 9/653

(22) Tekemispäivä - Ingivningsdag - Filing date 05.05.1993

(23) Saapumispäivä - Ankomstdag - Reception date 05.05.1993

(41) Tullut julkiseksi - Blivit offentlig - Available to the public 09.11.1993

(43) Julkaisupäivä - Publiceringsdag - Publication date 13.06.2019

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

08.05.1992 CH 1480/92

(71) Hakija - Sökande - Applicant

1 •Novartis AG, Schwarzwaldallee 215, 4058 BASEL, SVEITSI, (CH)

(72) Keksijä - Uppfinnare - Inventor

1 •Mickel, Stuart John, Switzerland, SVEITSI, (CH)

2 •Fröstl, Wolfgang, Switzerland, SVEITSI, (CH)

3 •Furet, Pascal, France, RANSKA, (FR)

(74) Asiamies - Ombud - Agent

Oy Jalo Ant-Wuorinen Ab, Iso Roobertinkatu 4 - 6 A, 00120 Helsinki

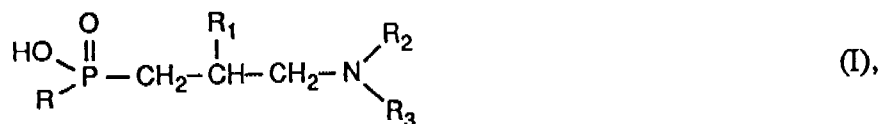
(54) Keksinnön nimitys - Uppfinningens benämning - Title of the invention

Menetelmä uusien N-aralkyyli- ja N-heteroaralkyylaminoalkaanifosfinihappojen valmistamiseksi

Förfarande för framställning av nya N-aralkyl- och N-heteroaralkylaminoalkanfosfinsyror

Menetelmä uusien N-aralkyyli- ja N-heteroaralkyyliaminoalkaanifosfiinihappojen valmistamiseksi

5 Keksintö koskee menetelmää uusien kaavan I



10

mukaisten N-aralkyyli- ja N-heteroaralkyyliaminoalkaanifosfiinihappojen ja niiden suolojen valmistamiseksi, jossa kaavassa R merkitsee alifaattista, sykloalifaattista, sykloalifaattis-alifaattista, aralifaattista tai heteroaryylialifaattista tähdettä, jossa on vähintään 2 C-atomia, R₁ merkitsee vetyä tai hydroksia, R₂ merkitsee suoraan tai väliryhmän (spacer) kautta sitoutuneella, mahdollisesti funktionaalisesti muunnetulla karboksilla substituotua aralifaattista tai heteroaryylialifaattista tähdettä ja R₃ merkitsee vetyä, alempialkyyliä tai ryhmää R₂.

Alifaattista tähteitä R ovat esimerkiksi alempialkyyli, jossa on vähintään 2 C-atomia, alempialkenyyli, alempialkynyyli, oksoalempialkyyli, hydroksi- tai dihydroksialem-pialkyyli, hydroksialem-pialkenyyli, mono-, di- tai polyhalogeenialem-pialkyyli, mono-, di- tai polyhalogeenialem-pialkenyyli, mono-, di- tai polyhalogeeni(hydroksi)alem-pialkyyli, mono-, di- tai polyhalogeeni(hydroksi)alem-pialkenyyli, alempialkoksialem-pialkyyli, dialem-pialkoksialem-pialkyyli, alempialkoksi(hydroksi)alem-pialkyyli, alempialkoksi(halogeeni)alem-pialkyyli, alempialkyyli-tio-alem-pialkyyli tai dialem-pialkyyli-tioalem-pialkyyli.

Sykloalifaattisia tähteitä R ovat esimerkiksi sykloalkyyli, hydroksisykloalkyyli, oksa-, dioksa-, tia- tai ditia-sykloalkyyli.

Sykloalifaattis-alifaattisia tähteitä R ovat esimerkiksi sykloalkyylialempialkyyli, sykloalkenyylialempialkyyli, sykloalkyyli(hydroksi)alempialkyyli tai (alempialkyyli-tio)sykloalkyyli(hydroksi)alempialkyyli.

5

Aralifaattisia tähteitä R ovat esimerkiksi substituoimaton tai alempialkyyllillä, alempialkoksilla, hydroksilla, halogeenilla ja/tai trifluorimetyyllillä mono-, di- tai trisubstituoitu fenyylialempialkyyli, etenkin esitetyllä tavalla substituoitu α -fenyyli- tai substituoimaton α, α -difenyyli- tai α -naftyylialempialkyyli.

10

Heteroaryylialifaattisia tähteitä R ovat esimerkiksi mahdollisesti halogeenilla substituoitu, etenkin mono- tai disubstituoitu tienyyli-, furyyli- tai pyridyylialempialkyyli, etenkin substituoimaton α -tienyyli-, α -furyyli- tai α -pyridyylialempialkyyli.

15

Suoraan tai väliryhmän kautta sitoutuneella, mahdollisesti funktionaalisesti muunnetulla karboksilla substituoituja aralifaattisia tai heteroaryylialifaattisia tähteitä R₂ ovat esimerkiksi fenyyli-, tienyyli-, furyyli- tai pyridyylialempialkyyliähteet, jotka on substituoitu yhden tai kaksi kertaa suoraan tai väliryhmän kautta sitoutuneella karboksilla, esteröidyllä karboksilla, amidoidulla karboksilla, syanolla tai heteroaromaattiseen rengasjärjestelmään liitettyllä karboksilla tai syanolla ja mahdollisesti lisäksi jollain toisella elektronegatiivisella ryhmällä. Tässä yhteydessä väliryhmillä tarkoitetaan esimerkiksi alempialkyl(id)eeniryhmiä, esteröidyllä karboksilla tarkoitetaan esimerkiksi alempialkoksikarbonyyliä, amidoidulla karboksilla esimerkiksi karbamoyyliä, N-mono- tai N,N-dialempialkyylikarbamoyyliä, heteroaromaattiseen rengasjärjestelmään liitettyllä karboksilla tai syanolla esimerkiksi viisijäsenisiä atsoksa-, diatsoksa-, triatsa- tai tetratsaheteroaryylitähteitä ja elektronegatiivisilla

20

25

30

35

ryhmillä esimerkiksi alempialkoksia, polyfluorialempialkoksia, halogeenia tai polyfluorialempialkyyliä.

- Viisijäsenisinä atsoksa-, diatsoksa-, triatsa- tai tetratsaheteroaryylitähteinä tulevat tällöin kysymykseen esimerkiksi substituoimaton tai alempialkyyllillä, alempialkoksilla, alempialkoksikarbonyyllillä, syanolla, hydroksilla, aminolla tai halogeenilla substituoitu oksatsolyyli, esim. 5-R₁-oksatsol-2-yyli, isoksatsolyyli, esim. 3-R₁-isoksatsol-5-yyli, oksadiatsolyyli, esim. 3-R₁-1,2,4-oksadiatsol-5-yyli, 5-R₁-1,2,4-oksadiatsol-3-yyli tai 5-R₁-1,3,4-oksadiatsol-3-yyli, triatsolyyli, esim. 5-R₁-1,2,4-triatsol-3-yyli tai 3-R₁-1,2,4-triatsol-5-yyli tai tetratsolyyli, esim. tetratsol-5-yyli, jolloin R₁ merkitsee vetyä tai toisella sijalla alempialkyyliä, alempialkoksia, alempialkoksikarbonyyliä, hydroksia, amina tai halogeenia, etenkin substituoimaton tai 3-asemassa aminolla tai halogeenilla, kuten kloorilla substituoitu 1,2,4-oksadiatsol-5-yyli.

20

Edellä ja seuraavassa alemmilla tähteillä ja yhdisteillä tarkoitetaan esimerkiksi sellaisia, jotka sisältävät korkeintaan 7, etenkin korkeintaan 4 hiiliatomia (C-atomia).

- 25 Alempialkyyli R on esimerkiksi C₂-C₇-alkyyli, etenkin C₃-C₅-alkyyli, kuten propyyli, isopropyyli, butyyli, isobutyyli, sek-butyyli, tert-butyyli tai pentyyli, mutta se voi olla myös C₆-C₇-alkyyli-, kuten heksyyli- tai heptyyliryhmä.

30

- Alempialkyyli R₂ on esimerkiksi C₁-C₇-alkyyli, etenkin C₁-C₄-alkyyli, kuten metyyli, etyyli, propyyli, isopropyyli tai butyyli, mutta se voi olla myös isobutyyli, sek-butyyli, tert-butyyli tai C₅-C₇-alkyyli-, kuten pentyyli-, heksyyli- tai heptyyliryhmä.

35

Alempialkyl(id)eeni on esimerkiksi C_1 - C_4 -alkyleeni, kuten metyleeni, etyleeni, 1,3-propyleeni tai 1,4-butyleeni tai vast. C_2 - C_4 -alkylideeni, kuten etylideeni tai isopropyliideeni.

5

Alempialkenyyli on esimerkiksi C_2 - C_4 -alkenyyli, kuten viinyli, allyyli tai but-2-enyyli, mutta se voi olla myös C_5 - C_7 -alkenyyli-, kuten pentenyyli-, heksenyyli- tai heptenyyli-ryhmä.

10

Alempialkynyyli merkitsee esimerkiksi C_2 - C_7 -alkynyyliä, etenkin C_3 - C_5 -alkynyyliä, jossa on kaksoissidos korkeamassa kuin α , β -asemassa, esim. 2-propynyyliä (propargyyliä), but-3-yn-1-yyliä, but-2-yn-1-yyliä tai pent-3-yn-1-yyliä.

15

Oksoalempialkyyli sisältää oksoryhmän etenkin korkeammassa kuin α -asemassa ja se merkitsee esimerkiksi okso- C_2 - C_7 -alkyyliä, etenkin okso- C_3 - C_6 -alkyyliä, kuten 2-oksopropyyliä, 2- tai 3-oksobutyylä tai 3-oksopentyylä.

20

Fenyylialempialkyyli on esimerkiksi bentsyyli, 1-fenyylietyyli, 2-fenyyliprop-2-yyli tai toisella sijalla 2-fenyylietyyli, 2-fenyyliprop-1-yyli tai 3-fenyyliprop-1-yyli.

25

Tienyyli-, furyyli- tai pyridyylialempialkyyli on esimerkiksi tienyyli-, furyyli- tai pyridyyli-metyyli, 1-tienyyli-, 1-furyyli- tai 1-pyridyylietyyli, 2-tienyyli-, 2-furyyli- tai 2-pyridyyliprop-2-yyli tai toisella sijalla 2-tienyyli-, 2-furyyli- tai 2-pyridyylietyyli, 2-tienyyli-, 2-furyyli- tai 2-pyridyyliprop-1-yyli tai 3-tienyyli-, 3-furyyli- tai 3-pyridyyliprop-1-yyli.

30

Hydroksialempialkyyli sisältää hydroksiryhmät etenkin α - ja β -asemassa ja se merkitsee esimerkiksi vastaavaa hydroksi- C_2 - C_7 -alkyyliä, kuten 1-hydroksietyyliä, 1- tai 2-

35

hydroksipropyyliä, 2-hydroksiprop-2-yyliä, 1- tai 2-hydroksibutyliä, 1-hydroksi-isobutyliä tai 2-hydroksi-3-metyyli-butyliä.

- 5 Dihydroksialempialkyyli sisältää hydroksiryhmät etenkin α, β -asemassa ja se on esimerkiksi α, β -dihydroksi- C_3-C_7 -alkyyli, kuten 1,2-dihydroksiprop-2-yyli.

- 10 Hydroksialempialkenyyli sisältää hydroksiryhmät etenkin α - ja kaksoissidoksen etenkin korkeammassa kuin α, β -asemassa ja se merkitsee esimerkiksi vastaavaa α -hydroksi- C_3-C_5 -alkenyyliä, esim. 1-hydroksibut-2-enyyliä.

- 15 Mono-, di- tai polyhalogeenialempialkenyyli on esimerkiksi mono-, di- tai trifluori- C_2-C_5 -alkenyyli, kuten 1-fluoribut-2-enyyli.

- 20 Mono-, di- tai trihalogeeni(hydroksi)alempialkyyli sisältää hydroksiryhmän etenkin α -asemassa ja halogeeniatomit etenkin korkeammassa kuin α -asemassa ja se merkitsee esimerkiksi vastaavaa mono-, di- tai trifluori- α -hydroksi- C_2-C_7 -alkyyliä, kuten 4,4,4-trifluori-1-hydroksi-butyliä.

- 25 Mono-, di- tai polyhalogeenialempialkenyyli on esimerkiksi mono-, di- tai trifluori- C_2-C_5 -alkyyli, kuten 3,3,3-trifluoripropyli, 4,4,4-trifluoributyli, 1- tai 2-fluoributyli tai 1,1-difluoributyli.

- 30 Alempialkoksi on esimerkiksi C_1-C_7 -alkoksi, etenkin C_1-C_4 -alkoksi, kuten metoksi, etoksi, propyylioksi, isopropyylioksi tai butyylioksi, mutta se voi olla myös isobutylioksi, sek-butyylioksi, tert-butyylioksi tai C_5-C_7 -alkoksi-, kuten pentyylioksi-, heksyylioksi- tai heptyylioksi-ryhmä.

- 35 Alempialkoksikarbonyyli on esimerkiksi C_1-C_7 -alkoksikarbonyyli, etenkin C_1-C_4 -alkoksikarbonyyli, kuten metoksi-,

etoksi-, propyylioksi-, isopropyylioksi- tai butyylioksi-karbonyyli, mutta se voi olla myös isobutyylioksikarbonyyli, sek-butyylioksikarbonyyli, tert-butyylioksikarbonyyli tai C₅-C₇-alkoksikarbonyyli-, kuten pentyylioksi-,
 5 heksyylioksi- tai heptyylioksikarbonyyliryhmä.

N-mono- tai N,N-dialempialkyylikarbamoyyli on esimerkiksi N-mono- tai N,N-di-C₁-C₄-alkyylikarbamoyyli, kuten metyyli-, etyyli-, dimetyyli- tai dietylikarbamoyyli.

10

Karboksialempialkyyli on esimerkiksi karboksi-C₁-C₄-alkyyli, kuten karboksimetyyli.

Alempialkoksikarbonyylialempialkyyli on esimerkiksi C₁-C₄-alkoksikarbonyyli-C₁-C₄-alkyyli, kuten metoksi- tai etoksikarbonyylimetyyli.

15

Syanoalempialkyyli on esimerkiksi syano-C₁-C₄-alkyyli, kuten syanometyyli.

20

Karbamoyyli- tai vast. N-mono- tai N,N-dialempialkyylikarbamoyylialempialkyyli on esimerkiksi karbamoyyli-C₁-C₄-alkyyli, kuten karbamoyylimetyyli, tai N-mono- tai N,N-di-C₁-C₄-alkyylikarbamoyyli-C₁-C₄-alkyyli, kuten metyyli-,
 25 etyyli-, dimetyyli- tai dietylikarbamoyylimetyyli.

Polyfluorialempialkoksi on esimerkiksi trifluori-C₁-C₄-alkoksi, kuten trifluorimetoksi.

Polyfluorialempialkyyli on esimerkiksi trifluori-C₁-C₄-alkyyli, kuten trifluorimetyyli tai pentafluorietyyli.

30

Mono-, di- tai trihalogeeni(hydroksi)alempialkenyyli sisältää hydroksiryhmän etenkin α-asemassa ja halogeeniatomit etenkin korkeammassa kuin α-asemassa ja se merkitsee
 35 esimerkiksi vastaavaa mono-, di- tai trifluori-α-hydrok-

35

si-C₂-C₃-alkenyylä, kuten 2-fluori-1-hydroksi-buten-2-yyliä.

- 5 Alempialkoksiaalempialkyyli on esimerkiksi C₁-C₄-alkoksi-C₁-C₄-alkyyli, kuten metoksi- tai etoksimetyyli, 2-metoksietyyli, 2-etoksietyyli, 3-metoksi- tai 3-etoksipropyli tai 1- tai 2-metoksibutyli.

- 10 Dialempialkoksiaalempialkyyli on esimerkiksi di-C₁-C₄-alkoksi-C₁-C₄-alkyyli, esim. dimetoksimetyyli, dipropylioksimetyyli, 1,1- tai 2,2-dietoksietyyli, di-isopropylioksimetyyli, dibutylioksimetyyli tai 3,3-dimetoksipropyli.

- 15 Alempialkoksi(hydroksi)alempialkyyli on esimerkiksi C₁-C₄-alkoksi-C₂-C₇-(hydroksi)alkyyli, kuten 2-hydroksi-3-metoksi-prop-2-yyli.

- 20 Alempialkoksi(halogeeni)alempialkyyli on esimerkiksi C₁-C₄-alkoksi-C₂-C₃-(halogeeni)alkyyli, kuten 2-fluori-3-metoksi-butyli.

- 25 Alempialkyyliitioalempialkyyli on esimerkiksi C₁-C₄-alkyyliitio-C₁-C₄-alkyyli, kuten metyyliitio- tai etyyliitiometyyli, 2-metyyliitioetyyli, 2-etyyliitioetyyli, 3-metyyliitio- tai 3-etyyliitiopropyli tai 1- tai 2-metyyliitiobutyli.

- 30 Dialempialkyyliitioalempialkyyli on esimerkiksi di-C₁-C₄-alkyyliitio-C₁-C₄-alkyyli, esim. dimetyyliitiometyyli, dipropyliitiometyyli, 1,1- tai 2,2-dietyyliitioetyyli, di-isopropyliitiometyyli, dibutyliitiometyyli tai 3,3-dimetyyliitiopropyli.

- 35 Halogeeni on esimerkiksi järjestysluvultaan korkeintaan 35 oleva halogeeni, kuten kloori tai fluori, edelleen bromi.

Sykloalkyyli on esimerkiksi C_3 - C_8 -sykloalkyyli, etenkin C_3 - C_6 -sykloalkyyli, kuten syklopropyyli, syklobutyyli, syklopentyyli tai sykloheksyyli.

- 5 Hydroksisykloalkyyli on esimerkiksi α -hydroksi- C_3 - C_6 -sykloalkyyli, kuten 1-hydroksisyklopropyyli, 1-hydroksisyklobutyyli tai 1-hydroksisykloheksyyli.

- 10 Oksa- tai tiasykloalkyyli on esimerkiksi oksa- tai tia- C_3 - C_8 -sykloalkyyli, etenkin oksa- tai tia- C_3 - C_6 -sykloalkyyli, kuten 2-oksasyklopropyyli (oksiranyyli), 2- tai 3-oksasyklobutyyli (oksetanyyli), 2- tai 3-tiasyklobutyyli (tietanyyli), 2- tai 3-oksasyklopentyyli (tetrahydrofuranyyli), 2- tai 3-tiasyklopentyyli (tiolanyyli) tai 2-
15 oksasykloheksyyli (tetrahydropyranyyli).

- 20 Dioksasykloalkyyli on esimerkiksi 1,3-dioksa- C_3 - C_8 -sykloalkyyli, kuten 1,3-dioksolan-2-yyli tai 1,3-dioksan-2-yyli.

- Ditiasykloalkyyli on esimerkiksi 1,3-ditia- C_3 - C_8 -sykloalkyyli, kuten 1,3-ditiolan-2-yyli tai 1,3-ditian-2-yyli.

- 25 Sykloalkyylialempialkyyli on esimerkiksi C_3 - C_8 -, etenkin C_3 - C_6 -sykloalkyyli- C_1 - C_4 -alkyyli, kuten α -(C_3 - C_6 -sykloalkyyli)- C_1 - C_4 -alkyyli, esim. syklopropyylimettyli, syklobutyylimettyli, syklopentyylimettyli tai sykloheksyylimettyli.

- 30 Sykloalkenyylialempialkyyli on esimerkiksi C_3 - C_8 -, etenkin C_3 - C_6 -sykloalkenyyli- C_1 - C_4 -alkyyli, kuten α -(C_3 - C_6 -sykloalkenyyli)- C_1 - C_4 -alkyyli, esim. syklopent-1-enyyylimettyli, syklopent-2-enyyylimettyli, syklopent-3-enyyylimettyli, sykloheks-1-enyyylimettyli, sykloheks-2-enyyylimettyli tai sykloheksyl-3-enyyylimettyli.

- 35 Sykloalkyyli(hydroksi)alempialkyyli on esimerkiksi C_3 - C_6 -sykloalkyyli- C_1 - C_4 -(hydroksi)alkyyli, kuten α -(C_3 - C_6 -syklo-

alkyyli)- α -hydroksi-C₁-C₄-alkyyli, esim. syklopropyyli(hydroksi)metyyli, syklobutyyli(hydroksi)metyyli tai sykloheksyyli(hydroksi)metyyli.

- 5 (Alempialkyyylitiosykloalkyyli)(hydroksi)alempialkyyli on esimerkiksi 1-(C₁-C₄-alkyyylitio-C₃-C₆-sykloalkyyli)-1-hydroksi-C₁-C₄-alkyyli, kuten (2-metyylitiosykloprop-1-yyli)hydroksimetyyli.
- 10 Kaavan I mukaiset yhdisteet esiintyvät amfoteerisen luonteensa johdosta sisäisten suolojen muodossa ja ne voivat muodostaa sekä happoadditiosuoloja että suoloja emästen kanssa.
- 15 Kaavan I mukaisten yhdisteiden happoadditiosuoloja ovat esimerkiksi niiden farmaseuttisesti käyttökelpoiset suolat, jotka on muodostettu sopivien mineraalihappojen, kuten halogeenivetyhappojen, rikkihapon tai fosforihapon kanssa, esim. hydrokloridit, hydrobromidit, sulfaatit,
- 20 vetysulfaatit tai fosfaatit, tai suolat, jotka on muodostettu sopivien alifaattisten tai aromaattisten sulfonihappojen tai N-substituoitujen sulfamiinihappojen kanssa, esim. metaanisulfonaatit, bentseenisulfonaatit, p-tolueenisulfonaatit tai N-sykloheksyylisulfaminaatit
- 25 (syklamaatit).
- Kaavan I mukaisten yhdisteiden suoloja, jotka on muodostettu emästen kanssa, ovat esimerkiksi niiden suolat, jotka on muodostettu farmaseuttisesti käyttökelpoisten
- 30 emästen kanssa, kuten ei-toksiset ryhmien Ia, Ib, IIa ja IIb metalleista muodostetut metallisuolat, esim. alkali-metalli-, etenkin natrium- tai kaliumsuolat, maa-alkali-metalli-, etenkin kalsium- tai magnesiumsuolat, samoin ammoniumsuolat, jotka on muodostettu ammoniakin tai orgaanisten amiinien tai kvaternaaristen ammoniumemästen,
- 35 kuten mahdollisesti C-hydroksyloitujen alifaattisten amiinien, etenkin mono-, di- tai trialempialkyyliamiini-

nien, esim. metyyli-, etyyli- tai dietyyliamiinin, mono-, di- tai tri-(hydroksialempialkyyli)amiinien, esim. etanolin-, dietanolin- tai trietanoliamiinin, tris(hydroksimetyyli)metyyliamiinin tai 2-hydroksi-tert-butyyliamiinin, tai N-(hydroksialempialkyyli)-N,N-dialempialkyyli-amiinien tai vast. N-(polyhydroksialempialkyyli)-alempialkyyliamiinien, kuten 2-(dimetyyliamino)etanolin tai D-glukamiinin, tai kvaternaaristen alifaattisten ammoniumhydroksidien, esim. tetrabutyyliammoniumhydroksidin kanssa.

10

Riippuen asymmetristen hiiliatomien esiintymisestä keksinnön mukaiset yhdisteet voivat esiintyä isomeeriseosten muodossa, etenkin rasemaatteina, tai puhtaiden isomeerien, etenkin optisten antipodien muodossa.

15

Nyt on todettu, että kaavan I mukaisella yhdisteellä ja sen farmaseuttisesti käyttökelpoisilla suoloilla on arvokkaita farmakologisia ominaisuuksia. Ne sitoutuvat tehokkaasti GABA_B-reseptoriin ja osoittautuvat GABA:n (γ-aminobutyric acid) antagonisteiksi tässä reseptorissa.

20

Mekanistisesti katsottuna antagonismi GABA_B-reseptoreissa voi parantaa nopeiden ärsykeaminohappovälittäjien, s.o. glutamaatin ja aspargaatin vapautumista ja siten parantaa informaation käsittelyä aivoissa. Tämän kanssa yhtäpitävä on se havainto, että myöhäinen postsynaptinen inhibiitiopotentiali, joka luetaan GABA_B-mekanismin syyksi, hajotetaan antagonisteilla aivotursossa ja siten on mahdollista nopeampi hermoimpulssien siirtojakso.

25

Toisaalta on havaittu, että jatkuva käsittely antidepressiiveillä ja toistuvat sähköshokit lisäävät GABA_B-reseptorien määrää rottien aivokuoressa. Reseptoriteorioiden mukaisesti jatkuvan käsittelyn GABA_B-antagonisteilla tulisi johtaa samaan vaikutukseen. Tästä ja muista syistä GABA_B-antagonistit voivat siten toimia antidepressiivisinä aineina.

30

35

Keksinnön mukaiset GABA_B-antagonistit ovat vuorovaikutuksessa GABA_B-reseptorissa rotan aivokuorikalvoissa IC₅₀-arvoilla, jotka alkavat 10⁻⁸M:sta (moolia/l). GABA_B-agonistien, kuten baklofeenin suhteen ne eivät tehosta adenyylaattisyklaasin stimulointia noradrenaliinilla rotan aivokuorileikkeissä, vaan vaikuttavat baklofeenivaikutuksen antagonistina. Antagonismi baklofeenin suhteen osoitettiin sähköfysiologisissa malleissa *in vitro*, kuten penisilliinillä indusoidussa "epileptisessä" aivotursoleikepreparaatissa, jossa baklofeeni inhiboi pyramidisolujen "epilepsiatyyppiset" purkaukset 6 μM:n (mikromoolia/l) konsentraatiossa. Keksinnön mukaiset yhdisteet vaikuttavat baklofeenivaikutuksen antagonistina n. 1 - n. 100 nM:n (nanomoolia/l) konsentraatioissa. *In vivo* voitiin osoittaa baklofeenin antagonismi iontoforeesin avulla rotan aivokuoressa ja käyttämällä systemaattisesti antagonisteja n. 1 - n. 100 mg/kg:n annoksina. N. 10 - n. 30 mg/kg:n annoksissa esiintyy antagonismi baklofeenin lihaksia rentouttavaa vaikutusta vastaan, joka mitataan rotarod-mallissa.

Antagonistit eivät omaa ainoastaan antagonismia baklofeenia vastaan, vaan niillä on myös itsenäinen vaikutus endogeenisen GABA:n antagonisteina. Siten antagonistit ovat aktiivisia tavanomaisissa käyttäytymismalleissa, jotka ovat luonteeltaan antidepressiivisille, anksiolyyttisille ja/tai nootrooppisille ominaisuuksille. Siten havaittiin, että kaavan (I) mukaiset yhdisteet ovat aktiivisia oraalisessa käytössä Porsoltin mukaisessa uimistestissä, Geller-testissä, hidastetussa passiivisessa välttötestissä (kertakoemuunnelmassa) esikoe- ja kokeen jälkeisissä tilanteissa, kaksikammiotestissä ja kompleksisessa labyrintissä. Tämän lisäksi havaittiin reesusapinoilla suoritetuissa tutkimuksissa lisääntyntä leikkimisviettiä, uteliaisuutta, sosiaalista hoitokäyttäytymistä ja pelon tunnusmerkkien vähenemistä.

Edelleen todettiin, että kaavan I mukaisilla yhdisteillä ja niiden farmaseuttisesti käyttökelpoisilla suoloilla on *in vivo* antiepileptinen ominaisuus, etenkin erinomainen tiedottomuutta ehkäisevä vaikutus "petit mal"-tyyppisissä epileptisissä sairauksissa, s.o. lasten ja nuorten tiedottomuusepilepsiassa sekä atyyppisissä tiedottomuuksissa, kuten Lennox-Gastaut-syndroomassa.

Tämä voidaan osoittaa määrättyssä rottakannassa yhdisteiden selvän estovaikutuksen avulla "spike and wave"-purkauksiin eläinmallissa (Vergnes M., Marescaux C., Micheletti G., Reis J., Depaulis A., Rumbach L. ja Warter J. M., Neurosci. Lett. 33, 97 - 101 (1982)).

15 Kaavan I mukaiset yhdisteet ja niiden farmaseuttisesti
käyttökelpoiset suolat sopivat siten erinomaisesti noo-
trooppisiksi, antidepressiivisiksi ja anksiolyyttisiksi
aineiksi, esim. aivojen insuffisienssi-ilmiöiden, mielen
depressioiden, pelkotilojen ja "petit mal"-tyyppisten
20 epilepsioiden, s.o. lasten ja nuorten tiedottomuusepilep-
sian sekä atyyppisten tiedottomuuksien, kuten Lennox-Gas-
taut-syndrooman hoitamiseksi sekä baklofeenivasta-aineek-
si.

25 Keksintö koskee ensisijaisesti kaavan I mukaisia yhdis-
teitä ja niiden suoloja, etenkin farmaseuttisesti käyttö-
kelpoisia suoloja, joissa R merkitsee alempialkyyliä,
jossa on vähintään 2 C-atomia, alempialkenyyliä, alem-
pialkynyyliä, oksoalempialkyyliä, hydroksi- tai dihydrok-
30 sialempialkyyliä, hydroksialempialkenyyliä, mono-, di-
tai polyhalogeenialempialkyyliä, mono-, di- tai polyhalo-
geenialempialkenyyliä, mono-, di- tai polyhalogeeni(hyd-
rokksi)alempialkyyliä, mono-, di- tai polyhalogeeni(hyd-
rokksi)alempialkenyyliä, alempialkoksialempialkyyliä, di-
35 alempialkoksialempialkyyliä, alempialkoksi(hydroksi)alem-
pialkyyliä, alempialkoksi(halogeeni)alempialkyyliä, alem-
pialkyyilitioalempialkyyliä, dialempialkyyilitioalempial-

kyyliä, sykloalkyyliä, hydroksisykloalkyyliä, oksa-, di-
 oksa-, tia- ja ditiasykloalkyyliä, sykloalkyylialempial-
 kyyliä, sykloalkenyylialempialkyyliä, sykloalkyyli(hy-
 droksi)alempialkyyliä, (alempialkyyli(tio)sykloalkyyli(hy-
 5 droksi)alempialkyyliä tai substituoimatonta tai alempial-
 kyyllillä, alempialkoksilla, halogeenilla, hydroksilla
 ja/tai trifluorimetyyllillä mono-, di- tai trisubstituoi-
 tua mono- tai difenyylialempialkyyliä, naftyyli-alempial-
 kyyliä tai substituoimatonta tai halogeenilla substituoii-
 10 tua tienyyli-, furyyli- tai pyridyylialempialkyyliä, R_1
 merkitsee vetyä tai hydroksia, R_2 merkitsee karboksilla,
 alempialkoksikarbonyyllillä, syanolla, karbamoyyllillä, N-
 mono- tai N,N-dialempialkyylikarbamoyyllillä, karboksi-
 alempialkyyllillä, alempialkoksikarbonyylialempialkyyllil-
 15 lä, syanoalempialkyyllillä, karbamoyylialempialkyyllillä,
 N-mono- tai N,N-dialempialkyylikarbamoyylialempialkyyllil-
 lä, substituoimattomalla tai alempialkyyllillä, alempial-
 koksilla, alempialkoksikarbonyyllillä, syanolla, hydrok-
 silla, aminolla tai halogeenilla substituoitua oksatso-
 20 lyyllillä, isoksatsolyyllillä, oksadiatsolyyllillä, triatso-
 lyyllillä, tetratsolyyllillä, oksatsolyylialempialkyyllillä,
 isoksatsolyylialempialkyyllillä, oksadiatsolyylialempial-
 kyyllillä, triatsolyylialempialkyyllillä tai tetratsolyy-
 lialempialkyyllillä yhden tai kaksi kertaa ja mahdollises-
 25 ti lisäksi alempialkoksilla, polyfluorialempialkoksilla,
 halogeenilla tai polyfluorialempialkyyllillä substituoitua
 fenyyli-, tienyyli-, furyyli- tai pyridyylialempialkyyli-
 tähdettä ja R_3 merkitsee vetyä, alempialkyyliä tai tähdet-
 tä R_2 .

30

Keksintö koskee ennen kaikkea kaavan I mukaisia yhdistei-
 tä ja niiden suoloja, etenkin niiden farmaseuttisesti
 käyttökelpoisia suoloja, joissa R merkitsee C_3 - C_7 -alkyy-
 liä, kuten propyyliä, isopropyyliä, butyyliä, isobutyyliä
 35 tai pentyyliä, α,α -di- C_1 - C_4 -alkoksi- C_1 - C_4 -alkyyliä, etenkin
 α,α -di- C_1 - C_4 -alkoksimetyyliä, kuten dimetoksi- tai dietok-
 simetyyliä, C_3 - C_6 -sykloalkyyli- C_1 - C_4 -alkyyliä, kuten syklo-

- propyyli- tai sykloheksyylimetyyliä, C_3 - C_6 -sykloalkenyylili-
 C_1 - C_4 -alkyyliä, kuten sykloheks-3-enyylimetyyliä, tai
 substituomatonta tai C_1 - C_4 -alkyyllillä, kuten metyyllillä,
 C_1 - C_4 -alkoksilla, kuten metoksilla, hydroksilla ja/tai
 5 halogeenilla, kuten fluorilla, kloorilla tai jodilla
 mono-, di- tai trisubstituoitua fenyyli- C_1 - C_4 -alkyyliä,
 kuten bentsyyliä, R_1 merkitsee vetyä tai hydroksia, R_2
 merkitsee karboksilla, C_1 - C_4 -alkoksikarbonyyllillä, kuten
 metoksi- tai etoksikarbonyyllillä, syanolla, karbamoyyllil-
 10 lä, N-mono- tai N,N-di- C_1 - C_4 -alkyylikarbamoyyllillä, kuten
 metyyli-, etyyli-, dimetyyli- tai dietyylikarbamoyyllil-
 lä, karboksi- C_1 - C_4 -alkyyllillä, kuten karboksimeetyyllillä,
 C_1 - C_4 -alkoksikarbonyyli- C_1 - C_4 -alkyyllillä, kuten metoksi-
 tai etoksikarbonyylimetyyllillä, syano- C_1 - C_4 -alkyyllillä,
 15 kuten syanometyyllillä, karbamoyyli- C_1 - C_4 -alkyyllillä, kuten
 karbamoyylimetyyllillä, N-mono- tai N,N-di- C_1 - C_4 -alkyylikarba-
 moyyli- C_1 - C_4 -alkyyllillä, kuten metyyli-, etyyli-, dimetyy-
 li- tai dietyylikarbamoyylimetyyllillä, substituomatto-
 malla tai C_1 - C_4 -alkyyllillä, kuten metyyllillä, C_1 - C_4 -alkok-
 20 silla, kuten metoksilla, C_1 - C_4 -alkoksikarbonyyllillä, kuten
 metoksi- tai etoksikarbonyyllillä, syanolla, hydroksilla,
 aminolla tai halogeenilla substituoidulla oksatsolyyllil-
 lä, esim. 5- R_1 -oksatsol-2-yyllillä, isoksatsolyyllillä,
 esim. 3- R_1 -isoksatsol-5-yyllillä tai 4- R_1 -isoksatsol-2-yy-
 25 lillä, oksadiatsolyyllillä, esim. 3- R_1 -1,2,4-oksadiatsol-5-
 yyllillä, 5- R_1 -1,2,4-oksadiatsol-3-yyllillä tai 5- R_1 -1,3,4-
 oksadiatsol-3-yyllillä, triatsolyyllillä, esim. 5- R_1 -1,2,4-
 triatsol-3-yyllillä tai 3- R_1 -1,2,4-triatsol-5-yyllillä, tai
 tetratsolyyllillä, esim. tetratsol-5-yyllillä, oksatsolyy-
 30 li- C_1 - C_4 -alkyyllillä, esim. 5- R_1 -oksatsol-2-yyylimetyyllillä,
 isoksatsolyyli- C_1 - C_4 -alkyyllillä, esim. 3- R_1 -isoksatsol-5-
 yyylimetyyllillä tai 4- R_1 -isoksatsol-2-yyylimetyyllillä, oksa-
 diatsolyyli- C_1 - C_4 -alkyyllillä, esim. 3- R_1 -1,2,4-oksadiatsol-
 5-yyylimetyyllillä, 5- R_1 -1,2,4-oksadiatsol-3-yyylimetyyllillä
 35 tai 5- R_1 -1,3,4-oksadiatsol-3-yyylimetyyllillä, triatsolyyli-
 C_1 - C_4 -alkyyllillä, esim. 5- R_1 -1,2,4-triatsol-3-yyylimetyyllil-

- lä tai 3- R_1 -1,2,4-triatsol-5-yylimetyyllillä, tai tetratsolyyli- C_1 - C_4 -alkyyllillä, esim. tetratsol-5-yylimetyyllillä, joissa R_1 merkitsee vetyä tai toisella sijalla C_1 - C_4 -alkyyliä, kuten metyyliä, C_1 - C_4 -alkoksia, kuten metoksia,
- 5 C_1 - C_4 -alkoksikarbonyyliä, kuten metoksi- tai etoksikarbonyyliä, hydroksia, aminoa tai halogeenia, kuten klooria, yhden tai kaksi kertaa ja mahdollisesti lisäksi C_1 - C_4 -alkoksilla, kuten metoksilla, polyfluori- C_1 - C_4 -alkoksilla, kuten trifluorimetoksilla, halogeenilla, kuten fluorilla, kloorilla tai bromilla, tai polyfluori- C_1 - C_4 -alkyyllillä, kuten trifluorimetyyllillä substituotua fenyyli-, tienyyli-, furyyli- tai pyridyyli- C_1 - C_4 -alkyyliähdettä ja
- 10 R_2 merkitsee vetyä tai C_1 - C_4 -alkyyliä, kuten metyyliä.
- 15 Keksintö koskee etenkin kaavan I mukaisia yhdisteitä ja niiden suoloja, etenkin niiden farmaseuttisesti käyttökelpoisia suoloja, joissa R merkitsee C_3 - C_5 -alkyyliä, kuten butyyliä, α,α -di- C_1 - C_4 -alkoksimetyyliä, kuten dietoksimetyyliä, C_3 - C_6 -sykloalkyyli- C_1 - C_4 -alkyyliä, kuten syklopropyyli- tai sykloheksyylimetyyliä, tai bentsyyliä, R_1 merkitsee vetyä tai hydroksia, R_2 merkitsee karboksilla, C_1 - C_4 -alkoksikarbonyyllillä, kuten metoksi- tai etoksikarbonyyllillä, syanolla, karbamoyyllillä, karboksi- C_1 - C_4 -alkyyllillä, kuten karboksimetyyllillä, C_1 - C_4 -alkoksikarbonyyli- C_1 - C_4 -alkyyllillä, kuten metoksi- tai etoksikarbonyylimetyyllillä, syano- C_1 - C_4 -alkyyllillä, kuten syanometyyllillä, karbamoyyli- C_1 - C_4 -alkyyllillä, kuten karbamoyylimetyyllillä, isoksatsol-5-yyllillä, isoksatsol-2-yyllillä, 1,2,4-oksadiatsol-5-yyllillä, 1,2,4-oksadiatsol-3-yyllillä, 1,3,4-oksadiatsol-3-yyllillä, 1,2,4-triatsol-3-yyllillä, 1,2,4-triatsol-5-yyllillä tai tetratsol-5-yyllillä, isoksatsol-5-yylimetyyllillä, isoksatsol-2-yylimetyyllillä, 1,2,4-oksadiatsol-5-yylimetyyllillä, 1,2,4-oksadiatsol-3-yylimetyyllillä, 1,3,4-oksadiatsol-3-yylimetyyllillä, 1,2,4-triatsol-3-yylimetyyllillä, 1,2,4-triatsol-5-yylimetyyllillä tai tetratsol-5-yylimetyyllillä yhden tai kaksi kertaa ja mah-

dollisesti lisäksi C_1 - C_4 -alkoksilla, kuten metoksilla, trifluorimetoksilla, halogeenilla, kuten fluorilla, kloorilla tai bromilla, tai trifluorimetyylillä substituotua α -fenyyli- C_1 - C_4 -alkyyliähdettä, kuten bentsyyli-, 1-fenyylietyyli- tai 2-fenyyliprop-2-yyliähdettä, tai α -pyridyyli- C_1 - C_4 -alkyyli-, kuten pyridyylimetyyliähdettä ja R_3 merkitsee vetyä.

Keksintö koskee etenkin kaavan I mukaisia yhdisteitä ja niiden suoloja, etenkin niiden farmaseuttisesti käyttökelpoisia suoloja, joissa R merkitsee α, α -di- C_1 - C_4 -alkoksimetyyliä, kuten dietoksimetyyliä, C_3 - C_6 -sykloalkyyli- C_1 - C_4 -alkyyliä, kuten sykloheksyylimetyyliä, C_3 - C_6 -sykloalk-3-enyyli- C_1 - C_4 -alkyyliä, kuten sykloheks-3-enyylimetyyliä, tai bentsyyliä, R_1 merkitsee hydroksia, R_2 merkitsee karboksilla, syanolla tai substituomattomalla tai aminolla tai halogeenilla substituoidulla 1,2,4-oksadiatsol-5-yyllillä substituotua fenyyli- C_1 - C_4 -alkyyli-, kuten bentsyyli-, 1-fenyylietyyli- tai 2-fenyyliprop-2-yyliähdettä ja R_3 merkitsee vetyä.

Keksintö koskee ensisijaisesti kaavan I mukaisia yhdisteitä ja niiden suoloja, etenkin niiden farmaseuttisesti käyttökelpoisia suoloja, joissa R merkitsee C_3 - C_5 -alkyyliä, kuten butyyliä, α, α -di- C_1 - C_4 -alkoksimetyyliä, kuten dietoksimetyyliä, C_3 - C_6 -sykloalkyyli- C_1 - C_4 -alkyyliä, kuten syklopropyyli- tai sykloheksyylimetyyliä, tai bentsyyliä, R_1 merkitsee vetyä tai hydroksia, R_2 merkitsee karboksilla, C_1 - C_4 -alkoksikarbonyyllillä, kuten metoksi- tai etoksikarbonyyllillä, syanolla tai karbamoyyllillä yhden tai kaksi kertaa ja mahdollisesti lisäksi C_1 - C_4 -alkoksilla, kuten metoksilla, trifluorimetoksilla, halogeenilla, kuten fluorilla, kloorilla tai bromilla, tai trifluorimetyyllillä substituotua fenyyli- C_1 - C_4 -alkyyli-, kuten bentsyyli-, 1-fenyylietyyli- tai 2-fenyyliprop-2-yyliähdettä ja R_3 merkitsee vetyä.

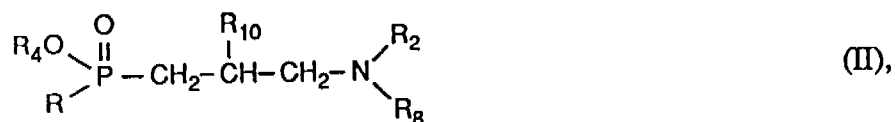
Keksintö koskee kulloinkin etenkin kaavan I mukaisia yhdisteitä, joissa ryhmään R_1 liittyneellä propyleeniketjun C-atomilla, mikäli R_1 on hydroksi, ja/tai tähteen R_2 alifaattisen osan kiraalisella α -C-atomilla, mikäli tällainen on läsnä, on kulloinkin (S)-konfiguraatio.

Keksintö koskee nimenomaan esimerkeissä mainittuja yhdisteitä ja niiden suoloja, etenkin niiden farmaseuttisesti käyttökelpoisia suoloja.

10

Menetelmä keksinnön mukaisesti valmistettujen kaavan I yhdisteiden valmistamiseksi on tunnettu siitä, että kaavan II

15



mukaisessa yhdisteessä, jossa R_4 merkitsee hydroksisuojarahmää, R_8 merkitsee ryhmää R_3 tai aminosuojaryhmää ja R_{10} merkitsee vetyä tai suojattua hydroksia, jolloin tähteillä R , R_1 , R_2 ja R_3 on esitetty merkitys, tai sen suolassa vapautetaan hydroksiryhmät korvaamalla hydroksisuojarahmää R_4 vedyllä ja lohkaistaan mahdollisesti aminosuojaryhmä R_8 ja vapautetaan mahdollisesti suojatut hydroksiryhmät tähteestä R_{10} ja haluttaessa muunnetaan saatu yhdiste joksikin toiseksi kaavan I mukaisesti yhdisteeksi, erotetaan menetelmän mukaisesti saatava isomeeriseos komponentteikseen ja erotetaan kulloinkin parhaimpana pidetty isomeeri ja/tai muunnetaan menetelmän mukaisesti saatava vapaa yhdiste suolaksi tai menetelmän mukaisesti saatava suola vapaaksi yhdisteeksi.

Suojattuja hydroksiryhmiä $R_4\text{O}$ samoin kuin R_{10} ovat esimerkiksi eetteröidyt hydroksiryhmät, etenkin alifaattisella, sykloalifaattisella, aralifaattisella tai aromaattisella alkoholilla tai silanolilla eetteröidyt hydroksiryhmät,

etenkin alempialkoksi, alempialkenyylioksi, mahdollisesti esimerkiksi alempialkyyllillä, alempialkoksilla, halo-
geenilla ja/tai nitrolla substituoitu fenyylioksi tai
fenyylialkoksi, kuten bentsyylioksi, tai trialempialkyy-
5 lisilyylioksi, kuten trimetyyllisilyylioksi, tributyy-
lisilyylioksi tai tert-butyyli(dimetyyli)silyylioksi.

Suojaryhmän R_4 korvaaminen kaavan II mukaisissa yhdisteis-
sä vedyllä voi tapahtua käsittelemällä sopivalla emäksi-
10 sellä tai happamalla aineella, kuten alkalimetallihydrok-
sidilla, esim. natriumhydroksidilla tai litiumhydroksi-
dilla, alkalimetallihalogenidilla, etenkin -bromidilla
tai -jodidilla, kuten litiumbromidilla tai natriumjodi-
dilla, tiovirtsa-aineella, alkalimetallitiofenolaatilla,
15 kuten natriumtiofenolaatilla tai protonisella tai Lewis-
hapolla, kuten mineraalihakolla, esim. suolahapolla tai
trialempialkyylihalogeenisilaanilla, esim. trimetyyli-
kloorisilaanilla. Vaihtoreaktio voidaan suorittaa ilman
liuotinta tai liuottimen läsnäollessa ja tarvittaessa
20 kuumentaen tai jäähdyttäen suljetussa astiassa ja/tai
inertin kaasun atmosfäärissä.

Toisaalta R_4 -suojaryhmän, esim. silyyli- tai alkyyli-ryhmän
korvaaminen kaavan II mukaisissa yhdisteissä vedyllä tai
25 käsittelemällä hapolla voidaan saada aikaan myös hydro-
lyyttisissä olosuhteissa, etenkin mineraalihakolla, kuten
halogeenivetyhapolla, esim. suolahapolla, joka käytetään
laimennetussa tai väkevässä vesipitoisessa muodossa, tai
käsittelemällä orgaanisella silyylihalogenidilla, kuten
30 trimetyylijodisilaanilla tai trimetyylibromisilaanilla ja
tarvittaessa hydrolysoimalla tämän jälkeen. Reaktio suo-
ritetaan edullisesti korotetussa lämpötilassa, esim. pi-
tämällä reaktioseos palautusjäähdytyksessä ja mahdolli-
sesti käyttämällä orgaanista laimenninta suljetussa as-
35 tiassa ja/tai inertin kaasun atmosfäärissä. Suojaryhmän R_4
korvaamisen tyyppi ja tapa riippuvat esimerkiksi substi-
tuentista R , joka sisältyy kaavan II mukaiseen yhdistee-

seen ja jonka on säilyttävä muunnettaessa yhdiste II kaavan I mukaiseksi yhdisteeksi. Mainittu muunto voi tapahtua esim. selittävässä esimerkeissä esitetyllä tavalla.

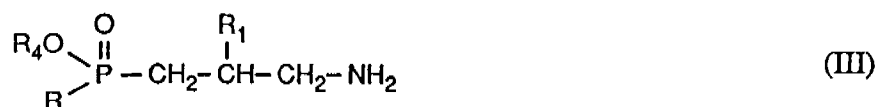
- 5 Kaavan II mukaisissa yhdisteissä esiintyvät aminosuojaryhmät R_8 voidaan lohkaista tunnettujen menetelmien mukaisesti, jotka valitaan aminosuojaryhmän tyyppin mukaisesti, esim. solvolyyttisillä tai hydrausmenetelmillä, esim. hydrolyysillä hapon tai emäksen läsnäollessa, asidolyy-
- 10 sillä, esim. käsittelemällä trifluorietikkahapolla, käsittelemällä hydratsiinilla tai hydraamalla metallisen hydrauskatalysaattorin läsnäollessa, tai jollakin muulla sopivalla menetelmällä.
- 15 Riippuen osallisina olevista ryhmistä vaihto ja muunto voidaan suorittaa peräkkäin tai samanaikaisesti sinänsä tunnettujen menetelmien mukaisesti.

- Kaikki suojaryhmät, hydroksisuojaryhmät R_4 tai vast. R_{10} ja
- 20 aminosuojaryhmät R_8 korvataan vedyllä edullisesti yhdessä ainoassa vaiheessa käsittelemällä hapolla, etenkin halogeenivetyhapolla, erityisesti suolahapolla hydrolyyttisissä olosuhteissa.

- 25 Kaavan II mukaiset lähtöaineet voidaan valmistaa eri tavoin, esimerkiksi siten, että

a) kaavan III

30



- mukaiseen yhdisteeseen liitetään ryhmä R_2 ja haluttaessa
- 35 vedystä poikkeava tähde R_3 , tai

b) kaavan IV



5

mukainen yhdiste tai sen suola, jossa X merkitsee reaktiokykyistä esteröityä hydroksiryhmää, saatetaan reagoimaan kaavan V

10



mukaisen amiinin kanssa, tai

15

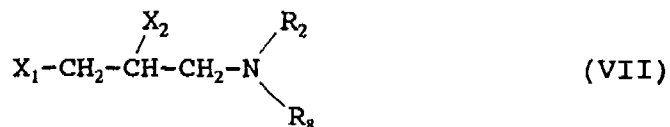
c) kaavan VI



20

mukainen yhdiste, jossa R_5 merkitsee ryhmää R_4 tai $-\text{Si}(\text{R}_7)_3$, R_6 merkitsee mahdollisesti esiintyvässä hydroksiryhmässä ryhmällä $-\text{Si}(\text{R}_7)_3$ suojattua tähdettä R ja tähteet R_7 merkitsevät samanlaisia tai erilaisia alifaattisia hiilivetytähteitä, esimerkiksi alempiä alkyyliä, etenkin metyyliä ja/tai tert-butyyliä, kondensoidaan kaavan VII

25

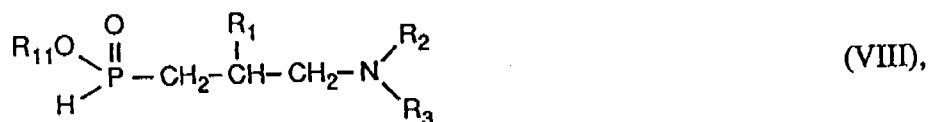


30

mukaisella yhdisteellä, jossa X_1 merkitsee reaktiokykyistä esteröityä hydroksia ja X_2 merkitsee vetyä tai X_1 ja X_2 merkitsevät yhdessä epoksia ja R_3 merkitsee ryhmää R_3 tai aminosuojaryhmää, tai

35

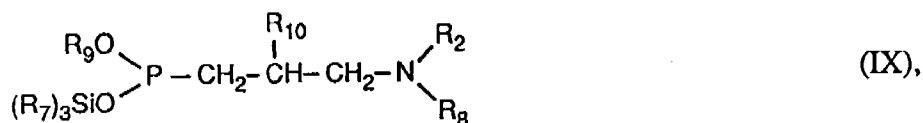
d) kaavan VIII



5

mukainen yhdiste, jossa R_{11} merkitsee vetyä tai ryhmää R_4 , saatetaan reagoimaan silylointiaineen kanssa ja saatu silyyliaktivoitu kaavan IX

10



- 15 mukainen yhdiste, jossa R_8 merkitsee vedystä poikkeavaa ryhmää R_5 tai kaavan $-\text{Si}(\text{R}_7)_3$ mukaista ryhmää, R_9 merkitsee ryhmää R_4 tai silyyliaktivoitua kaavan $-\text{OSi}(\text{R}_7)_3$ mukaista hydroksiryhmää ja R_{10} merkitsee vetyä tai kaavan $-\text{OSi}(\text{R}_7)_3$ mukaista ryhmää, jolloin tähteet R_7 merkitsevät samanlaisia tai erilaisia alifaattisia hiilivetytähteitä, esimerkiksi alempialkyyliä, etenkin metyyliä ja/tai tert-butyyliä, saatetaan reagoimaan alifaattisen, sykloalifaattisen, sykloalifaattis-alifaattisen tai aralifaattisen alkoholin reaktiokykyisen esterin, α, β -asemassa mahdollisesti lisäksi kaksoissidoksen sisältävän alifaattisen, sykloalifaattisen, sykloalifaattis-alifaattisen, aralifaattisen tai heteroaryylialifaattisen hiilivedyn, alifaattisen, sykloalifaattisen, sykloalifaattis-alifaattisen, aralifaattisen tai heteroaryylialifaattisen aldehydin tai ketonin tai alifaattisen epoksidin kanssa, tai
- 20
- 25
- 30

e) kaavan II mukaisen yhdisteen valmistamiseksi, jossa R_1 merkitsee hydroksia, kaavan X

35



mukainen yhdiste kaavan XI



5

mukaisen metallisuolan muodossa, jossa R_6 merkitsee mahdollisesti esiintyvässä hydroksiryhmässä ryhmällä $-\text{Si}(\text{R}_7)_3$ suojattua tähdettä, jossa tähteet R_7 merkitsevät samanlaisia tai erilaisia alifaattisia hiilivetytähhteitä, esimerkiksi alempialkyyliä, etenkin metyyliä ja/tai tert-butyyliä, ja M^+ merkitsee alkali-, maa-alkali- tai siirtymämetallikationia, saatetaan reagoimaan kaavan XII

15



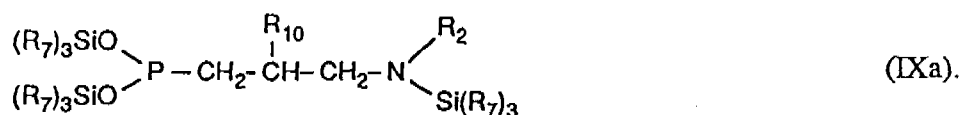
mukaisen aldehydin kanssa.

20 Haluttaessa kulloinkin ensiksi saatuun kaavan II mukaiseen yhdisteeseen, jossa R_3 merkitsee vetyä, voidaan liittää vedystä poikkeava tähde R_3 .

Kaavan R_2 mukaisen tähteen liittäminen menetelmämuunnelman
 25 a) mukaisesti tapahtuu tavanomaisella tavalla, esimerkiksi saattamalla reagoimaan kaavan X- R_2 (IIIa) mukaisen yhdisteen kanssa, jossa X merkitsee reaktiokykyistä esteröityä hydroksiryhmää, etenkin emäksisen kondensaatioaineen, kuten tertiaarisen orgaanisen emäksen, esimerkiksi
 30 trialempialkyyliamiinin, esim. trietyyliamiinin, tri-isopropyliamiinin tai tert-butyyli(dimetyyli)amiinin, tai pyridyylin, tai kvaternaarisen orgaanisen ammoniumemäksen, esim. bentsyyli(trimetyyli)ammoniumhydroksidin läsnäollessa. Reaktiokykyisinä esteröityinä hydroksiryhminä
 35 tulevat tällöin kysymykseen etenkin mineraalihapolla esteröidyt hydroksiryhmät, kuten halogeeni, etenkin bromi, kloori tai jodi, tai kaavan $\text{R}_2\text{-O-SO}_2\text{-O-}$ mukaiset ryhmät.

- Kaavan R_2 mukaisen tähteen liittäminen voi tapahtua myös saattamalla reagoimaan kaavan $O=R_2$ (IIIb) mukaisen yhdisteen kanssa, jossa R_2 merkitsee kaksiarvoista aralifaattista tai heteroaryylialifaattista tähdettä, jonka vapaat valenssit lähtevät samasta C-atomista, pelkistävässä olosuhteissa, etenkin alkalimetalliboorihydridin, esim. natriumsyaaniboorihydridin läsnäollessa etenkin alempialkanolissa, kuten etanolissa, metanolissa tai butanolissa.
- 10 Kaavan IV mukaisen yhdisteen kondensaatio kaavan V mukaisilla amiineilla menetelmämuunnelman b) mukaisesti tapahtuu vastaavalla tavalla, kuten on esitetty kaavojen III ja IIIa mukaisten yhdisteiden reaktion suhteen.
- 15 Menetelmämuunnelman c) mukaisissa kaavan VII yhdisteissä reaktiokykyinen esteröity hydroksi merkitsee etenkin halogeenia, kuten bromia, jodia tai klooria, tai sulfonyylioksia, kuten alempialkaanisulfonyylioksia, esim. metaanisulfonyylioksia, tai mahdollisesti substituoitua bentseenisulfonyylioksia, esim. bentseeni-, p-tolueeni- tai p-bromibentseenisulfonyylioksia. Aminosuojaryhmiä ovat etenkin silyyliryhmät, esimerkiksi kaavan $-Si(R_7)_3$ mukaiset, kuten trialempialkyyilisilyyli, esim. trimetyylisilyyli. Kaavan VI mukaisten yhdisteiden ja reaktiokykyisten estereiden VII reaktio voi tapahtua sinänsä tunnetulla tavalla, etenkin Arbusow-reaktion olosuhteissa, edullisesti n. $60^\circ C:n$ - n. $180^\circ C:n$ lämpötiloissa, esim. n. 120° - n. $160^\circ C:ssa$. Kaavan VI mukaisten yhdisteiden reaktiossa epoksidien (VII; $X_1 + X_2 = \text{epoksi}$) kanssa työskennellään sitä vastoin etenkin miedon Lewis-hapon, erityisesti sinkkikloridin läsnäollessa, edullisesti aprottisessa liuottimessa.
- 30 Menetelmämuunnelman d) mukaisesti käyttökelpoisia silylointiaineita ovat etenkin kaavan $(R_7)_3Si-Hal$ (VIIIa) mukaiset trialempialkyylihalogeenisilaanit, joissa R_7 merkitsee alempialkyyliä ja Hal merkitsee halogeenia, kuten

klooria, bromia tai jodia, kuten trimetyylikloorisilaani tai trimetyylibromisilaani, tai kaavan $(R_7)_3\text{Si}-\text{NH}-\text{Si}(R_7)_3$ (VIIb) mukaiset heksa-alempialkyylidisilatsaanit, joissa R_7 merkitsee alempialkyyliä, kuten heksametyylidisilatsaani. Silyyliaktivoitu välituote on etenkin kaavan IXa



10

mukainen yhdiste.

Kaavan IX tai vast. IXa mukaisen välituotteen reaktio tähteen R liittävä komponentin kanssa tapahtuu etenkin emäksisen kondensaatioaineen, kuten tertiaarisen orgaanisen emäksen, esimerkiksi trialempialkyyliamiinin, esim. trietyyliamiinin, tri-isopropyliamiinin tai tert-butyyli(dimetyyli)amiinin, tai pyridiinin, tai kvaternaarisen orgaanisen ammoniumemäksen, esim. bentsyyli(trimetyyli)-ammoniumhydroksidin läsnäollessa.

Menetelmämuunnelman e) kaavan X mukaisissa lähtöaineissa siirtymämetallikationeja ovat esimerkiksi litium-, natrium- tai kaliumkationit tai kaavan $-\text{Mg}-\text{Hal}$ tai $-\text{Zn}-\text{Hal}$ mukaiset ryhmät, jolloin Hal merkitsee klooria, bromia tai jodia. Kaavojen XI ja XII mukaisten yhdisteiden kondensointi tapahtuu tällaisille metalliorgaanisille reaktioille tavanomaisella tavalla.

Vedystä poikkeavan tähteen R_3 liittäminen tapahtuu tavanomaisella tavalla, etenkin menetelmämuunnelman a) yhteydessä esitetyllä tavalla.

Lähtöaineissa, esimerkiksi kaavojen II, V, VII, VIII, IX tai vast. XII mukaisissa lähtöaineissa, esteröityjä karboksiryhmiä tai vast. syanoryhmiä voidaan liittää tähteen R_2 osana johonkin alussa mainittuun rengasjärjestelmään.

Siten suoraan tai väliryhmän kautta sitoutunut esteröity karboksi voidaan muuntaa vastaavaksi kaavan I mukaiseksi, suoraan tai väliryhmän kautta sitoutuneen 3-R₁-1,2,4-oksadiatsol-5-yyliryhmän sisältäväksi yhdisteeksi saattamalla reagoimaan vastaavan kaavan R₁C(=NOH)-NH₂ mukaisen hydroksaamihapon kanssa, jossa R₁ merkitsee esimerkiksi alempialkyyliä tai mahdollisesti alempialkyloitua aminoa, esimerkiksi natriumin ja jauhettujen molekyyliseulojen läsnäollessa alempialkanolissa, kuten etanolissa. Vastaavalla tavalla syano voidaan muuntaa käsittelemällä hydroksyyliamiinihydrokloridilla kaliumkarbonaatti/etanolin läsnäollessa hydroksaamihapporyhmäksi, joka voidaan muuntaa kondensoimalla kaavan (R₁CO)₂O mukaisella anhydridillä, kuten asetanhydridillä vastaavaksi 3-R₁-1,2,4-oksadiatsol-5-yyliryhmäksi, kuten 3-metyyli-1,2,4-oksadiatsol-5-yyliryhmäksi. Vastaavasti syano voidaan muuntaa 3-R₁-1,2,4-triatsol-5-yyliksi saattamalla reagoimaan kaavan R₁C(=NOH)-NH₂ mukaisen hydroksaamihapon kanssa, jossa R₁ merkitsee esimerkiksi alempialkyyliä tai mahdollisesti alempialkyloitua aminoa.

Yleensä lähdetettäessä kaavan I mukaisista yhdisteistä, joissa R₂ sisältää suoraan tai väliryhmän kautta sitoutuneen karboksi- tai syanoryhmän, karboksi- tai syanoryhmä voidaan muuntaa tavanomaisilla renkaanmuodostusmenetelmillä substituoimattomaksi tai alempialkyyllillä, alempialkoksilla, alempialkoksikarbonyyllillä, syanolla, hydroksilla, aminolla tai halogeenilla substituoiduksi oksatsolyyliksi, esim. 4-R₁-oksatsol-2-yyliksi, isoksatsolyyliksi, esim. 3-R₁-isoksatsol-5-yyliksi, oksadiatsolyyliksi, esim. 5-R₁-1,2,4-oksadiatsol-3-yyliksi tai 5-R₁-1,3,4-oksadiatsol-3-yyliksi, triatsolyyliksi, esim. 5-R₁-1,2,4-triatsol-3-yyliksi tai tetratsolyyliksi, esim. tetratsol-5-yyliksi, jolloin R₁ merkitsee vetyä tai toisella sijalla alempialkyyliä, alempialkoksia, alempialkoksikarbonyyliä, hydroksia, aminoa tai halogeenia. Siten esimerkiksi esteröity karboksi voidaan muuntaa 5-R₁-oksatsol-2-yyliryhmäk-

si saattamalla reagoimaan kaavan $R_1-C(CH_3)=N-OH$ mukaisen oksiiimin kanssa tetrahydrofuraanissa ja rikkihapon läsnäollessa.

- 5 Lähtöaineissa, esimerkiksi kaavojen II, V, VII, VIII, IX tai vast. XII mukaisissa lähtöaineissa saaduissa yhdisteissä, joissa R_2 sisältää suoraan tai väliryhmän kautta sitoutuneen 3-amino-1,2,4-oksadiatsol-5-yyli-ryhmän, niiden 3-aminoryhmä voidaan korvata halogeenilla tavanomaisella tavalla, esimerkiksi käsittelemällä natriumnitriitillä halogeenivetyhapon läsnäollessa tai syanolla käsittelemällä amyylinitriitillä. Vastaavalla tavalla halogeeni voidaan korvata eetteröidyllä hydroksilla, esim. saattamalla reagoimaan alkalimetallialempialkanolaatin kanssa
10 alempialkylioksilla.
15

Saadut kaavan I mukaiset yhdisteet voidaan muuntaa sinänsä tunnetulla tavalla toisiksi kaavan I mukaisiksi yhdisteiksi.

- 20 Siten esimerkiksi kaavan I mukaisiin yhdisteisiin, joissa R_3 on vety, voidaan liittää vedystä poikkeava tähde R_3 , jolloin toimitaan esimerkiksi vastaavalla tavalla, kuten on esitetty menetelmämuunnelmassa a).

- 25 Edelleen kaavan I mukaisissa yhdisteissä vapaat ja funktionaalisesti muunnetut karboksiryhmät voidaan muuntaa toisiinsa tavanomaisella tavalla. Esimerkiksi esteröidyt tai amidoidut tai heteroaromaattiseen rengasjärjestelmään
30 liitetyt karboksiryhmät sekä heteroaromaattiseen rengasjärjestelmään liitetyt syanoryhmät voidaan hydrolysoida karboksiksi happaman tai etenkin emäksisen aineen, kuten alkalimetallihydroksidin, esim. litiumhydroksidin läsnäollessa.

- 35 Saaduissa yhdisteissä, joissa R_2 sisältää suoraan tai väliryhmän kautta sitoutuneen 3-amino-1,2,4-oksadiatsol-5-

yyli ryhmän, niiden 3-aminoryhmä voidaan korvata halogeeneilla tavanomaisella tavalla, esimerkiksi käsittelemällä natriumnitriitillä halogeenivetyhapon läsnäollessa tai syanolla käsittelemällä amyylinitriitillä. Vastaavalla tavalla halogeeni voidaan korvata eetteröidyllä hydroksilla, esim. saattamalla reagoimaan alkalimetallialempialkanolaatin kanssa alempialkyylioksilla.

Saadut suolat voidaan muuntaa sinänsä tunnetulla tavalla vapaiksi yhdisteiksi, esim. käsittelemällä emäksellä, kuten alkalimetallihydroksidilla, metallikarbonaatilla tai -vetykarbonaatilla, tai ammoniakilla, tai jollakin muulla alussa mainitulla suolan muodostavalla emäksellä tai vast. hapolla, kuten mineraalihakolla, esim. kloorivedyllä, tai jollakin muulla alussa mainitulla suolan muodostavalla hapolla.

Saadut suolat voidaan muuntaa sinänsä tunnetulla tavalla toisiksi suoloiksi, happoadditiosuolat esim. käsittelemällä toisen hapon sopivalla metallisuolalla, kuten natrium-, barium- tai hopeasuolalla sopivassa liuotuksessa, johon muodostuva epäorgaaninen suola ei liukene ja eroaa siten reaktiotasapainosta, ja emässuolat vapauttamalla vapaa happoa ja muodostamalla uudelleen suola.

Kaavan I mukaiset yhdisteet sekä niiden suolat voidaan saada myös hydraattien muodossa tai ne voivat sisältää kiteyttämiseen käytettyä liuotinta.

Johtuen uusien vapaassa muodossa ja suolojensa muodossa esiintyvien yhdisteiden läheisestä suhteesta tarkoitetaan edellä ja seuraavassa vapailla yhdisteillä ja niiden suoloilla merkityksen- ja tarkoituksenmukaisesti mahdollisesti myös vastaavia suoloja tai vast. vapaita yhdisteitä.

Saadut diastereomeeriseokset ja rasemaattiseokset voidaan erottaa aineosien fysikaalis-kemiallisten erojen perusteella tunnetulla tavalla puhtaiksi diastereomeereiksi tai vast. rasemaateiksi, esimerkiksi kromatografian ja/-
5 tai jakokiteytyksen avulla.

Saadut rasemaatit voidaan hajottaa edelleen tunnettujen menetelmien mukaisesti optisiksi antipodeiksi, esimerkiksi kiteyttämällä uudelleen optisesti aktiivisesta liuot-
10 timesta, mikro-organismien avulla tai saattamalla saatu diastereomeeriseos tai vast. rasemaatti reagoimaan optisesti aktiivisen apuyhdisteen, esim. kaavan I mukaisiin yhdisteisiin sisältyvien happamien, emäksisten tai funktionaalisesti muunnettujen ryhmien mukaisesti optisesti
15 aktiivisen hapon, emäksen tai optisesti aktiivisen alcoholin kanssa diastereomeeristen suolojen tai vast. funktionaalisten johdannaisten, kuten estereiden seoksiksi, erottamalla ne diastereomeereiksi, joista kulloinkin haluttu enantiomeeri voidaan vapauttaa kulloinkin tavan-
20 omaisella tavalla. Tähän tarkoitukseen sopivia emäksiä, happoja tai vast. alkoholeja ovat esimerkiksi optisesti aktiiviset alkaloidiemäkset, kuten strykniini, kinkoniini tai brusiini, tai D- tai L-(1-fenyyli)etyyliamiini, 3-pipekoliini, efedriini, amfetamiini ja vastaavat synteet-
25 tisesti saatavat emäkset, optisesti aktiiviset karboksyyli- tai sulfonihapot, kuten kiinahappo tai D- tai L-viinihappo, D- tai L-di-o-toluyyliviinihappo, D- tai L-ome-
nahappo, D- tai L-mantelihappo, tai D- tai L-kamfe-
30 risulfonihappo, tai vast. optisesti aktiiviset alkoholit, kuten borneoli tai D- tai L-(1-fenyyli)etanoli.

Keksintö koskee myös niitä menetelmän suoritusmuotoja, joiden mukaisesti lähdetään menetelmän jossakin vaiheessa välituotteena saatavasta yhdisteestä ja suoritetaan puut-
35 tuvaiheet tai lähtöaine käytetään suolan muodossa tai muodostetaan etenkin reaktio-olosuhteissa.

Uudet lähtöaineet, jotka on kehitetty erityisesti keksinnön mukaisten yhdisteiden valmistamiseksi, etenkin alussa erittäin edullisiksi esitettyihin kaavan I mukaisiin yhdisteisiin johtava lähtöainevalinta, menetelmät niiden valmistamiseksi ja niiden käyttö välituotteina muodostavat samoin keksinnön kohteen.

Uusia kaavan I mukaisia yhdisteitä voidaan käyttää esim. farmaseuttisten valmisteiden muodossa, jotka sisältävät terapeuttisesti vaikuttavan määrän aktiivista ainetta, mahdollisesti yhdessä epäorgaanisten tai orgaanisten, kiinteiden tai nestemäisten, farmaseuttisesti hyväksyttävien kantoaineiden kanssa, jotka sopivat enteraaliseen, esim. oraaliseen tai parenteraaliseen käyttöön. Siten käytetään tabletteja tai gelatiinikapseleita, jotka sisältävät vaikuttavan aineen yhdessä laimentimien, esim. laktoosin, dekstroosin, sakkaroosin, manniitin, sorbiitin, selluloosan ja/tai voiteluaineiden, esim. piimaan, talkin, steariinihapon tai sen suolojen, kuten magnesium- tai kalsiumstearaatin ja/tai polyetyleeniglykolin kanssa. Tabletit voivat sisältää samoin sideaineita, esim. magnesiumaluminiumsiliikaattia, tärkkelyksiä, kuten maissi-, vehnä-, riisi- tai nuolijuuritärkkelystä, gelatiinia, traganttia, metyyliiselluloosaa, natriumkarboksimeetyliiselluloosaa ja/tai polyvinyylipyrrolidonia, ja haluttaessa hajotusaineita, esim. tärkkelyksiä, agaria, algiinihappoa tai sen suolaa, esim. natriumalginaattia ja/tai kuohuseoksia, tai absorptioaineita, väriaineita, maakuaineita ja makeuttimia. Edelleen uusia kaavan I mukaisia yhdisteitä voidaan käyttää parenteraalisesti annettavien valmisteiden tai infuusioliuosten muodossa. Tällaiset liuokset ovat etenkin isotonisia vesiliuoksia tai -suspensioita, jolloin nämä voidaan valmistaa ennen käyttöä esim. lyofilisoitujen valmisteiden kohdalla, jotka sisältävät vaikuttavan aineen yksinään tai yhdessä kantoaineen, esim. manniitin kanssa. Farmaseuttiset valmisteet voivat olla steriloituja ja/tai ne voivat sisältää apuai-

neita, esim. säilöntä-, stabilointi-, kostutus- ja/tai emulgointiaineita, liukoiseksi tekeviä aineita, suoloja osmoottisen paineen säätämiseksi ja/tai puskureita. Nämä farmaseuttiset valmisteet, jotka voivat haluttaessa sisältää muita farmakologisesti vaikuttavia aineita, valmistetaan sinänsä tunnetulla tavalla, esim. tavanomaisten sekoitus-, granulointi-, rakeistus-, liuotus- tai lyofilisointimenetelmien avulla ja ne sisältävät n. 0,1 % - 100 %, etenkin n. 1 % - n. 50 %, lyofilisaatit jopa n. 100 % aktiivista ainetta.

Keksintö koskee samoin kaavan I mukaisten yhdisteiden käyttöä etenkin farmaseuttisten valmisteiden muodossa.

Annostus voi riippua eri tekijöistä, kuten antotavasta, lajista, iästä ja/tai yksilöllisestä tilasta. Päivittäin annettavat annokset ovat oraalisisä käytössä n. 1 - n. 50 mg/kg, etenkin 5 - n. 25 mg/kg ja n. 70 kg lämminveriselle etenkin n. 70 mg - n. 3500 mg, etenkin n. 350 - n. 1750 mg, joka jaetaan tarkoituksenmukaisesti 2 - 6, esim. 3 tai 4 yksittäisannokseksi.

Seuraavat esimerkit havainnollistavat keksintöä; lämpötilat on esitetty celsius-asteina, paineet mbaareina.

Esimerkki 1: Liuokseen, jossa on 0,62 g 3-{N-[1-(3-syanofenyyli)etyyli]amino}-2(S)-hydroksi-propyyli(sykloheksyyli)fosfiinihappoetyyliesteriä 10 ml:ssa absoluuttista dikloorimetaania, lisätään 0,97 g trimetyyllibromisilaania. Muodostunutta liuosta sekoitetaan 24 tunnin ajan huoneen lämpötilassa, haihtuvat aineosat poistetaan alennetussa paineessa ja jäännös liuotetaan 99,9%:iseen metanoliin. Sekoitetaan 1 tunnin ajan huoneen lämpötilassa, sitten liuotin poistetaan ja jäännös kiteytetään etanolista. Saadaan 3-{N-[1-(3-syanofenyyli)etyyli]amino}-2(S)-hydroksi-propyyli(sykloheksyyli)fosfiinihappo-hydrobromidi, sp. 209 - 210°.

Lähtöaine voidaan valmistaa esim. seuraavasti:

- 21 g 99%:ista natriumhydridiä liuotetaan huoneen lämpötilassa argonin atmosfäärissä 1000 ml:aan vedetöntä tetrahydrofuraania ja sitten siihen lisätään 2,5 tunnin kuluessa tipoittain liuos, jossa on 172,2 g 1,1-dietoksietyylifosfiinihappoetyyliesteriä, jolloin lämpötila pidetään 20 - 25°:ssa. Reaktio on eksoterminen ja siinä kehittyy kaasua. Sekoitetaan 1,5 tunnin ajan huoneen lämpötilassa, lisätään 142,2 g bromimetyylisykloheksaania ja kuumennetaan 24 tunnin ajan palautusjäähdyttäen. Suspensio jäähdytetään 4°:seen ja siihen lisätään varovasti 250 ml vettä. Muodostuu kaksi faasia. Tetrahydrofuraanifaasi erotetaan ja vesifaasi uutetaan kaksi kertaa kulloinkin 250 ml:lla dikloorimetaania. Haihduttamisen jälkeen saadaan ruskea öljy, joka tuottaa alennetussa paineessa suoritettun tislauksen jälkeen 1,1-dietoksietyyli(sykloheksyyylimetyyli)fosfiinihappoetyyliesterin, $k_p = 95^\circ$ ($1,8 \times 10^{-4}$ mbaaria).
- 20 Liuokseen, jossa on 213 g 1,1-dietoksietyyli(sykloheksyyylimetyyli)fosfiinihappoetyyliesteriä 600 ml:ssa dikloorimetaanin ja etanolin seosta (90:10 tilav.-%), lisätään 150 g trimetyylikloorisilaania ja sekoitetaan 2 - 3 päivän ajan huoneen lämpötilassa. Liuotin poistetaan ja jäännös tislataan alennetussa paineessa. Saadaan P-(sykloheksyyylimetyyli)fosfiinihappoetyyliesteri, $k_p = 50^\circ$ (2×10^{-4} mbaaria).
- 30 Liuokseen, jossa on 51,0 g P-(sykloheksyyylimetyyli)fosfiinihappoetyyliesteriä 750 ml:ssa absoluuttista tetrahydrofuraania ja 29,8 g trietyyliamiinia, lisätään 32 g trimetyylikloorisilaania. Muodostuu valkoinen sakka. Saatua suspensiota sekoitetaan 24 tunnin ajan huoneen lämpötilassa, suodatetaan argonin atmosfäärissä ja haihdutetaan. Jäljelle jäävään värittömään öljyyn lisätään 24 g (R)-epikloorihydriiniä ja 6,6 g vedetöntä sinkkikloridia.

Reaktio on voimakkaasti eksoterminen. Reaktion päätyttyä reaktioseosta lämmitetään 24 tunnin ajan 60°:ssa, sitten se jäädytetään huoneen lämpötilaan, lisätään 250 ml dikloorimetaania ja pestään vedellä. Orgaaninen faasi erotetaan, kuivatetaan natriumsulfaatin päällä ja haihdutetaan. Jäännös otetaan seokseen, jossa on 99 ml metanolia ja 1 ml etikkahappoa, sekoitetaan 24 tunnin ajan huoneen lämpötilassa ja haihdutetaan. Jäännös kromatografoidaan piihappogeelissä ja se tuottaa 3-kloori-2(R)-hydroksi-propyyli(sykloheksyyylimetyyli)-fosfiinihappoetyyliesterin värittömänä öljynä.

Seosta, jossa on 5,65 g 3-kloori-2(R)-hydroksi-propyyli(sykloheksyyylimetyyli)-fosfiinihappoetyyliesteriä, 2,92 g N-[1-(3-syanofenyyli)etyyli]amiinia ja 2,60 g Hünigemästä ja 10 ml etanolia, kuumennetaan 5 päivän ajan palautusjäädyttären, sitten se jäädytetään huoneen lämpötilaan ja haihdutetaan. Jäännöksen kromatografia piihappogeelissä tuottaa 3-{N-[1-(3-syanofenyyli)etyyli]amino}-2(S)-hydroksi-propyyli(sykloheksyyylimetyyli)fosfiinihappoetyyliesterin öljynä; $[\alpha]_D^{20} = +8,6^\circ$ (c = 1,225 trikloorimetaanissa).

Esimerkki 2: Liuokseen, jossa on 3,0 g 3-{N-[1-(3-syanofenyyli)etyyli]amino}-2(S)-hydroksi-propyyli(sykloheksyyylimetyyli)fosfiinihappoetyyliesteriä 10 ml:ssa etanolia, lisätään liuos, jossa on 0,4 g litiumhydroksidia 10 ml:ssa vettä, ja kuumennetaan 24 tunnin ajan palautusjäädyttären. Jäädytetään 4°:seen ja neutraloidaan vesipitoisella fosforihapolla. Liuotin poistetaan ja jäännös otetaan lämpimään metanoliin ja suodatetaan. Liuottimen poistamisen ja etanoli/asetonista suoritettun kiteytyksen jälkeen saadaan litium-3-{N-[1-(3-karboksifenyyli)etyyli]amino}-2(S)-hydroksi-propyyli(sykloheksyyylimetyyli)fosfinaatti, sp. 160 - 184°.

Esimerkki 3: Vastaavalla, esimerkissä 1 esitetyllä tavalla saattamalla 3-kloori-2(R)-hydroksi-propyyli(sykloheksyylimetyyli)-fosfiinihappoetyyliesteri reagoimaan 1-(3-metoksikarbonyylifenyyli)etyyliamiinin kanssa saadaan

- 5 litium-3-{N-[1-(3-karboksifenyyli)etyyli]amino}-2(S)-hydroksi-propyyli(sykloheksyylimetyyli)fosfinaatti, sp. 160 - 184°, joka on identtinen esimerkin 2 mukaisen tuotteen kanssa.

10 Esimerkki 4: Vastaavalla, esimerkissä 1 esitetyllä tavalla saadaan

- a) 3-{N-[1-(4-syanofenyyli)etyyli]amino}-2(S)-hydroksi-propyyli(sykloheksyylimetyyli)fosfiinihappo, sp. 204 -
15 209°,
b) 3-{N-[1(S)-(4-syanofenyyli)etyyli]amino}-2(S)-hydroksi-propyyli(sykloheksyylimetyyli)fosfiinihappo-hydrobromidi, sp. 217 - 218°,
c) 3-{N-[1(R)-(4-syanofenyyli)etyyli]amino}-2(S)-hydroksi-propyyli(sykloheksyylimetyyli)fosfiinihappo-hydrobromidi, sp. 210 - 212°,
20 d) 3-{N-[1(S)-(3-syanofenyyli)etyyli]amino}-2(S)-hydroksi-propyyli(sykloheksyylimetyyli)fosfiinihappo-hydrobromidi, sp. 224 - 225°,
25 e) 3-{N-[1(S)-(3-syanofenyyli)etyyli]amino}-2(R)-hydroksi-propyyli(sykloheksyylimetyyli)fosfiinihappo-hydrobromidi, sp. 168 - 170°,
f) 3-{N-[1(R)-(3-syanofenyyli)etyyli]amino}-2(S)-hydroksi-propyyli(sykloheksyylimetyyli)fosfiinihappo-hydrobromidi, sp. 220 - 222°.
30

Esimerkki 5: Vastaavalla, esimerkissä 2 esitetyllä tavalla saadaan:

- 35 a) 3-{N-[1-(4-karboksifenyyli)etyyli]amino}-2(S)-hydroksi-propyyli(sykloheksyylimetyyli)fosfiinihappo, sp. 180 - 187°,

- b) litium-3-{N-[1(S)-(4-karboksifenyyli)etyyli]amino}-
2(S)-hydroksi-propyyli(sykloheksyylimetyyli)fosfinaatti,
sp. 184 - 186°,
- 5 c) litium-3-{N-[1(R)-(4-karboksifenyyli)etyyli]amino}-
2(S)-hydroksi-propyyli(sykloheksyylimetyyli)fosfinaatti,
sp. 190 - 192°,
- d) litium-3-{N-[1(S)-(3-karboksifenyyli)etyyli]amino}-
2(S)-hydroksi-propyyli(sykloheksyylimetyyli)fosfinaatti,
sp. 180 - 182°,
- 10 e) litium-3-{N-[1(S)-(3-karboksifenyyli)etyyli]amino}-
2(R)-hydroksi-propyyli(sykloheksyylimetyyli)fosfinaatti,
sp. 184 - 186°,
- f) litium-3-{N-[1(R)-(3-karboksifenyyli)etyyli]amino}-
2(S)-hydroksi-propyyli(sykloheksyylimetyyli)fosfinaatti,
15 sp. 181 - 183°,
- g) litium-3-{N-[1(R)-(3-karboksifenyyli)etyyli]amino}-
2(S)-hydroksi-propyyli(sykloheks-3-enyylimetyyli)fos-
finaatti,
- h) litium-3-{N-[1(S)-(4-karboksifenyyli)etyyli]amino}-
20 2(S)-hydroksi-propyyli(sykloheks-3-enyylimetyyli)fos-
finaatti.

Esimerkki 6: Vastaavalla, esimerkissä 1 esitetyllä taval-
la saadaan

25

- a) 3-{N-[1-(4-syanofenyyli)etyyli]amino}-2(S)-hydroksi-
propyyli(bentsyyli)fosfiinihappo, sp. 110 - 120°,
- b) 3-{N-[1-(3-syanofenyyli)etyyli]amino}-2(S)-hydroksi-
propyyli(bentsyyli)fosfiinihappo-hydrobromidi, sp. 134 -
30 138°.

Esimerkki 7: Vastaavalla, esimerkissä 2 esitetyllä taval-
la saadaan

35

- a) 3-{N-[1-(4-karboksifenyyli)etyyli]amino}-2(S)-hydrok-
si-propyyli(bentsyyli)fosfiinihappo, sp. 188 - 191°,

- b) litium-3-{N-[1-(3-karboksifenyyli)etyyli]amino}-2(S)-hydroksi-propyyli(bentsyyli)fosfinaatti, sp. 185 - 190°,
 c) 3-{N-[1-(3-karboksi-4-metoksifenyyli)etyyli]amino}-2(S)-hydroksi-propyyli(bentsyyli)fosfiinihappo.

5

Esimerkki 8: Vastaavalla, esimerkeissä 1 - 3 esitetyllä tavalla voidaan valmistaa edelleen:

- 3-{{N-{1-[3-(isoksatsol-5-yyli)fenyyli]etyyli}amino}}-
 10 2(S)-hydroksi-propyyli(sykloheksyyylimettyyli)fosfiinihap-
 po,
 3-{{N-{1-[3-(isoksatsol-2-yyli)fenyyli]etyyli}amino}}-
 2(S)-hydroksi-propyyli(sykloheksyyylimettyyli)fosfiinihap-
 po,
 15 3-{{N-{1-[3-(1,2,4-oksadiatsol-5-yyli)fenyyli]etyyli}-
 amino}}-2(S)-hydroksi-propyyli(sykloheksyyylimettyyli)fos-
 fiinihappo,
 3-{{N-{1-[3-(1,2,4-oksadiatsol-3-yyli)fenyyli]etyyli}-
 amino}}-2(S)-hydroksi-propyyli(sykloheksyyylimettyyli)fos-
 20 fiinihappo,
 3-{{N-{1-[3-(1,2,4-triatsol-3-yyli)fenyyli]etyyli}ami-
 no}}-2(S)-hydroksi-propyyli(sykloheksyyylimettyyli)fosfiini-
 happo,
 3-{{N-{1-[3-(1,2,4-triatsol-5-yyli)fenyyli]etyyli}ami-
 25 no}}-2(S)-hydroksi-propyyli(sykloheksyyylimettyyli)fos-
 fiinihappo,
 3-{{N-{1-[3-(tetratsol-5-yyli)fenyyli]etyyli}amino}}-
 2(S)-hydroksi-propyyli(sykloheksyyylimettyyli)fosfiinihap-
 po,
 30 3-{{N-{1-[4-(3-amino-1,2,4-oksadiatsol-5-yyli)fenyyli]-
 etyyli}amino}}-2(S)-hydroksi-propyyli(sykloheksyyylimettyy-
 li)fosfiinihappo,
 3-{{N-{1-[4-(3-amino-1,2,4-oksadiatsol-5-yyli)fenyyli]-
 etyyli}amino}}-2(S)-hydroksi-propyyli(bentsyyli)fos-
 35 fiinihappo,
 3-{N-[1-(4-karboksimeettylifenyyli)etyyli]amino}-2(S)-hyd-
 roksi-propyyli(sykloheksyyylimettyyli)fosfiinihappo,

- 3-{N-[1-(2-karboksimetyylipyrid-4-yyli)etyyli]amino}-
2(S)-hydroksi-propyyli(sykloheksyylimetyyli)fosfiinihap-
po,
3-{N-[1-(4-karboksimetyylifenyyli)etyyli]amino}-2(S)-hyd-
5 roksi-propyyli(sykloheksyylimetyyli)fosfiinihappo ja
3-{N-[1-(4-karboksimetyylifenyyli)etyyli]amino}-2(S)-hyd-
roksi-propyyli(bentsyyli)fosfiinihappo.

Esimerkki 9: Vastaavalla, esimerkissä 2 esitetyllä taval-
10 la saadaan

- a) litium-3-{N-[1-(R)-(3-karboksifenyyli)etyyli]amino}-2-
(S)-hydroksi-propyyli(dietoksimetyyli)fosfinaatti, sp.
166 - 168°,
15 b) litium-3-{N-[1-(S)-(3-karboksifenyyli)etyyli]amino}-2-
(S)-hydroksi-propyyli(dietoksimetyyli)fosfinaatti, sp.
168 - 170°.

Esimerkki 10: Liuokseen, jossa on 0,25 g 3-{{N-[1-[4-(3-
20 amino-1,2,4-oksadiatsol-5-yyli)fenyyli]etyyli]amino}}-
2(S)-hydroksi-propyyli(sykloheksyylimetyyli)fosfiinihap-
poetyyliesteriä 1 ml:ssa etanolia, lisätään liuos, jossa
on 27 mg litiumhydroksidia, ja kuumennetaan 24 tunnin
ajan palautusjäähdyttäen. Sitten annetaan jäähtyä huoneen
25 lämpötilaan ja säädetään pH-arvoon 7 väkevällä fosforiha-
polla. Muodostuu valkoinen sakka. Sen suspensio haihdute-
taan kuiviin, jäännös otetaan metanoliin ja suodatetaan.
Kirkkaan suodatusliuoksen annetaan seistä 24 tunnin ajan
4°:ssa. Erottuu kiteitä, jotka suodatetaan ja kuivatetaan
30 alennetussa paineessa. Saadaan 3-{{N-[1-[4-(3-amino-
1,2,4-oksadiatsol-5-yyli)fenyyli]etyyli]amino}}-2(S)-hyd-
roksi-propyyli(sykloheksyylimetyyli)fosfiinihappo kel-
taisten kiteiden muodossa, sp. 222,5 - 224°; massaspekt-
ri: $M^+-1 = 422$, $^1\text{H-NMR}$ -spektri (CD_3OD), δ (ppm) = 8,14
35 (2H, m), 7,68 (2H, m), 4,50 (1H, m), 4,20 (1H, m), 3,19
(1H, dd), 3,02 (1H, dd), 2,10 - 1,54 (12H, m), 1,39 -
0,95 (6H, m).

Lähtöaine voidaan valmistaa esim. seuraavasti:

10 g 4-asetyylibentsoehappoetyyliesteriä ja 40 g ammoniasetaattia liuotetaan 210 ml:aan absoluuttista metanolia ja sitten lisätään 3,63 g natriumsyaaniboorihydridiä. Reaktioliuosta sekoitetaan 24 tunnin ajan huoneen lämpötilassa, jäähdytetään 4°:seen ja säädetään pH-arvoon 1 lisäämällä väkevää suolahappoa. Metanoli poistetaan alennetussa paineessa ja jäljelle jäävä suspensio suodatetaan. Vesipitoinen suodos pestään dietyylieetterillä, säädetään pH-arvoon 10 4°:ssa lisäämällä kiinteää natriumhydroksidia ja uutetaan dietyylieetterillä. Kuivataan natriumsulfaatin päällä, haihdutetaan kuiviin alennetussa paineessa ja jäljelle jäävä öljy tislataan alennetussa paineessa. Saadaan 1-(4-karboksifenyyli)etyyliamiini, kp. = 130 - 140° (6×10^{-2} mbaaria).

0,8 g natriumia liuotetaan 60 ml:aan absoluuttista etanolia ja sitten lisätään 12 g molekyylliseulaa (4 Å) sekä 2,63 g N-hydroksiguanidiinia, sekoitetaan 1 tunnin ajan huoneen lämpötilassa ja lisätään sitten 1,14 g 1-(4-karboksifenyyli)etyyliamiinia. Saatua kellertävän sameaa liuosta kuumennetaan 2 tunnin ajan palautusjäähdyttämällä, minkä jälkeen ohutkerroskromatografialla voidaan todeta täydellinen reaktio. Suodatetaan ja liuotin poistetaan alennetussa paineessa. Jäänös digeroidaan vedellä, jäähdytetään jäähauteessa, sakka suodatetaan pois, pestään pienellä määrällä vettä ja kuivatetaan alennetussa paineessa. Saadaan 1-[4-(3-amino-1,2,4-oksadiatsol-5-yyli)-fenyyli]etyyliamiini, sp. 150 - 151°.

Liuosta, jossa on 0,8 g 1-[4-(3-amino-1,2,4-oksadiatsol-5-yyli)fenyyli]etyyliamiinia ja 1,106 g 3-kloori-2(R)-hydroksi-propyyli(sykloheksyyli)fosfiinihappoetyyliesteriä 5 ml:ssa etanolia ja joka sisältää 0,5 g Hünigemästä, kuumennetaan 24 tunnin ajan palautusjäähdyttämällä. Jäähdytetään huoneen lämpötilaan ja liuotin poistetaan

alennetussa paineessa. Haihdutusjäännöksen kromatografia piihappogeelissä tuottaa 3-{{N-{1-[4-(3-amino-1,2,4-oksadiatsol-5-yyli)fenyyli]etyyli}amino}}-2(S)-hydroksi-propyyli- (sykloheksyyylimetyyli)fosfiinihappoetyyliesterin
 5 vaaleankeltaisena kiintoaineena; massaspektri: $M^+-1 = 449$, $^1\text{H-NMR}$ -spektri (CD_3OD), δ (ppm) = 8,00 (2H, m), 7,45 (2H, m), 4,21 - 3,92 (3H, m), 3,80 (1H, m), 2,70 - 2,30 (2H, m), 2,00 - 1,55 (9H, m), 1,40 - 0,90 (8H, m).

10 Esimerkki 11: Liuokseen, jossa on 0,125 g litium-3-{N-[1(R)-(3-karboksifenyyli)etyyli]amino}-2(S)-hydroksi-propyyli(sykloheks-3-enyyylimetyyli)fosfinaattia 5 ml:ssa etanolia, lisätään 20 mg 5%:ista palladiumhiiltä ja hyd-
 15 rataa huoneen lämpötilassa ja normaalipaineessa 15 minuutin ajan. Katalysaattori suodatetaan Celite®:n läpi ja suodos säädetään pH-arvoon 1 etanolisella suolahapolla. Liuottimen poisto ja uudelleenkiteytys isopropanolista tuottaa litium-3-{N-[1(R)-(3-karboksifenyyli)etyyli]a-
 20 mino}-2(S)-hydroksi-propyyli(sykloheksyyylimetyyli)fosfinaatin, joka on identtinen esimerkin 5(f) mukaisen yhdisteen kanssa.

Vastaavalla tavalla voidaan valmistaa myös litium-3-{N-[1(S)-(4-karboksifenyyli)etyyli]amino}-2(S)-hydroksi-propyyli(sykloheks-3-enyyylimetyyli)fosfinaatti, joka on
 25 identtinen esimerkin 5(g) mukaisen yhdisteen kanssa.

Esimerkki 12: Vastaavalla, esimerkissä 10 esitetyllä tavalla voidaan valmistaa edelleen:

30 3-{{N-{1-[4-(3-amino-1,2,4-oksadiatsol-5-yyli)fenyyli]-etyyli}-amino}}-2(S)-hydroksi-propyyli(bentsyyli)fosfiinihappo,
 35 3-{{N-{1-[3-(3-amino-1,2,4-oksadiatsol-5-yyli)fenyyli]-etyyli}-amino}}-2(S)-hydroksi-propyyli(bentsyyli)fosfiinihappo,

3-{{N-{1-[3-(3-amino-1,2,4-oksadiatsol-5-yyli) fenyyli]-
etyyli}-amino}}-2(S)-hydroksi-propyyli(sykloheksyylimet-
tyyli) fosfiinihappo,
3-{{N-{1-[3-(3-kloori-1,2,4-oksadiatsol-5-yyli) fenyyli]-
etyyli}-amino}}-2(S)-hydroksi-propyyli(sykloheksyylimet-
tyyli) fosfiinihappo,
3-{{N-{1-[3-(3-kloori-1,2,4-oksadiatsol-5-yyli) fenyyli]-
etyyli}-amino}}-2(S)-hydroksi-propyyli(bentsyyli) fosfiini-
happo,
3-{{N-{1-[4-(3-kloori-1,2,4-oksadiatsol-5-yyli) fenyyli]-
etyyli}-amino}}-2(S)-hydroksi-propyyli(bentsyyli) fosfiini-
happo,
3-{{N-{1-[4-(3-kloori-1,2,4-oksadiatsol-5-yyli) fenyyli]-
etyyli}-amino}}-2(S)-hydroksi-propyyli(sykloheksyylimet-
tyyli) fosfiinihappo,
3-{{N-{1-[4-(1,2,4-oksadiatsol-5-yyli) fenyyli]etyyli}ami-
no}}-2(S)-hydroksi-propyyli(sykloheksyylimettyyli) fosfiini-
happo,
3-{{N-{1-[4-(1,2,4-oksadiatsol-5-yyli) fenyyli]etyyli}ami-
no}}-2(S)-hydroksi-propyyli(bentsyyli) fosfiinihappo,
3-{{N-{1-[3-(1,2,4-oksadiatsol-5-yyli) fenyyli]etyyli}ami-
no}}-2(S)-hydroksi-propyyli(sykloheksyylimettyyli) fosfiini-
happo,
3-{{N-{1-[3-(1,2,4-oksadiatsol-5-yyli) fenyyli]etyyli}ami-
no}}-2(S)-hydroksi-propyyli(bentsyyli) fosfiinihappo,
3-{{N-{1-[3-(3-karboksi-4-metoksifenyyli) etyyli]amino}-2(S)-
hydroksi-propyyli(pyrid-3-yylimettyyli) fosfiinihappo,
3-{{N-{1-[3-(3-karboksi-4-metoksifenyyli) etyyli]amino}-2(S)-
hydroksi-propyyli(tien-2-yylimettyyli) fosfiinihappo,
3-{{N-{1-[3-(3-karboksi-4-metoksifenyyli) etyyli]amino}-2(S)-
hydroksi-propyyli(furyl-2-yylimettyyli) fosfiinihappo.

Esimerkki 13: Liuos, jossa on 1,0 g litium-3-{N-[1(S)-(3-karboksifenyyli)etyyli]amino}-2(S)-hydroksi-propyyli(sykloheksyyylimetyyli)fosfinaattia 2 ml:ssa vettä, laitetaan DOWEX® 50Wx8-ioninvaihdinpylvääseen (40 - 60 Mesh) ja eluoidaan vedellä. Ninhydriini-positiiviset fraktiot yh-

distetään ja haihdutetaan kuiviin alennetussa paineessa. Kiteyttämällä vaahtomainen haihdutusjäännös etaali/tetrahydrofuraanista saadaan 3-{N-[1(S)-(3-karboksifenyyli)-etyyli]amino}-2(S)-hydroksi-propyyli(sykloheksyyylimetyyli)fosfiinihappo, sp. 225 - 228°.

Esimerkki 14: Tabletit, jotka sisältävät 200 mg 3-{N-[1-(3-syanofenyyli)etyyli]amino}-2(S)-hydroksi-propyyli(sykloheksyyylimetyyli)fosfiinihappoa tai sen suolaa, voidaan valmistaa seuraavasti:

Koostumus (10.000 tablettia)

	vaikuttavaa ainetta	2000,0 g
15	laktoosia	500,0 g
	perunatärkkelystä	352,0 g
	gelatiinia	8,0 g
	talkkia	60,0 g
	magnesiumstearaattia	10,0 g
20	piidioksidia (korkeadisperssiä)	20,0 g
	etanolia	q.s.

Vaikuttava aine sekoitetaan laktoosin ja perunatärkkelyksen (292 g) kanssa, seos kostutetaan gelatiinin etanoli-sella liuoksella ja granuloidaan seulan läpi. Kuivattamisen jälkeen sekoitetaan mukaan loput perunatärkkelyksestä, magnesiumstearaatti, talkki ja piidioksidi ja seos puristetaan tableteiksi, jotka painavat 295,0 mg ja jotka sisältävät 50,0 mg vaikuttavaa ainetta ja jotka voidaan varustaa haluttaessa jakourilla annostuksen parempaa sovitusta varten.

Esimerkki 15: Lakkatabletit, jotka sisältävät 400 mg 3-{N-[1-(3-syanofenyyli)etyyli]amino}-2(S)-hydroksi-propyyli(sykloheksyyylimetyyli)fosfiinihappoa tai sen suolaa, voidaan valmistaa seuraavasti:

Koostumus (1000 lakkatablettia)

	vaikuttavaa ainetta	400,0 g
	laktoosia	100,0 g
5	maissitärkkelystä	70,0 g
	talkkia	8,5 g
	kalsiumstearaattia	1,5 g
	hydroksipropyylimetyyliselluloosaa	2,36 g
	sellakkaa	0,64 g
10	vettä	q.s.
	metyleenikloridia	q.s.

- Vaikuttava aine, laktoosi ja 40 g maissitärkkelystä sekoitetaan ja kostutetaan liisterillä, joka on valmistettu 15 g:sta maissitärkkelystä ja vedestä (lämmittäen), ja granuloidaan. Granulaatti kuivatetaan, lisätään loput maissitärkkelyksestä, talkki ja kalsiumstearaatti ja sekoitetaan granulaatin kanssa. Seos puristetaan tableteiksi (paino: 583 mg) ja nämä lakataan hydroksipropyylimetyyliselluloosan ja sellakan liuoksella metyleenikloridissa; lakkatabletin loppupaino: 585 mg.

- Esimerkki 16: Gelatiinikapselit, jotka sisältävät 500 mg vaikuttavaa ainetta, esim. 3-{N-[1-(3-syanofenyyli)etyyliamino]-2(S)-hydroksi-propyyli(sykloheksyyylimetyyli)-fosfiinihappoa tai sen suolaa, voidaan valmistaa esim. seuraavasti:

Koostumus (1000 kapselia)

30	vaikuttavaa ainetta	500,0 g
	laktoosia	250,0 g
	mikrokiteistä selluloosaa	30,0 g
	natriumlauryylisulfaattia	2,0 g
35	magnesiumstearaattia	8,0 g

Natriumlauryylisulfaatti seulotaan lyofilisoitiin vaikuttavaan aineeseen seulalla, jonka silmäkoko on 0,2 mm. Molemmat komponentit sekoitetaan perusteellisesti keskenään. Sitten mukaan seulotaan ensin laktoosi seulalla, 5 jonka silmäkoko on 0,6 mm, ja sitten mikrokiteinen selluloosa seulalla, jonka silmäkoko on 0,9 mm. Tämän jälkeen sekoitetaan uudelleen perusteellisesti 10 minuutin ajan. Lopuksi seulotaan mukaan magnesiumstearaatti seulalla, 10 jonka silmäkoko on 0,8 mm. Sekoitetaan edelleen 3 minuutin ajan ja sitten kulloinkin 790 mg saatua valmistetta täytetään sopivankokoisiin gelatiinipistokapseleihin.

Esimerkki 17: 5%:inen injektio- tai infuusioliuos, joka sisältää 3-{N-[1-(3-syanofenyyli)etyyli]amino}-2(S)-hydroksi-propyyli(sykloheksyyliimetyyli)-fosfiinihappoa tai 15 sen suolaa, voidaan valmistaa esimerkiksi seuraavasti:

Koostumus (1000 tai vast. 400 ampullia)

20	vaikuttavaa ainetta	125,0 g
	natriumkloridia	22,5 g
	fosfaattipuskuria, pH = 7,4	300,0 g
	demineralisoitua vettä	ad 2500,0 ml

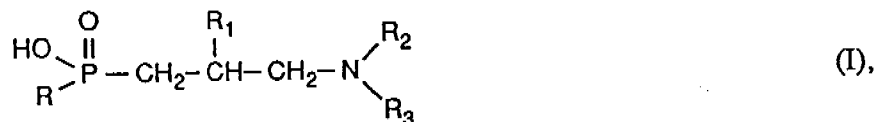
25 Vaikuttava aine ja natriumkloridi liuotetaan 1000 ml:aan vettä ja suodatetaan mikrosuodattimen läpi. Lisätään puskuriliuos ja täydennetään vedellä 2500 ml:aan. Annosyksikkömuotojen valmistamiseksi täytetään kulloinkin 1,0 tai 2,5 ml lasiampulleihin, jotka sisältävät tällöin kulloinkin 50 tai vast. 125 mg vaikuttavaa ainetta. 30

Esimerkki 18: Vastaavalla, edellä olevissa valmistusesimerkeissä esitetyllä tavalla voidaan valmistaa myös farmaseuttisia valmisteita, jotka sisältävät jotain muuta 35 esimerkkien 1 - 13 mukaista kaavan I yhdistettä.

Patenttivaatimukset

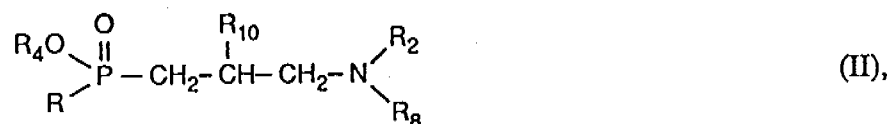
1. Analogiamenetelmä terapeuttisesti käyttökelpoisten
kaavan I

5



mukaisten N-aralkyyli- ja N-heteroaralkyyliaminoalkaa-
nifosfiinihappojen ja niiden suolojen valmistamiseksi,
jossa kaavassa R merkitsee alifaattista, sykloalifaattis-
ta, sykloalifaattis-alifaattista, aralifaattista tai he-
teroaryylialifaattista tähdettä, jossa on vähintään 2 C-
atomia, R₁ merkitsee vetyä tai hydroksia, R₂ merkitsee
suoraan tai väliryhmän (spacer) kautta sitoutuneella,
mahdollisesti funktionaalisesti muunnetulla karboksilla
substituoitua aralifaattista tai heteroaryylialifaattista
tähdettä ja R₃ merkitsee vetyä, alempialkyyliä tai ryhmää
R₂, tunnettu siitä, että kaavan II

20



25 mukaisessa yhdisteessä, jossa R₄ merkitsee hydroksisuoja-
ryhmää, R₈ merkitsee ryhmää R₃ tai aminosuojaryhmää ja R₁₀
merkitsee vetyä tai suojattua hydroksia, jolloin tähteil-
lä R, R₁, R₂ ja R₃ on esitetty merkitys, tai sen suolassa
vapautetaan hydroksiryhmät korvaamalla hydroksisuojaryhmä
30 R₄ vedyllä ja lohkaistaan mahdollisesti aminosuojaryhmä R₈
ja vapautetaan mahdollisesti suojatut hydroksiryhmät täh-
teestä R₁₀ ja haluttaessa muunnetaan saatu yhdiste joksi-
kin toiseksi kaavan I mukaisesti yhdisteeksi, erotetaan
menetelmän mukaisesti saatava isomeeriseos komponenteik-
seen ja erotetaan kulloinkin parhaimpana pidetty isomeeri
35 ja/tai muunnetaan menetelmän mukaisesti saatava vapaa

yhdiste suolaksi tai menetelmän mukaisesti saatava suola vapaaksi yhdisteeksi.

2. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, **tunnettu**
 5 siitä, että valmistetaan kaavan I mukainen yhdiste tai sen suola, jossa R merkitsee C_3 - C_7 -alkyyliä, α, α -di- C_1 - C_4 -alkoksi- C_1 - C_4 -alkyyliä, C_3 - C_6 -sykloalkyyli- C_1 - C_4 -alkyyliä, C_3 - C_6 -sykloalkenyyli- C_1 - C_4 -alkyyliä tai substituomatota tai C_1 - C_4 -alkyyllillä, C_1 - C_4 -alkoksilla, hydroksilla ja/tai
 10 halogeenilla mono-, di- tai trisubstituotua fenyyli- C_1 - C_4 -alkyyliä, R_1 merkitsee vetyä tai hydroksia, R_2 merkitsee karboksilla, C_1 - C_4 -alkoksikarbonyyllillä, syanolla, karbamoyyllillä, N-mono- tai N,N-di- C_1 - C_4 -alkyylikarbamoyyllillä, karboksi- C_1 - C_4 -alkyyllillä, C_1 - C_4 -alkoksikarbonyyli- C_1 - C_4 -
 15 alkyylillä, syano- C_1 - C_4 -alkyyllillä, karbamoyyli- C_1 - C_4 -alkyyllillä, N-mono- tai N,N-di- C_1 - C_4 -alkyylikarbamoyyli- C_1 - C_4 -alkyyllillä, substituomattomalla tai C_1 - C_4 -alkyyllillä, C_1 - C_4 -alkoksilla, C_1 - C_4 -alkoksikarbonyyllillä, syanolla, hydroksilla, aminolla tai halogeenilla substituoidulla
 20 oksatsolyyllillä, isoksatsolyyllillä, oksadiatsolyyllillä, triatsolyyllillä, tetratsolyyllillä, oksatsolyyli- C_1 - C_4 -alkyyllillä, isoksatsolyyli- C_1 - C_4 -alkyyllillä, oksadiatsolyyli- C_1 - C_4 -alkyyllillä, triatsolyyli- C_1 - C_4 -alkyyllillä tai tetratsolyyli- C_1 - C_4 -alkyyllillä yhden tai kaksi kertaa ja mahdollisesti lisäksi C_1 - C_4 -alkoksilla, polyfluori- C_1 - C_4 -alkoksilla, halogeenilla tai polyfluori- C_1 - C_4 -alkyyllillä substituotua fenyyli-, tienyyli-, furyyli- tai pyridyyli- C_1 - C_4 -alkyyliähdettä ja R_3 merkitsee vetyä tai C_1 - C_4 -alkyyliä.

3. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, **tunnettu**
 siitä, että valmistetaan kaavan I mukainen yhdiste tai sen suola, jossa R merkitsee α, α -di- C_1 - C_4 -alkoksimetyyliä, C_3 - C_6 -sykloalkyyli- C_1 - C_4 -alkyyliä, C_3 - C_6 -sykloalk-3-enyyli-
 35 C_1 - C_4 -alkyyliä tai bentsyyliä, R_1 merkitsee hydroksia, R_2 merkitsee karboksilla, syanolla tai substituomattomalla

tai aminolla tai halogeenilla substituoidulla 1,2,4-oksa-diatsol-5-yyllillä substituotua fenyyli- C_1 - C_4 -alkyyli- R_3 -dettä ja R_3 merkitsee vetyä.

5 4. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, tunnettu siitä, että valmistetaan kaavan I mukainen yhdiste tai sen suola, jossa R merkitsee C_3 - C_5 -alkyyliä, α,α -di- C_1 - C_4 -alkoksimetyyliä, C_3 - C_6 -sykloalkyyli- C_1 - C_4 -alkyyliä tai bentsyyliä, R_1 merkitsee vetyä tai hydroksia, R_2 merkitsee
10 karboksilla, C_1 - C_4 -alkoksikarbonyylillä, syanolla tai karbamoyylillä yhden tai kaksi kertaa ja mahdollisesti lisäksi C_1 - C_4 -alkoksilla, trifluorimetoksilla, halogeenilla tai trifluorimetyylillä substituotua fenyyli- C_1 - C_4 -alkyyli- R_3 -dettä ja R_3 merkitsee vetyä.

15

5. Jonkin patenttivaatimuksista 1 - 4 mukainen menetelmä, tunnettu siitä, että valmistetaan kaavan I mukainen yhdiste, jossa ryhmään R_1 liittyneellä propyleeniketjun C-atomilla, mikäli R_1 on hydroksi, ja/tai tähteen R_2 alifaattisen osan kiraalisella α -C-atomilla, mikäli tällainen esiintyy, on kulloinkin (S)-konfiguraatio.

25 6. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, tunnettu siitä, että valmistetaan 3-{N-[1-(3-syanofenyyli)etyyliamino]}-2(S)-hydroksi-propyyli(sykloheksyyli)-fosfiinihappo tai sen suola.

30 7. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, tunnettu siitä, että valmistetaan 3-{N-[1-(3-karboksifenyyli)etyyliamino]}-2(S)-hydroksi-propyyli(sykloheksyyli)-fosfiinihappo tai sen suola.

35 8. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, tunnettu siitä, että valmistetaan

3-{N-[1-(4-syanofenyyli)etyyliamino]}-2(S)-hydroksi-propyyli(sykloheksyyli)-fosfiinihappo,

- 3-{N-[1(S)-(4-syanofenyyli)etyyli]amino}-2(S)-hydroksi-
propyyli(sykloheksyylimettyyli)fosfiinihappo,
3-{N-[1(R)-(4-syanofenyyli)etyyli]amino}-2(S)-hydroksi-
propyyli(sykloheksyylimettyyli)fosfiinihappo,
5 3-{N-[1(S)-(3-syanofenyyli)etyyli]amino}-2(S)-hydroksi-
propyyli(sykloheksyylimettyyli)fosfiinihappo,
3-{N-[1(S)-(3-syanofenyyli)etyyli]amino}-2(R)-hydroksi-
propyyli(sykloheksyylimettyyli)fosfiinihappo,
3-{N-[1(R)-(3-syanofenyyli)etyyli]amino}-2(S)-hydroksi-
10 propyyli(sykloheksyylimettyyli)fosfiinihappo,
3-{N-[1-(4-karboksifenyyli)etyyli]amino}-2(S)-hydroksi-
propyyli(sykloheksyylimettyyli)fosfiinihappo,
3-{N-[1(S)-(4-karboksifenyyli)etyyli]amino}-2(S)-hydrok-
si-propyyli(sykloheksyylimettyyli)fosfiinihappo,
15 3-{N-[1(R)-(4-karboksifenyyli)etyyli]amino}-2(S)-hydrok-
si-propyyli(sykloheksyylimettyyli)fosfiinihappo,
3-{N-[1(S)-(3-karboksifenyyli)etyyli]amino}-2(S)-hydrok-
si-propyyli(sykloheksyylimettyyli)fosfiinihappo,
3-{N-[1(S)-(3-karboksifenyyli)etyyli]amino}-2(R)-hydrok-
20 si-propyyli(sykloheksyylimettyyli)fosfiinihappo,
3-{N-[1(R)-(3-karboksifenyyli)etyyli]amino}-2(S)-hydrok-
si-propyyli(sykloheksyylimettyyli)fosfiinihappo,
3-{N-[1(R)-(3-karboksifenyyli)etyyli]amino}-2(S)-hydrok-
si-propyyli(sykloheks-3-enyylimettyyli)fosfiinihappo,
25 3-{N-[1(S)-(4-karboksifenyyli)etyyli]amino}-2(S)-hydrok-
si-propyyli(sykloheks-3-enyylimettyyli)fosfiinihappo,
3-{N-[1-(4-syanofenyyli)etyyli]amino}-2(S)-hydroksi-pro-
pyyli(bentsyyli)fosfiinihappo,
3-{N-[1-(3-syanofenyyli)etyyli]amino}-2(S)-hydroksi-pro-
pyyli(bentsyyli)fosfiinihappo,
30 3-{N-[1-(4-karboksifenyyli)etyyli]amino}-2(S)-hydroksi-
propyyli(bentsyyli)fosfiinihappo,
3-{N-[1-(4-karboksifenyyli)etyyli]amino}-2(S)-hydroksi-
propyyli(bentsyyli)fosfiinihappo,
35 3-{N-[1-(3-karboksifenyyli)etyyli]amino}-2(S)-hydroksi-
propyyli(bentsyyli)fosfiinihappo tai

3-{N-[1-(3-karboksi-4-metoksifenyyli)etyyli]amino}-2(S)-hydroksi-propyyli(bentsyyli)fosfiinihappo tai kulloinkin tällaisen yhdisteen suola.

- 5 9. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, tunnettu siitä, että valmistetaan

3-{{N-{1-[3-(isoksatsol-5-yyli)fenyyli]etyyli}amino}}-2(S)-hydroksi-propyyli(sykloheksyyylimettyyli)fosfiinihappo,

- 10 3-{{N-{1-[3-(isoksatsol-2-yyli)fenyyli]etyyli}amino}}-2(S)-hydroksi-propyyli(sykloheksyyylimettyyli)fosfiinihappo,

3-{{N-{1-[3-(1,2,4-oksadiatsol-5-yyli)fenyyli]etyyli}-amino}}-2(S)-hydroksi-propyyli(sykloheksyyylimettyyli)fosfiinihappo,

- 15 3-{{N-{1-[3-(1,2,4-oksadiatsol-3-yyli)fenyyli]etyyli}-amino}}-2(S)-hydroksi-propyyli(sykloheksyyylimettyyli)fosfiinihappo,

- 20 3-{{N-{1-[3-(1,2,4-triatsol-3-yyli)fenyyli]etyyli}amino}}-2(S)-hydroksi-propyyli(sykloheksyyylimettyyli)fosfiinihappo,

3-{{N-{1-[3-(1,2,4-triatsol-5-yyli)fenyyli]etyyli}amino}}-2(S)-hydroksi-propyyli(sykloheksyyylimettyyli)fosfiinihappo,

- 25 3-{{N-{1-[3-(tetratsol-5-yyli)fenyyli]etyyli}amino}}-2(S)-hydroksi-propyyli(sykloheksyyylimettyyli)fosfiinihappo,

3-{{N-{1-[4-(3-amino-1,2,4-oksadiatsol-5-yyli)fenyyli]-etyyli}amino}}-2(S)-hydroksi-propyyli(sykloheksyyylimettyyli)fosfiinihappo,

- 30 3-{{N-{1-[4-(3-amino-1,2,4-oksadiatsol-5-yyli)fenyyli]-etyyli}amino}}-2(S)-hydroksi-propyyli(bentsyyli)fosfiinihappo,

- 35 3-{N-[1-(4-karboksimettyylifenyyli)etyyli]amino}-2(S)-hydroksi-propyyli(sykloheksyyylimettyyli)fosfiinihappo,

3-{N-[1-(2-karboksimetyylipyrid-4-yyli)etyyli]amino}-
2(S)-hydroksi-propyyli(sykloheksyylimetyyli)fosfiinihap-
po,

- 5 3-{N-[1-(4-karboksimetyylifenyyli)etyyli]amino}-2(S)-hyd-
roksi-propyyli(sykloheksyylimetyyli)fosfiinihappo,
3-{N-[1-(4-karboksimetyylifenyyli)etyyli]amino}-2(S)-hyd-
roksi-propyyli(bentsyyli)fosfiinihappo tai
kulloinkin tällaisen yhdisteen suola.

- 10 10. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, **tunnettu**
siitä, että valmistetaan
3-{N-[1-(R)-(3-karboksifenyyli)etyyli]amino}-2-(S)-hyd-
roksi-propyyli(dietoksimetyyli)fosfiinihappo,
3-{N-[1-(S)-(3-karboksifenyyli)etyyli]amino}-2-(S)-hyd-
15 roksi-propyyli(dietoksimetyyli)fosfiinihappo,
3-{{N-{1-[4-(3-amino-1,2,4-oksadiatsol-5-yyli)fenyyli]-
amino}}-2(S)-hydroksi-propyyli(sykloheksyylimetyyli)fos-
fiinihappo,
3-{{N-{1-[4-(3-amino-1,2,4-oksadiatsol-5-yyli)fenyyli]-
20 amino}}-2(S)-hydroksi-propyyli(bentsyyli)fosfiinihappo,
3-{{N-{1-[3-(3-amino-1,2,4-oksadiatsol-5-yyli)fenyyli]-
amino}}-2(S)-hydroksi-propyyli(bentsyyli)fosfiinihappo,
3-{{N-{1-[3-(3-amino-1,2,4-oksadiatsol-5-yyli)fenyyli]-
25 amino}}-2(S)-hydroksi-propyyli(sykloheksyylimetyyli)fos-
fiinihappo,
3-{{N-{1-[3-(3-kloori-1,2,4-oksadiatsol-5-yyli)fenyyli]-
amino}}-2(S)-hydroksi-propyyli(sykloheksyylimetyyli)fos-
fiinihappo,
3-{{N-{1-[3-(3-kloori-1,2,4-oksadiatsol-5-yyli)fenyyli]-
30 amino}}-2(S)-hydroksi-propyyli(bentsyyli)fosfiinihappo,
3-{{N-{1-[4-(3-kloori-1,2,4-oksadiatsol-5-yyli)fenyyli]-
amino}}-2(S)-hydroksi-propyyli(bentsyyli)fosfiinihappo,
3-{{N-{1-[4-(3-kloori-1,2,4-oksadiatsol-5-yyli)fenyyli]-
35 amino}}-2(S)-hydroksi-propyyli(sykloheksyylimetyyli)fos-
fiinihappo,

- 3-{{N-{1-[4-(1,2,4-oksadiatsol-5-yyli)fenyyli]amino}}-
2(S)-hydroksi-propyyli(sykloheksyyylimettyli)fosfiinihap-
po,
- 5 3-{{N-{1-[4-(1,2,4-oksadiatsol-5-yyli)fenyyli]amino}}-
2(S)-hydroksi-propyyli(bentsyyli)fosfiinihappo,
3-{{N-{1-[3-(1,2,4-oksadiatsol-5-yyli)fenyyli]amino}}-
2(S)-hydroksi-propyyli(sykloheksyyylimettyli)fosfiinihap-
po,
- 10 3-{{N-{1-[3-(1,2,4-oksadiatsol-5-yyli)fenyyli]amino}}-
2(S)-hydroksi-propyyli(bentsyyli)fosfiinihappo,
3-{N-[1-(3-karboksi-4-metoksifenyyli)etyyli]amino}-2(S)-
hydroksi-propyyli(pyrid-3-yyylimettyli)fosfiinihappo,
3-{N-[1-(3-karboksi-4-metoksifenyyli)etyyli]amino}-2(S)-
hydroksi-propyyli(tien-2-yyylimettyli)fosfiinihappo,
- 15 3-{N-[1-(3-karboksi-4-metoksifenyyli)etyyli]amino}-2(S)-
hydroksi-propyyli(furyl-2-yyylimettyli)fosfiinihappo tai
kulloinkin tällaisen yhdisteen suola.