

(19)



SUOMI - FINLAND

(FI)

PATENTTI- JA REKISTERIHALLITUS

PATENT- OCH REGISTERSTYRELSEN

FINNISH PATENT AND REGISTRATION OFFICE

(10) FI 940403 A7

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

(21) Patentihakemus - Patentansökan - Patent application **940403**

(51) Kansainvälinen patenttiluokitus - Internationell patentklassifikation -
International patent classification (IPC⁶)
C07D471/04

(22) Tekemispäivä - Ingivningsdag - Filing date **27.01.1994**

(23) Saapumispäivä - Ankomstdag - Reception date **27.01.1994**

(41) Tullut julkiseksi - Blivit offentlig - Available to the public **30.07.1994**

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

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

29.01.1993 JP 5-13441

(71) Hakija - Sökande - Applicant

1 • Tanabe Seiyaku Co., . Ltd., 2-10 Dosho-machi 3-chome, Chuo-ku, Osaka, JAPAN, (JP)

(72) Keksijä - Uppfinnare - Inventor

1 • Tsujihara, Kenji, Saitama-ken, JAPAN, (JP)

2 • Harada, Naoyuki, Japan, JAPAN, (JP)

3 • Ozaki, Kunihiro, Japan, JAPAN, (JP)

4 • Ohashi, Motoaki, Japan, JAPAN, (JP)

5 • Oda, Koji, Japan, JAPAN, (JP)

(74) Asiamies - Ombud - Agent

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

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

Elliptisiinijohdannainen ja menetelmä sen valmistamiseksi

Ellipticinderivat och förfarande för dess framställning

Elliptisiini johdannainen ja menetelmä sen valmistamiseksi. -
Elliptisinderivat samt ett förfarande för dess framställning.

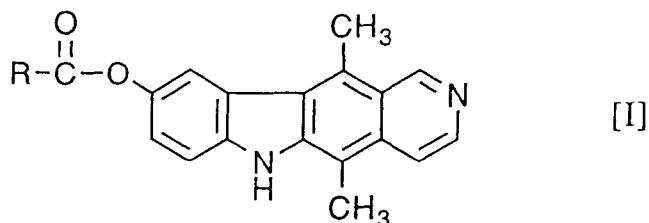
Tämä keksintö koskee uutta elliptisiini johdannaista, joka on käyttökelpoinen kasvaimenvastaisena aineena, ja menetelmää sen valmistamiseksi.

On ollut tunnettua, että 2-metyyli-9-hydroksielliptisiiniumasettaattia voidaan käyttää kasvaimenvastaisena aineena esimerkiksi rintasyöpätyyppejä hoidettaessa (katso The Merck Index, 10. painos, s. 512). Tällä yhdisteellä on kuitenkin erilaisia ongelmia. Esimerkiksi sen farmakologinen aktiivisuus on riittämätön, ts. sillä ei ole riittävää makrobioottista aktiivisuutta hiiriin, joilla on Lewis-keuhkokarsinoma, ja tällä yhdisteellä on huomattavia sivuvaikutuksia kuten tiheä pulssi ja voimakas toksisuus. Sitä paitsi, vaikka 9-hydroksielliptisiinihydrokloridilla on erinomaisempi kasvaimenvastainen aktiivisuus kuin elliptisiinillä, sen vesiliukoisuus on vähäinen, ja siten se ei voi olla kliinisesti käyttökelpoista [The Alkaloids Chemistry and Pharmacology; toimittaja Arnold Brossi; Academic Press Inc. (Lontoo) Ltd.; vol. XXV, s 141 (1985)]

Toisaalta on tunnettu 9-hydroksielliptisiini johdannaista, joissa on hydroksiryhmässä sellaisia substituentteja kuten asetyyli-ryhmä tai propanoyyli-ryhmä (katso US-patenttijulkaisua 3933827).

Keksinnön eräänä kohteena on aikaansaada uusi elliptisiini johdannainen, jolla on erinomainen kasvaimenvastainen aktiivisuus, vähemmän sivuvaikutuksia, vähäisempi toksisuus ja/tai suurempi vesiliukoisuus. Keksinnön eräänä toisena on aikaansaada menetelmä uuden elliptisiini johdannaisen valmistamiseksi.

Tämä keksintö koskee kaavan I mukaista elliptisiini johdannais-
ta:



jossa R on substituoitu alempi alkyyli-ryhmä, substituoitu tai substituoimaton alempi alkoksiryhmä tai heteromonosyklinen ryhmä,

tai sen farmaseuttisesti hyväksyttävää suolaa.

Keksinnön mukaisilla elliptisiini johdannaisilla ja niiden farmaseuttisesti hyväksyttävällä suolalla on erinomainen kasvaimenvastainen aktiivisuus, ja ne ovat käyttökelpoisia kasvaimenvastaisena aineena.

Ryhmää R tarkoittava "substituoituun alempaan alkyyli-ryhmään" on esimerkiksi alempi alkyyli-ryhmä, joka on substituoitu 1 - 3 ryhmällä, joita ovat substituoitu tai substituoimaton alempi alkoksiryhmä, suojattu tai suojaamaton karboksyyli-ryhmä, substituoitu tai substituoimaton alempi alkoksikarbonyyli-ryhmä, substituoitu tai substituoimaton fenyyli-ryhmä, suojattu tai suojaamaton aminokarbonyyli-ryhmä, suojattu tai suojaamaton aminoryhmä, suojattu tai suojaamaton amino-substituoitu alempi alkanoyyliaminoryhmä ja suojattu tai suojaamaton hydroksiryhmä, erityisemmin alempi alkyyli-ryhmä, joka on substituoitu 1 - 3 ryhmällä, joita ovat alempi alkyyli-ryhmä, alempi alkoksi-substituoitu alempi alkoksiryhmä, suojattu tai suojaamaton karboksyyli-substituoitu alempi alkoksiryhmä, suojattu tai suojaamaton karboksyyli-substituoitu alempi alkoksikarbonyyli-ryhmä, alempi alkoksi-substituoitu alempi alkoksikarbonyyli-ryhmä, suojattu

tai suojaamaton karboksyyli-substituoitu alempi alkoksikarbonyyliryhmä, suojattu tai suojaamaton aminokarbonyyliryhmä, suojattu tai suojaamaton aminoryhmä, suojattu tai suojaamaton amino-substituoitu alempi alkanoyyliaminoryhmä tai suojattu tai suojaamaton hydroksiryhmä. Näistä edullisempia ovat alemmat alkyyliiryhmät, jotka on substituoitu 1 - 3 ryhmällä, joita ovat alempi alkoksiryhmä, alempi alkoksi-substituoitu alempi alkoksiryhmä, karboksyyli-substituoitu alempi alkoksiryhmä, karboksyyliiryhmä, alempi alkoksikarbonyyliryhmä, alempi alkoksi-substituoitu alempi alkoksikarbonyyliryhmä, karboksi-substituoitu alempi alkoksikarbonyyliryhmä, aminokarbonyyliryhmä, alempi alkyyliaminokarbonyyliryhmä, aminoryhmä, alempi alkyyliaminyhmä, formyyliaaminoryhmä, amino-substituoitu alempi alkanoyyliaminoryhmä ja hydroksiryhmä.

Ryhmää R tarkoittava "substituoitu tai substituoimaton alempi alkoksiryhmä" on esimerkiksi alempi alkoksiryhmä, joka voi mahdollisesti olla substituoitu 1 - 3 ryhmällä, joita ovat substituoitu tai substituoimaton alempi alkoksiryhmä, suojattu tai suojaamaton karboksyyliiryhmä, substituoitu tai substituoimaton alempi alkoksikarbonyyliryhmä, suojattu tai suojaamaton aminokarbonyyliryhmä, suojattu tai suojaamaton aminoryhmä, suojattu tai suojaamaton amino-substituoitu alempi alkanoyyliaminoryhmä ja suojattu tai suojaamaton hydroksiryhmä, ja näistä edullisempia ovat alempi alkoksiryhmä ja alempi alkoksi-substituoitu alempi alkoksiryhmä.

Ryhmää R tarkoittava "heteromonosyklinen ryhmä" on heteromonosyklinen ryhmä, jossa on 1 - 3 heteroatomia, joita ovat typpi-atomit ja rikkiatomit, esimerkiksi tiatsolyyliryhmä, isotiatso-lyyliryhmä tai tiatsolidinyyliryhmä. Näistä edullisempi on tiatsolidinyyliryhmä.

Keksinnön kaavan I mukaisista yhdisteistä farmakologisesti edullisia yhdisteitä ovat kaavan I mukaiset yhdisteet, joissa R

on alempi alkyyli-ryhmä, joka on substituoitu suojatulla tai suojaamattomalla karboksyyli-ryhmällä tai kaavan II mukainen ryhmä:



(jossa R on edellä määritelty)

on aminohappotähde. Aminohappotähde on mm. ryhmä, joka saadaan poistamalla hydroksiryhmä~~n~~ vastaavan aminohapon kuten glysiinin, alaniinin, seriinin, fenyylialaniinin, valiinin, lysiinin, isoleusiinin, asparagiinihapon, glutamiinihapon, asparagiinin, glutamiinin tai vastaavan karboksyyli-ryhmästä, ja edullisempia ovat asparagiinihapon, glutamiinihapon, asparagiinin ja glutamiinin aminohappotähteet. Sitä paitsi näissä aminohappotähteissä olevat funktionaaliset ryhmät, esimerkiksi aminoryhmä, karboksyyli-ryhmä, hydroksiryhmä, voivat mahdollisesti olla suojattuja tällä alalla käytetyllä tavanomaisella suojaryhmällä.

Edullisempia yhdisteitä ovat kaavan I mukaiset yhdisteet, joissa R on alempi alkyyli-ryhmä, joka on substituoitu suojatulla tai suojaamattomalla karboksyyli-ryhmällä. Muita edullisia yhdisteitä ovat kaavan I mukaiset yhdisteet, joissa R on alkyyli-ryhmä, joka on substituoitu karboksyyli-ryhmällä, ja edullisimpia ovat yhdisteet, joissa R on propyyli-ryhmä, joka on substituoitu karboksyyli-ryhmällä.

Kun R:n ryhmässä on asymmetrinen hiiliatomi, keksinnön kaavan I mukainen yhdiste voi esiintyä optisten isomeerien muodossa. Keksinnön suoja-alaan kuuluvat molemmat näistä isomeereistä ja näiden seokset.

"Suojattu karboksyyli-ryhmä" on mm. esteröityjä karboksyyli-ryhmiä. Näiden esteritähteeseen luetaan mukaan esimerkiksi alempi

alkyyyliryhmä, halogeeni-substituoitu alempi alkyyyliryhmä, fenyyli-alempi alkyyyliryhmä, fenasyyliryhmä ja vastaavat.

"Suojattu aminoryhmä" on mm. aminoryhmiä, jotka on suojattu tavanomaisella aminoryhmän suojaryhmällä, esimerkiksi formyyli-ryhmällä, alemmalla alkanoyyliryhmällä, alemmalla alkyyyliryhmällä, alemmalla alkoksikarbonyyliryhmällä tai fenyyli-alempi alkoksikarbonyyliryhmällä suojatut. Näistä edullisempia ovat aminoryhmät, jotka on suojattu formyyli-ryhmällä, alemmalla alkanoyyliryhmällä tai alemmalla alkyyyliryhmällä.

"Suojattu hydroksiryhmä" on mm. hydroksiryhmiä, jotka on suojattu tavanomaisella suojaryhmällä, esimerkiksi hydroksiryhmä, joka on suojattu alemmalla alkoksikarbonyyliryhmällä, halogeeni-alempialkoksikarbonyyliryhmällä, fenyyli-alempi alkyyyliryhmällä, trialempialkyylisilyyliryhmällä tai fenyyli-alempialkoksikarbonyyliryhmällä.

Keksinnön kaavan I mukaisia yhdisteitä voidaan käyttää lääkkeenä joko vapaassa muodossa tai farmaseuttisesti hyväksyttävän suolansa muodossa. Farmaseuttisesti hyväksyttävä suola on esimerkiksi suoloja epäorgaanisen hapon kanssa (esimerkiksi hydrokloridi, sulfaatti ja vastaavat), suoloja orgaanisen hapon kanssa (esimerkiksi alempi alkyylisulfonaatti, asetaatti ja vastaavat), alkalimetallisuoloja (esimerkiksi natriumsuola, kaliumsuola ja vastaavat), maa-alkalimetallisuoloja (esimerkiksi kalsiumsuola ja vastaavat) ja vastaavat.

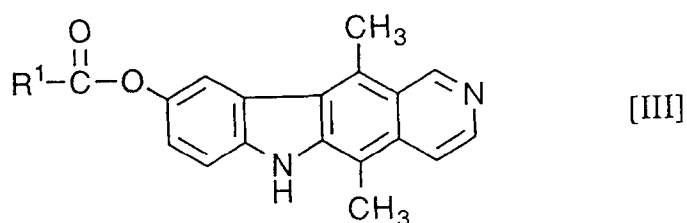
Kaavan I mukaisia yhdisteitä ja niiden farmaseuttisesti hyväksyttävää suolaa voidaan antaa joko oraalisesti tai parenteraalisesti, ja niitä voidaan käyttää tavanomaisen farmaseuttisen valmisteiden muodossa, esimerkiksi tabletteina, rakeina, kapseleina, jauheina, injektioina ja vastaavina, ja vaadittaessa seoksena farmaseuttisesti hyväksyttävän väliaineen, laimennusaineen tai hajoamista edistävän aineen kanssa.

Keksinnön kaavan I mukaisen yhdisteen annostelu riippuu antoreitin ja potilaan iän, painon ja tilan mukaan, mutta on tavallisesti alueella noin 0,1 – 50 mg/kg/päivä, edullisesti alueella noin 1 – 10 mg/kg/päivä.

Keksinnön kaavan I mukainen yhdiste voidaan valmistaa saattamalla 9-hydroksielliptisiinin tai sen suolan reagoimaan kaavan IV mukaisen karboksyylihapon kanssa



jossa R^1 on substituoitu alempi alkyyli-ryhmä, substituoitu tai substituoimaton alempi alkoksiryhmä tai heteromonosyklinen ryhmä ja kun näiden ryhmien mainituissa substitueinteissa on aminoryhmä, karboksyyli-ryhmä tai hydroksiryhmä, nämä substituentit voi mahdollisesti olla suojattu, tai sen suolan tai sen reaktiivisen johdannaisen, jolloin saadaan kaavan III mukainen elliptisiinijohdannainen:



jossa R^1 on edellä määriteltä, ja kun ryhmässä R^1 on suojattu aminoryhmä, suojattu karboksyyli-ryhmä tai suojattu hydroksiryhmä, kaavan III mukainen yhdiste alistetaan, mikäli tarpeen, suojauksenpoistoreaktiolle näiden suojaryhmien poistamiseksi.

9-hydroksielliptidsiinin tai sen suolan reaktio kaavan IV mukaisen vapaan yhdisteen tai sen suolan kanssa voidaan suorittaa kondensointiaineen läsnä ollessa tai puuttuessa sopivassa liuottimessa. Liuottimia ovat mm. mitkä hyvänsä liuottimet, jotka eivät haittaa reaktiota, esimerkiksi asetoni, dimetyyli-formamidi ja vastaavat. Kondensointiaineisiin luetaan mukaan

esimerkiksi disykloheksyylikarbodi-imidi, 1-etyyli-3-(3-dime-
tyyliaminopropyyli)karbodi-imidi, 1,1'-karbonyylidi-imidatsoli
ja vastaavat. Toisaalta 9-hydroksielliptidsiin tai sen suolan
reaktio kaavan IV mukaisen yhdisteen reaktiivisen johdannaisen
kanssa voidaan suorittaa sopivassa liuottimessa happoakseptorin
läsnä ollessa tai puuttuessa. Haptoakseptoreita ovat mm. epäor-
gaaniset ja orgaaniset emäksiset yhdisteet, esimerkiksi alkali-
metallihydroksidi, alkalimetallikarbonaatti, pyridiini, tri-
alempialkyyliamiini ja vastaavat. Kaavan IV mukaisen yhdisteen
reaktiivinen johdannainen on esimerkiksi happohalogenidi (esi-
merkiksi happokloridi ja vastaavat), haptoanhydridi, aktiivinen
esteri ja vastaavat. Liuotin voi olla mitä hyvänsä liuotinta,
joka ei vaikuta reaktioon haitallisesti. Edellä olevat reaktiot
voidaan suorittaa edullisesti lämpötilassa, joka on jäähdye-
tystä lämpötilasta lämmitettyyn (esimerkiksi 20 - 50°C).

Kun kaavan IV mukaisessa karboksyylihappoyhdisteessä tai sen
reaktiivisessa johdannaisessa on suojattu aminoryhmä, suojattu
karboksyyli-ryhmä tai suojattu hydroksiryhmä, suojaryhmät voivat
olla mitä hyvänsä tavanomaisia aninoryhmän, karboksyyli-ryhmän
tai hydroksiryhmän suojaryhmiä, vastaavasti. Aminoryhmän suoja-
ryhmä on esimerkiksi formyyliryhmä, alempi alkanoyyliryhmä,
alempi alkyyli-ryhmä, alempi alkoksikarbonyyli-ryhmä tai fenyyli-
alempi alkoksikarbonyyli-ryhmä. Karboksyyli-ryhmän suojaryhmä on
esteritähde kuten alempi alkyyli-ryhmä, halogeeni-alempi alkyy-
li-ryhmä, fenyyli-alempi alkyyli-ryhmä, fenasyyli-ryhmä ja vas-
taavat. Hydroksiryhmän suojaryhmä on esimerkiksi alempi alkok-
sikarbonyyli-ryhmä, halogeeni-alempi alkoksikarbonyyli-ryhmä,
fenyyli-alempi alkyyli-ryhmä, trialempialkyyli-ryhmä,
fenyyli-alempialkoksikarbonyyli-ryhmä ja vastaavat.

Aminoryhmän, karboksyyli-ryhmän tai hydroksiryhmän suojaryhmien
poistaminen voidaan suorittaa tavanomaisella menetelmällä kuten
pelkistyksellä, happokäsittelyllä, solvolyyksillä ja vastaavilla

menetelmillä, ja menetelmä suojaryhmän poistamiseksi voidaan valita suojaryhmien tyyppien mukaan.

Edellä olevat reaktiot voivat edetä ilman rasemisointia, ja kun näissä reaktioissa käytetään kaavan IV mukaista optisesti aktiivista karboksyylihappoyhdistettä, saadaan kaavan I mukainen optisesti aktiivinen yhdiste.

Keksinnön kaavan I mukaisilla elliptisiini johdannaisilla ja niiden farmaseuttisesti hyväksyttävillä suoloilla on erinomainen kasvaimenvastainen aktiivisuus, ja yhdisteet ovat käyttökelpoisia erilaisten kasvainten hoidossa lämmينverisillä eläimillä, mukaan lukien ihmisillä. Keksinnön kaavan I mukaisilla elliptisiini johdannaisilla ja niiden farmaseuttisesti hyväksyttävillä suoloilla on esimerkiksi merkittävä kasvaimenvastainen aktiivisuus ja makrobioottinen aktiivisuus hiirillä, joihin on siirrostettu sarkooma 180-soluja, hiiren leukemia P 388-soluja, hiiren paksusuoli 26-soluja, hiiren Lewis-keuhkokarsinoomasoluja ja B16-melanoomasoluja. Sitä paitsi keksinnön kaavan I mukaisilla elliptisiini johdannaisilla ja niiden farmaseuttisesti hyväksyttävillä suoloilla on estovaikutusta p53-proteiiniliittyneisiin kinaaseihin; ts. DNA-aktivoituihin kinaaseihin, kaseiinikinaasiin, cdc2-kinaasiin, aiheuttaen täten p53-proteiinin fosforyloinnin spesifisen inhiboinnin, minkä jälkeen seuraa syöpäsolujen "apoptosis", jossa mutantti p53 on yliekspressöity [Normaalit solut, joissa p53:a ekspressöityy vähän, ovat keksinnön mukaisia yhdisteitä kohtaan resistenttejä].

Keksinnön kaavan I mukaiset elliptisiini johdannaiset ja niiden farmaseuttisesti hyväksyttävät suolat ovat hyvin vesiliukoisia. Lisäksi keksinnön kaavan I mukaisilla elliptisiini johdannaisilla ja niiden farmaseuttisesti hyväksyttävillä suoloilla on vähemmän sivuvaikutuksia verenkiertojärjestelmään, esimerkiksi tiheää pulssia, ja niillä on alhainen toksisuus. Kun esimer-

kiksi 9-(4-karboksylibutyryylioksi)elliptisiinihydrokloridia annettiin laskimonsisäisesti hiirille määrä 80 mg/kg/päivä 7 päivän ajan, yksikään hiiri ei kuollut näitä seuraavien 7 päivän aikana.

Koko tässä kuvauksessa ja patenttivaatimuksissa "alempi alkyyli-ryhmä" ja "alempi alkoksiryhmä" tarkoittavat sellaisia, joissa on 1 - 6 hiiliatomia, edullisemmin 1 - 4 hiiliatomia, vastaavasti. "Alempi alkanoyylyli-ryhmä" tarkoittaa ryhmiä, joissa on 2 - 6 hiiliatomia, edullisesti 2 - 4 hiiliatomia.

Esimerkit

Tätä keksintöä kuvataan nyt yksityiskohtaisemmin seuraavilla esimerkeillä, mutta keksintöä ei saisi pitää näihin rajoittuvana.

Esimerkki 1

(1) Asetoniin (80 ml) lisätään 9-hydroksielliptisiiniä (1,31 g) ja vedetöntä kaliumkarbonaattia (6,9 g) ja siihen lisätään tipottain metoksietikkahappokloridia (815 mg) sekoittaen. Seos saatetaan reagoimaan huoneenlämpötilassa viisi tuntia ja siihen lisätään dimetyyliformamidia (20 ml). Seosta sekoitetaan, suodatetaan ja suodos väkevöidään alipaineessa. Jäännös puhdistetaan silikageelillä pylväskromatografisesti (liuotin; kloroformi-metanoli), jolloin saadaan 9-metoksiasetoksielliptisiiniä (823 mg) keltaisena jauheena.

Saanto: 49 %

(2) Edellinen tuote (823 mg) liuotetaan seokseen, jossa on kloroformi-metanolia (1:1) (100 ml) ja siihen lisätään metaanisulfonihappoa (260 mg). Seosta sekoitetaan 10 minuuttia ja haihdutetaan alipaineessa liuottimen poistamiseksi. Jäännökseen lisätään eetteriä ja saostunut jauhe otetaan talteen suodatta-

malla, pestään ja kuivataan, jolloin saadaan 9-metoksiasetoksielliptisiinimetäänisulfonaattia (988 mg) keltaisena jauheena.

Saanto: 93 %

FAB-MS (m/z): 335 (MH⁺, tämän jälkeen M tarkoittaa vapaata emästä)

NMR (DMSO-d₆) δ: 2,40 (3H, s), 2,79 (3H, s), 3,21 (3H, s), 3,48 (3H, s), 4,45 (2H, s), 7,43 (1H, dd, J=2,0, 8,8 Hz), 7,63 (1H, d, J=8,8 Hz), 8,18 (1H, d, J=2 Hz), 8,39 (2H, m), 9,84 (1H, s), 11,81 (1H, NH), 15,1 (1H, brs)

Esimerkki 2

(1) Dimetyyliformamidiin (60 ml) lisätään 2-metoksiopropionihappoa (500 mg), 1-hydroksibetnsotriatsolia (648 mg) ja disykloheksyylikarbodi-imidia (1,19 g), ja seosta sekoitetaan huoneenlämpötilassa neljä tuntia. Seokseen lisätään 9-hydroksieliptisiinihydrokloridia (1,20 g) ja trietyyliamiinia (486 mg), ja seosta sekoitetaan huoneenlämpötilassa yön yli. Reaktio-
liuokseen lisätään etyyliasetaattia (300 ml) ja seosta sekoitetaan. Liuokenemattomat ainekset poistetaan suodattamalla ja suodos pestään 2 % kaliumkarbonaatin vesiliuoksella ja kylästetyllä suolaliuoksella, kuivataan ja väkevöidään alipaineessa. Jäännös puhdistetaan silikageelillä pylväskromatografisesti (liuotin; kloroformi-metanoli), jolloin saadaan 9-(2-metoksiopropionylioksi)elliptisiiniiä (960 mg) keltaisena jauheena.

Saanto: 69 %

(2) Edellistä tuotetta (960 mg) ja metaanisulfonihappoa (264 mg) käsitellään esimerkin 1-(2) mukaisella tavalla, jolloin saadaan 9-(2-metoksiopropionylioksi)elliptisiinimetäänisulfonaattia (1178 mg) keltaisena jauheena.

Saanto: 96 %

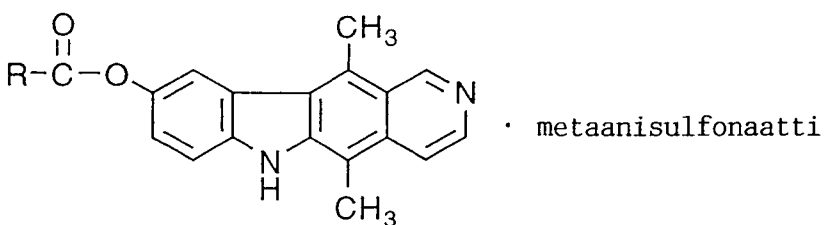
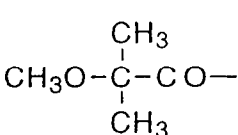
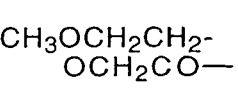
FAB-MS (m/z): 349 (MH⁺)

NMR (DMSO- d_6) δ : 1,56 (3H, d, $J=6,8$ Hz), 2,39 (3H, s), 2,78 (3H, s), 3,21 (3H, s), 3,48 (3H, s), 4,31 (1H, q, $J=6,8$ Hz), 7,41 (1H, dd, $J=2,2, 8,6$ Hz), 7,63 (1H, d, $J=8,6$ Hz), 8,13 (1H, d, $J=2,2$ Hz), 8,36 (1H, d, $J=7,1$ Hz), 8,42 (1H, d, $J=7,1$ Hz), 9,90 (1H, s), 12,11 (1H, NH)

Esimerkit 3-8

Vastaavia lähtöyhdisteitä käsitellään esimerkin 1 tai 2 mukaisella tavalla, jolloin saadaan taulukossa 1 lueteltuja yhdisteitä.

Taulukko 1

Esim. no.		
	RCO-	Fysikaaliset ominaisuudet
3		Saanto: 66 % (perustuu 9-hydroksielliptisiin) Keltainen jauhe FAB-MS (m/z): 363 (MH⁺) NMR (DMSO-d₆) δ: 1.60 (6H, s), 2.38 (3H, s), 2.81 (3H, s), 3.24 (3H, s), 3.38 (3H, s), 7.40 (1H, dd, J=2.2, 8.7 Hz), 7.64 (1H, d, J=8.7 Hz), 8.12 (1H, d, J=2.2 Hz), 8.39 (1H, d, J=7.1 Hz), 8.43 (1H, d, J=7.1 Hz), 9.93 (1H, s), 12.14 (1H, NH)
4	CH ₃ OCH ₂ CH ₂ CO-	Saanto: 38 % (perustuu 9-hydroksielliptisiin) Keltainen jauhe El-MS (m/z): 348 (M⁺) NMR (DMSO-d₆) δ: 2.39 (3H, s), 2.78 (3H, s), 2.93 (2H, t, J=6.2 Hz), 3.19 (3H, s), 3.36 (3H, s), 3.76 (2H, t, J=6.2 Hz), 7.36 (1H, dd, J=2.2, 8.7 Hz), 7.62 (1H, d, J=8.7 Hz), 8.09 (1H, d, J=2.2 Hz), 8.36 (1H, d, J=6.9 Hz), 8.41 (1H, d, J=6.9 Hz), 9.89 (1H, s), 12.10 (1H, NH)
5		Saanto: 43 % (perustuu 9-hydroksielliptisiin) Keltainen jauhe FAB-MS (m/z): 379 (MH⁺) NMR (DMSO-d₆) δ: 2.42 (3H, s), 2.75 (3H, s), 3.17 (3H, s), 3.32 (3H, s), 3.56 (2H, m), 3.78 (2H, m), 4.53 (2H, s), 7.40 (1H, m), 7.60 (1H, d, J=8.3 Hz), 8.14 (1H, d, J=2.0 Hz), 8.36 (2H, m), 9.86 (1H, s), 12.07 (1H, s), 15.0 (1H, brs)

6	$\text{CH}_3\text{OCO}-$	Saanto: 22 % (perustuu 9-hydroksielliptisiin- Keltainen jauhe niin) FAB-MS (m/z): 321 (MH^+) NMR (DMSO-d_6) δ : 2.34 (3H, s), 2.86 (3H, s), 3.29 (3H, s), 3.90 (3H, s), 7.53 (1H, dd, $J=2$, 8.8 Hz), 7.68 (1H, d, $J=8.8$ Hz), 8.33 (1H, d, $J=2$ Hz), 8.45 (2H, s), 9.98 (1H, s), 12.22 (1H, s), 15.08 (1H, brs)
7	$\text{CH}_3\text{O}(\text{CH}_2)_2\text{OCO}-$	Saanto: 18 % (perustuu 9-hydroksielliptisiin- Keltainen jauhe niin) FAB-MS (m/z): 365 (MH^+) NMR (DMSO-d_6) δ : 2.35 (3H, s), 2.85 (3H, s), 3.28 (3H, s), 3.35 (3H, s), 3.64 (2H, m), 4.39 (2H, m), 7.53 (1H, dd, $J=2$, 8.8 Hz), 7.68 (1H, d, $J=8.8$ Hz), 8.33 (1H, d, $J=2$ Hz), 8.44 (2H, s), 9.97 (1H, s), 12.21 (1H, s), 15.11 (1H, brs)
8	$\text{OHCNH}(\text{CH}_2)_2\text{CO}-$	Saanto: 54 % (perustuu 9-hydroksielliptisiin- Keltainen jauhe niin) FAB-MS (m/z): 362 (MH^+) NMR (DMSO-d_6) δ : 2.39 (3H, s), 2.78 (3H, s), 2.86 (2H, m), 3.20 (3H, s), 3.55 (2H, m), 7.41 (1H, dd, $J=2.2$, 9 Hz), 7.61 (1H, d, $J=9$ Hz), 8.13 (1H, brs), 8.16 (1H, d, $J=2.2$ Hz), 8.32 (1H, brs), 8.36 (1H, d, $J=6.9$ Hz), 8.41 (1H, d, $J=6.9$ Hz), 9.89 (1H, s), 12.1 (1H, s)

Esimerkki 9

(1) Dimetyyliformamidiin (140 ml) lisätään glutaarihappomono-bentsyyliesteriä (2,14 g), 1-hydroksibentsotriatsolia (1,30 g) ja disykloheksyylikarbodi-imidia (2,38 g), ja seosta sekoitetaan huoneenlämpötilassa neljä tuntia. Seokseen lisätään 9-hydroksielliptisiinä (2,10 g) ja seosta sekoitetaan yön yli. Tämän jälkeen esimerkin 2-(1) mukaiset menetelmät toistetaan, jolloin saadaan 9-[4-(bentsyylioksikarbonyyli)buutyryylioksi]-elliptisiinä (2,25 g) keltaisena jauheena.

Saanto: 60,3 %

FAB-MS (m/z): 467 (MH^+)

NMR ($DMSO-d_6$) δ : 1,99 (2H, m), 2,56 (2H, t, $J=7$ Hz), 2,72 (2H, t, $J=7$ Hz), 2,79 (3H, s), 3,21 (3H, s), 5,14 (2H, s), 7,29 (1H, dd, $J=2,1, 8,6$ Hz), 7,39 (5H, m), 7,56 (1H, d, $J=8,6$ Hz), 7,93 (1H, d, $J=6,0$ Hz), 8,11 (1H, d, $J=2,1$ Hz), 8,44 (1H, d, $J=6,0$ Hz), 9,7 (1H, s)

(2) Edellinen tuote (1,18 g) ja metaanisulfonihappo (243 mg) liuotetaan 50 %:een vesipitoiseen metanoliin (70 ml) ja siihen lisätään 10 % palladium/hiiltä (1 g). Seos saatetaan hydraukseen huoneenlämpötilassa ilmakehän paineessa. Reaktioliuos suodatetaan ja suodos väkevöidään alipaineessa, ja jäännökseen lisätään etanoli-asetonia (1:10). Saostunut jauhe otetaan talteen ja kuivataan, jolloin saadaan 9-(4-karboksyylibutyryylioksi)ellpiisiinimetaanisulfonaattia (592 mg) keltaisena jauheena.

Saanto: 49,5 %

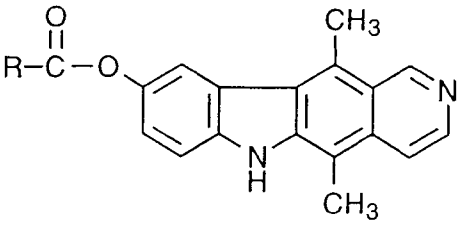
FAB-MS (m/z): 377 (MH^+)

NMR ($DMSO-d_6$) δ : 1,95 (2H, m), 2,39 (3H, s), 2,43 (2H, m), 2,74 (2H, m), 2,77 (3H, s), 3,19 (3H, s), 7,38 (1H, dd, $J=2,0, 8,8$ Hz), 7,60 (1H, d, $J=8,8$ Hz), 8,11 (1H, d, $J=2,0$ Hz), 8,34 (1H, t, $J=7$ Hz), 8,40 (1H, d, $J=7$ Hz), 9,87 (1H, s), 12,07 (1H, s), 15,0 (2H, brs)

Esimerkit 10-18

Vastaavia lähtöyhdisteitä käsitellään esimerkin 9-(1) mukaisella tavalla, jolloin saadaan taulukossa 2 lueteltuja yhdisteitä, joita edelleen käsitellään esimerkin 9-(2) mukaisella tavalla, jolloin saadaan taulukossa 3 lueteltuja yhdisteitä. Kun väk. suolahapon 1,5-3 ekvivalentteja käytetään metaanisulfonihapon sijasta kohdassa 9-(2), saadaan haluttujen yhdisteiden hydroklorideja.

Taulukko 2

Esim. no.		
	RCO-	Fysikaaliset ominaisuudet
10-1	Bzl-OOC- CH ₂ CH ₂ CO-	Saanto: 70 % Keltainen jauhe FAB-MS (m/z): 453 (MH⁺) NMR (DMSO-d₆) δ : 2.79 (3H, s), 2.83 (2H, m), 2.96 (2H, m), 3.20 (3H, s), 5.18 (2H, s), 7.23 (1H, dd, J=2.2, 8.7 Hz), 7.3-7.4 (5H, m), 7.56 (1H, d, J=8.7 Hz), 7.93 (1H, d, J=6.0 Hz), 8.07 (1H, d, J=2.2 Hz), 8.44 (1H, d, J=6.0 Hz), 9.70 (1H, s), 11.46 (1H, NH)
11-1	Bzl-OOCCH ₂ - OCOCH ₂ CH ₂ CO-	Saanto: 70 % Keltainen jauhe FAB-MS (m/z): 511 (MH⁺) NMR (DMSO-d₆) δ : 2.79 (3H, s), 2.87 (2H, m), 2.95 (2H, m), 3.21 (3H, s), 4.83 (2H, s), 5.20 (2H, s), 7.28 (1H, dd, J=2.1, 8.7 Hz), 7.38 (5H, m), 7.56 (1H, d, J=8.7 Hz), 7.92 (1H, d, J=6.0 Hz), 8.10 (1H, d, J=2.1 Hz), 8.44 (1H, d, J=6.0 Hz), 9.69 (1H, s), 11.45 (1H, NH)
12-1	$\begin{array}{c} \text{Z-NH} \\ \\ \text{C}_2\text{H}_5\text{CHCHCO-} \\ \\ \text{CH}_3 \\ \text{(N-Z-L-Ile-)} \end{array}$	Saanto: 56 % Keltainen jauhe FAB-MS (m/z): 510 (MH⁺) NMR (DMSO-d₆) δ : 0.96 (3H, m), 1.07 (3H, d, J=6.8 Hz), 1.4 (1H, m), 1.6 (1H, m), 2.05 (1H, m), 2.79 (3H, s), 3.19 (3H, s), 4.32 (1H, m), 5.20 (2H, s), 7.24 (1H, m), 7.4 (5H, m), 7.59 (1H, d, J=8.8 Hz), 7.95 (3H, m), 8.45 (1H, d, J=6 Hz), 9.70 (1H, s), 11.48 (1H, s)

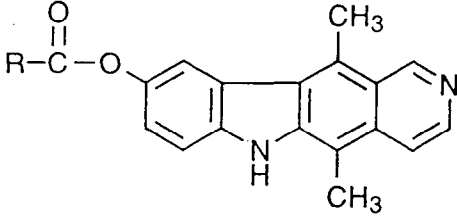
13-1	Bzl-OCH ₂ CO—	Saanto: 53 % Keltainen jauhe FAB-MS (m/z): 411 (MH⁺) NMR (DMSO-d₆) δ: 2.79 (3H, s), 3.23 (3H, s), 4.55 (2H, s), 4.71 (2H, s), 7.3-7.5 (6H, m), 7.58 (1H, d, J=8.6 Hz), 7.92 (1H, d, J=6.0 Hz), 8.17 (1H, d, J=2.2 Hz), 8.44 (1H, d, J=6.0 Hz), 9.70 (1H, s), 11.47 (1H, s)
14-1	Bzl-OOC-(CH ₂) ₅ CO—	Saanto: 64 % Keltainen jauhe FAB-MS (m/z): 495 (MH⁺) NMR (DMSO-d₆) δ: 1.43 (2H, m), 1.67 (4H, m), 2.42 (2H, t, J=7 Hz), 2.64 (2H, t, J=7 Hz), 2.79 (3H, s), 3.21 (3H, s), 5.11 (2H, s), 7.28 (1H, dd, J=2, 9 Hz), 7.37 (5H, m), 7.56 (1H, d, J=9 Hz), 7.93 (1H, d, J=6 Hz), 8.08 (1H, d, J=2 Hz), 8.44 (1H, d, J=6 Hz), 9.70 (1H, s), 11.47 (1H, s)
15-1	$\text{Bzl-OOCCH}_2\overset{\text{CH}_3}{\underset{\text{CH}_3}{\text{C}}}\text{CH}_2\text{CO—}$	Saanto: 55 % Ruskea jauhe EI-MS (m/z): 494 (M⁺) NMR (DMSO-d₆) δ: 1.21 (6H, s), 2.58 (2H, s), 2.73 (2H, s), 2.79 (3H, s), 3.19 (3H, s), 5.14 (2H, s), 7.24 (1H, dd, J=2.2, 8.7 Hz), 7.3-7.4 (5H, m), 7.55 (1H, d, J=8.7 Hz), 7.92 (1H, d, J=5.9 Hz), 8.04 (1H, d, J=2.2 Hz), 8.44 (1H, d, J=5.9 Hz), 9.69 (1H, s), 11.45 (1H, s)
16-1	$\text{Bzl-OOCCH}_2\text{CH}_2\overset{\text{CH}_3}{\underset{\text{CH}_3}{\text{C}}}\text{CO—}$	Saanto: 54 % Keltainen jauhe FAB-MS (m/z): 495 (MH⁺) NMR (DMSO-d₆) δ: 1.36 (6H, s), 2.04 (2H, brt, J=8.1 Hz), 2.54 (2H, brt, J=7.8 Hz), 2.79 (3H, s), 3.20 (3H, s), 5.13 (2H, s), 7.25 (1H, dd, J=2.3, 8.6 Hz), 7.32-7.41 (5H, m), 7.56 (1H, d, J=8.6 Hz), 7.93 (1H, d, J=6.2 Hz), 8.04 (1H, d, J=2.2 Hz), 8.44 (1H, d, J=5.9 Hz), 9.69 (1H, s), 11.47 (1H, s)

17-1	Bzl-OOC- CH ₂ OCH ₂ CO—	Saanto: 37 % Keltainen jauhe FAB-MS (m/z): 469 (MH ⁺) NMR (DMSO-d ₆) δ : 2.80 (3H, s), 3.23 (3H, s), 4.45 (2H, s), 4.61 (2H, s), 5.21 (2H, s), 7.3-7.45 (6H, m), 7.57 (1H, d, J=9 Hz), 7.93 (1H, d, J=6 Hz), 8.18 (1H, d, J=2 Hz), 8.44 (1H, d, J=6 Hz), 9.70 (1H, s), 11.47 (1H, s)
------	--	---

Bzl: Bentsyyliiryhmä

Z: Bentsyylioksikarbonyyliiryhmä

Taulukko 3

Esim. no.		
	RCO-	Fysikaaliset ominaisuudet
10-2	HOOCCH ₂ CH ₂ CO—	Muoto: metaanisulfonaatti Saanto: 77 %, keltainen jauhe FAB-MS (m/z): 363 (MH⁺) NMR (DMSO-d₆) δ: 2.39 (3H, s), 2.69 (2H, m), 2.78 (3H, s), 2.91 (2H, m), 3.19 (3H, s), 7.36 (1H, dd, J=2.4, 8.8 Hz), 7.62 (1H, d, J=8.3 Hz), 8.09 (1H, d, J=2.4 Hz), 8.37 (2H, brm), 9.89 (1H, s), 12.1 (1H, s), 12.3 (1H, brs), 15.0 (1H, brs)
11-2	HOOCCH ₂ OCO- CH ₂ CH ₂ CO—	Muoto: metaanisulfonaatti Saanto: 83 %, keltainen jauhe FAB-MS (m/z): 421 (MH⁺) NMR (DMSO-d₆) δ: 2.38 (3H, s), 2.79 (3H, s), 2.88 (2H, m), 2.96 (2H, m), 3.21 (3H, s), 4.66 (2H, s), 7.38 (1H, dd, J=2.4, 8.8 Hz), 7.63 (1H, d, J=8.8 Hz), 8.12 (1H, d, J=2.4 Hz), 8.37 (1H, d, J=7.3 Hz), 8.42 (1H, d, J=7.3 Hz), 9.90 (1H, s), 12.10 (1H, NH), 13.00 (1H, brs), 14.50 (1H, brs)
12-2	$\begin{array}{c} \text{NH}_2 \\ \\ \text{C}_2\text{H}_5\text{CHCHCO—} \\ \\ \text{CH}_3 \\ \text{(L-Ile-)} \end{array}$	Muoto: dimetaanisulfonaatti Saanto: 79 %, keltainen jauhe FAB-MS (m/z): 376 (MH⁺) NMR (DMSO-d₆) δ: 1.04 (3H, t, J=7.3 Hz), 1.15 (3H, d, J=6.8 Hz), 1.5 (1H, m), 1.7 (1H, m), 2.14 (1H, m), 2.38 (6H, s), 2.88 (3H, s), 3.30 (3H, s), 4.35 (1H, m), 7.49 (1H, dd, J=2, 8.8 Hz), 7.76 (1H, d, J=8.8 Hz), 8.25 (1H, d, J=2 Hz), 8.48 (2H, m), 8.64 (3H, brs), 10.01 (1H, s), 12.3 (1H, s), 15.2 (1H, brs)

13-2	$\text{HOCH}_2\text{CO}-$	Muoto: hydrokloridi Saanto: 74 %, keltainen jauhe FAB-MS (m/z): 321 (MH^+) NMR (DMSO-d_6) δ: 2.77 (3H, s), 3.17 (3H, s), 4.42 (2H, s), 5.7 (1H, brs), 7.38 (1H, dd, $J=2.0, 8.6$ Hz), 7.61 (1H, d, $J=8.6$ Hz), 8.11 (1H, d, $J=2.0$ Hz), 8.30 (1H, d, $J=6.7$ Hz), 8.38 (1H, d, $J=6.7$ Hz), 9.84 (1H, s), 12.3 (1H, s)
14-2	$\text{HOOC}(\text{CH}_2)_5\text{CO}-$	Muoto: hydrokloridi Saanto: 80 %, keltainen jauhe FAB-MS (m/z): 405 (MH^+) NMR (DMSO-d_6) δ: 1.45 (2H, m), 1.61 (2H, m), 1.74 (2H, m), 2.29 (2H, t, $J=7$ Hz), 2.68 (2H, t, $J=7$ Hz), 2.77 (3H, s), 3.18 (3H, s), 7.35 (1H, dd, $J=2, 9$ Hz), 7.59 (1H, d, $J=9$ Hz), 8.07 (1H, d, $J=2$ Hz), 8.31 (1H, d, $J=7$ Hz), 8.38 (1H, d, $J=7$ Hz), 9.85 (1H, s), 12.1 (1H, br), 12.3 (1H, s), 15.7 (1H, brs)
15-2	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \\ \text{HOOCCH}_2-\text{C}-\text{CH}_2\text{CO}- \\ \\ \text{CH}_3 \end{array}$	Muoto: hydrokloridi Saanto: 73 %, keltainen jauhe FAB-MS (m/z): 405 (MH^+) NMR (DMSO-d_6) δ: 1.23 (6H, s), 2.44 (2H, s), 2.77 (2H, s), 2.82 (3H, s), 3.23 (3H, s), 7.37 (1H, dd, $J=2.2, 8.7$ Hz), 7.65 (1H, d, $J=8.7$ Hz), 8.10 (1H, d, $J=2.2$ Hz), 8.37 (1H, d, $J=7$ Hz), 8.41 (1H, d, $J=7$ Hz), 9.89 (1H, s), 12.3 (1H, s), 15.6 (1H, brs)
16-2	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \\ \text{HOOCCH}_2\text{CH}_2\text{CCO}- \\ \\ \text{CH}_3 \end{array}$	Muoto: hydrokloridi Saanto: 90 %, keltainen jauhe FAB-MS (m/z): 405 (MH^+) NMR (DMSO-d_6) δ: 1.37 (6H, s), 2.01 (2H, brt, $J=8.1$ Hz), 2.40 (2H, brt, $J=8.1$ Hz), 2.81 (3H, s), 3.23 (3H, s), 7.33 (1H, dd, $J=2.2, 8.6$ Hz), 7.63 (1H, d, $J=8.7$ Hz), 8.06 (1H, d, $J=2.1$ Hz), 8.35 (1H, d, $J=7.0$ Hz), 8.40 (1H, d, $J=7.0$ Hz), 9.90 (1H, s), 12.32 (1H, s)

17-2	$\text{HOOCCH}_2\text{OCH}_2\text{CO}-$	Muoto: hydrokloridi Saanto: 43 %, keltainen jauhe FAB-MS (m/z): 379 (MH^+) NMR (DMSO-d_6) δ: 2.84 (3H, s), 3.26 (3H, s), 4.29 (2H, s), 4.60 (2H, s), 7.45 (1H, dd, $J=2, 9$ Hz), 7.67 (1H, d, $J=9$ Hz), 8.24 (1H, d, $J=2$ Hz), 8.39 (1H, d, $J=7$ Hz), 8.43 (1H, d, $J=7$ Hz), 9.93 (1H, s), 12.35 (1H, s), 12.8 (1H, brs), 15.6 (1H, brs)
18-2	$\text{HOOC}(\text{CH}_2)_3\text{CO}-$	Muoto: hydrokloridi Saanto: 45 % (perustuu 9-hydroksiellipti- Keltainen jauhe siiniin) FAB-MS (m/z): 377 (MH^+) NMR (DMSO-d_6) δ: 1.96 (2H, m), 2.44 (2H, t, $J=7$ Hz), 2.73 (2H, t, $J=7$ Hz), 2.75 (3H, s), 3.16 (3H, s), 7.35 (1H, dd, $J=2, 8$ Hz), 7.57 (1H, d, $J=8$ Hz), 8.07 (1H, d, $J=2$ Hz), 8.30 (1H, d, $J=7$ Hz), 8.36 (1H, d, $J=7$ Hz), 9.82 (1H, s), 12.2 (1H, brs), 12.25 (1H, s), 15.6 (1H, brs)

Esimerkki 19

(1) N-(t-Butoksikarbonyyli)sarkosiinia (918 mg) ja 9-hydroksielliptisiiniä (918 mg) käsitellään esimerkin 9-(1) mukaisella tavalla, jolloin saadaan 9-(N-t-butoksikarbonyyli-N-metyyli)-aminoasetoksielliptisiiniä (1,05 g) keltaisena jauheena.

Saanto: 69 %

FAB-MS (m/z): 434 (MH^+)

NMR (DMSO-d_6) δ : 1,46 (9H, s), 2,79 (3H, s), 2,98 (3H, m), 3,21 (3H, s), 4,32 (2H, m); 7,31 (1H, m), 7,60 (1H, m), 7,93 (1H, d, $J=6,0$ Hz), 8,09 (1H, m), 8,44 (1H, d, $J=6,0$ Hz), 9,7 (1H, s), 11,5 (1H, brs)

(2) Edellinen tuote (1,00 g) lisätään dioksaaniin (10 ml) ja siihen lisätään sekoittaen 15 % suolahappo-dioksaaniliuosta

(5 ml) jäällä jäähdyttäen. Reaktioliuosta sekoitetaan huoneenlämpötilassa kolme tuntia ja siihen lisätään eetteriä (100 ml). Liukenemattomat tuotteet otetaan talteen suodattamalla, pestään ja kuivataan, jolloin saadaan 9-metyyliaminoasetoksielliptisiinidihydrokloridia (851 mg) keltaisena jauheena.

Saanto: 91 %

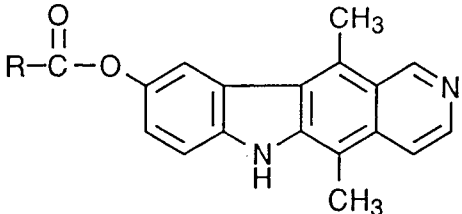
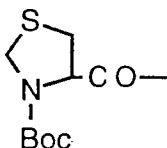
FAB-MS (m/z): 334 (MH⁺)

NMR (D₂O) δ : 1,88 (3H, s), 2,01 (3H, s), 2,99 (3H, s), 4,38 (2H, s), 6,57 (1H, d, J=8,8 Hz), 6,79 (1H, dd, J=2,0, 8,8 Hz), 7,02 (1H, d, J=2,0 Hz), 7,35 (1H, d, J=6,8 Hz), 7,57 (1H, d, J=6,8 Hz), 8,44 (1H, s)

Esimerkit 20-29

Vastaavia lähtöyhdisteitä käsitellään esimerkin 19-(1) mukaisella tavalla, jolloin saadaan taulukossa 4 lueteltuja yhdisteitä, joita edelleen käsitellään esimerkin 19-(2) mukaisella tavalla, jolloin saadaan taulukossa 5 lueteltuja yhdisteitä.

Taulukko 4

Esim. no.		
	RCO-	Fysikaaliset ominaisuudet
20-1	$\text{Boc}-\text{NH}-\overset{\text{CH}_3}{\underset{\text{CH}_3}{\text{C}}}-\text{CO}-$	Saanto: 55 %, keltainen jauhe FAB-MS (m/z): 448 (MH⁺) NMR (DMSO-d₆) δ: 1.49 (9H, s), 1.53 (6H, s), 2.79 (3H, s), 3.20 (3H, s), 7.25 (1H, dd, J=2.2, 8.8 Hz), 7.58 (1H, d, J=8.8 Hz), 7.64 (1H, brs), 7.93 (1H, d, J=6 Hz), 8.01 (1H, d, J=2.2 Hz), 8.44 (1H, d, J=6 Hz), 9.70 (1H, s), 11.45 (1H, s)
21-1	$\text{Boc}-\text{NH}-\overset{\text{CH}_3}{\text{CH}}-\text{CO}-$ (N-Boc-L-Ala-)	Saanto: 66 %, keltainen jauhe FAB-MS (m/z): 434 (MH⁺) NMR (DMSO-d₆) δ: 1.46 (9H, s), 1.48 (3H, d), 2.80 (3H, s), 3.20 (3H, s), 4.32 (1H, m), 7.27 (1H, dd, J=2, 8 Hz), 7.58 (1H, d, J=8 Hz), 7.92 (1H, d, J=5.9 Hz), 8.04 (1H, d, J=2 Hz), 8.44 (1H, d, J=5.9 Hz), 9.70 (1H, s), 11.47 (1H, s)
22-1	$\text{CH}_3-\overset{\text{CH}_3}{\text{CH}}-\text{CH}_3$ $\text{Boc}-\text{NH}-\text{CH}-\text{CO}-$ (N-Boc-D-Val-)	Saanto: 73 %, keltainen jauhe FAB-MS (m/z): 462 (MH⁺) NMR (DMSO-d₆) δ: 1.07 (6H, d, J=6.8 Hz), 1.47 (9H, s), 2.26 (1H, m), 2.79 (3H, s), 3.19 (3H, s), 4.13 (1H, m), 6.64 (1H, brd), 7.26 (1H, dd, J=2.0, 8.8 Hz), 7.59 (1H, d, J=8.8 Hz), 7.92 (1H, brd), 7.99 (1H, d, J=2.0 Hz), 8.42 (1H, m), 9.69 (1H, s), 11.48 (1H, s)
23-1	 (N-Boc-L-Tiopropo-)	Saanto: 77 %, keltainen jauhe FAB-MS (m/z): 478 (MH⁺) NMR (DMSO-d₆) δ: 1.49 (9H, s), 2.79 (3H, s), 3.21 (3H, s), 3.60 (2H, m), 4.52 (1H, d, J=9.0 Hz), 4.63 (1H, d, J=9.0 Hz), 4.99 (1H, m), 7.30 (1H, dd, J=2.9 Hz), 7.61 (1H, d, J=9 Hz), 7.93 (1H, d, J=6 Hz), 8.08 (1H, brs), 8.44 (1H, d, J=6 Hz), 9.70 (1H, s), 11.5 (1H, s)

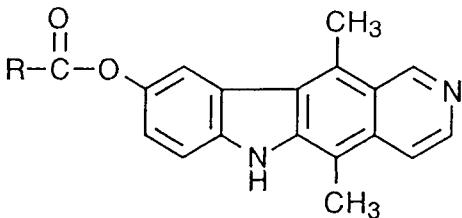
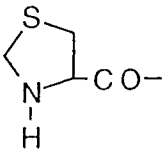
24-1	$\begin{array}{c} \text{t-Bu-OOC-CH-CH}_2\text{CH}_2\text{CO-} \\ \\ \text{Boc-NH} \\ \\ (\text{O}^1\text{-t-Bu-N-Boc-}\delta\text{-L-Glu-}) \end{array}$	Saanto: 59 %, keltainen jauhe FAB-MS (m/z): 548 (MH⁺) NMR (DMSO-d₆) δ: 1.42 (9H, s), 1.44 (9H, s), 1.95 (1H, m), 2.11 (1H, m), 2.7 - 2.8 (2H, m), 2.79 (3H, s), 3.22 (3H, s), 4.00 (1H, m), 7.29 (1H, dd, J=2.0, 8.8 Hz), 7.57 (1H, d, J=8.8 Hz), 7.93 (1H, d, J=6.4 Hz), 8.12 (1H, d, J=2.0 Hz), 8.44 (1H, d, J=6.4 Hz), 9.70 (1H, s), 11.46 (1H, s)
25-1	$\begin{array}{c} \text{C}_2\text{H}_5\text{OOC-CH-CH}_2\text{CO-} \\ \\ \text{Boc-NH} \\ \\ (\text{L-isomeeri}) \end{array}$	Saanto: 72 %, keltainen jauhe FAB-MS (m/z): 506 (MH⁺) NMR (DMSO-d₆) δ: 1.24 (3H, t, J=7.1 Hz), 1.43 (9H, s), 2.79 (3H, s), 2.99 (1H, dd, J=8.0, 16.2 Hz), 3.15 (1H, dd, J=6.1, 16.2 Hz), 3.22 (3H, s), 4.17 (2H, q, J=7.1 Hz), 4.55 (1H, m), 7.30 (1H, dd, J=2.2, 8.6 Hz), 7.53 (1H, brs), 7.58 (1H, d, J=8.6 Hz), 7.94 (1H, d, J=6.0 Hz), 8.11 (1H, d, J=2.2 Hz), 8.44 (1H, d, J=6.0 Hz), 9.7 (1H, s), 11.5 (1H, NH)
26-1	$\begin{array}{c} \text{CH}_3\text{O(CH}_2)_2\text{OCO-CH-CH}_2\text{CO-} \\ \\ \text{Boc-NH} \\ \\ (\text{L-isomeeri}) \end{array}$	Saanto: 70 %, keltainen jauhe FAB-MS (m/z): 536 (MH⁺) NMR (DMSO-d₆) δ: 1.43 (9H, s), 2.80 (3H, s), 3.00 (1H, dd, J=8.2, 16.3 Hz), 3.16 (1H, dd, J=6.0, 16.3 Hz), 3.23 (3H, s), 3.28 (3H, s), 3.57 (2H, m), 4.25 (2H, m), 4.58 (1H, m), 7.30 (1H, dd, J=2.2, 8.6 Hz), 7.56 (1H, brs), 7.57 (1H, d, J=8.6 Hz), 7.93 (1H, d, J=6.0 Hz), 8.12 (1H, d, J=2.2 Hz), 8.44 (1H, d, J=6.0 Hz), 9.70 (1H, s), 11.47 (1H, NH)
27-1	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \\ \text{Boc-NH-C-CONHCH}_2\text{CO-} \\ \\ \text{CH}_3 \end{array}$	Saanto: 18 %, keltainen jauhe FAB-MS (m/z): 505 (MH⁺) NMR (DMSO-d₆) δ: 1.37, 1.38 (15 H, each s), 2.80 (3H, s), 3.22 (3H, s), 4.15 (2H, d, J=5.8 Hz), 6.93 (1H, brs), 7.29 (1H, dd, J=2.2, 8.6 Hz), 7.58 (1H, d, J=8.6 Hz), 7.94 (1H, d, J=6.0 Hz), 8.09 (1H, d, J=2.2 Hz), 8.13 (1H, t, J=5.8 Hz), 8.44 (1H, d, J=6.0 Hz), 9.71 (1H, s), 11.46 (1H, NH)

28-1	$\text{Boc-NHCH}_2\text{CH}_2\text{-CONHCHCO-}$ $\quad \quad \quad $ $\quad \quad \quad \text{CH}_3\text{-CH-CH}_3$ (L-isomeeri)	Saanto: 67 %, keltainen jauhe FAB-MS (m/z): 533 (MH⁺) NMR (DMSO-d₆) δ : 1.07 (3H, d, J=6.8 Hz), 1.08 (3H, d, J=6.8 Hz), 1.37 (9H, s), 2.31 (1H, m), 2.43 (2H, m), 2.79 (3H, s), 3.19 (2H, m), 3.22 (3H, s), 4.47 (1H, m), 6.76 (1H, m), 7.27 (1H, dd, J=2.2, 8.7 Hz), 7.58 (1H, d, J=8.7 Hz), 7.93 (1H, d, J=6.0 Hz), 8.02 (1H, d, J=2.2 Hz), 8.42 (2H, m), 9.70 (1H, s), 11.5 (1H, NH)
29-1	t-Bu-OOC(CH ₂) ₄ CO—	Saanto: 62 % Keltainen jauhe FAB-MS (m/z): 447 (MH⁺) NMR (DMSO-d₆) δ : 1.43 (9H, s), 1.68 (4H, m), 2.29 (2H, t, J=7 Hz), 2.67 (2H, t, J=7 Hz), 2.79 (3H, s), 3.22 (3H, s), 7.28 (1H, dd, J=2, 9 Hz), 7.56 (1H, d, J=9 Hz), 7.93 (1H, d, J=6 Hz), 8.09 (1H, d, J=2 Hz), 8.44 (1H, d, J=6 Hz), 9.70 (1H, s), 11.43 (1H, s)

Boc: t-Butoksikarbonyyliryhmä

t-Bu: t-Butyyliiryhmä

Taulukko 5

Esim. no.		
	RCO-	Fysikaaliset ominaisuudet
20-2	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \\ \text{NH}_2-\text{C}-\text{CO}- \\ \\ \text{CH}_3 \end{array}$	Muoto: dihydrokloridi Saanto: 98 %, keltainen jauhe FAB-MS (m/z): 349 (MH⁺) NMR (D₂O) δ: 1.89 (6H, s), 1.96 (3H, s), 2.07 (3H, s), 6.63 (1H, d, J=8.8 Hz), 6.80 (1H, dd, J=2.0, 8.8 Hz), 6.98 (1H, d, J=2.0 Hz), 7.43 (1H, d, J=6.8 Hz), 7.65 (1H, d, J=6.8 Hz), 8.54 (1H, s)
21-2	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \\ \text{NH}_2-\text{CH}-\text{CO}- \\ \text{(L-Ala-)} \end{array}$	Muoto: dihydrokloridi Saanto: 53 %, keltainen jauhe FAB-MS (m/z): 334 (MH⁺) NMR (DMSO-d₆) δ: 1.69 (3H, d, J=6.8 Hz), 2.86 (3H, s), 3.28 (3H, s), 4.44 (1H, m), 7.47 (1H, brd), 7.72 (1H, brd), 8.30 (1H, brs), 8.45 (2H, m), 8.86 (3H, brs), 9.94 (1H, s), 12.41 (1H, s)
22-2	$\begin{array}{c} \text{CH}_3-\text{CH}-\text{CH}_3 \\ \\ \text{NH}_2-\text{CH}-\text{CO}- \\ \text{(D-Val-)} \end{array}$	Muoto: dihydrokloridi Saanto: 43 %, keltainen jauhe FAB-MS (m/z): 362 (MH⁺) NMR (DMSO-d₆) δ: 1.19 (3H, d, J=7 Hz), 1.21 (3H, d, J=7 Hz), 2.44 (1H, m), 2.82 (3H, s), 3.22 (3H, s), 4.18 (1H, d, J=5.4 Hz), 7.44 (1H, dd, J=2.0, 8.8 Hz), 7.67 (1H, d, J=8.8 Hz), 8.24 (1H, d, J=2.0 Hz), 8.34 (1H, d, J=6.8 Hz), 8.42 (1H, d, J=6.8 Hz), 9.04 (3H, brs), 9.90 (1H, s), 12.43 (1H, s), 15.5 (1H, brs)
23-2	 (L-Tiopropo-)	Muoto: dihydrokloridi Saanto: 87 %, keltainen jauhe FAB-MS (m/z): 378 (MH⁺) NMR (D₂O) δ: 1.82 (3H, s), 1.90 (3H, s), 3.68 (2H, m), 4.57 (1H, d, J=10.3 Hz), 4.64 (1H, d, J=10.3 Hz), 5.15 (1H, t, J=6.4 Hz), 6.50 (1H, d, J=8.8 Hz), 6.72 (1H, brd, J=8.8 Hz), 6.85 (1H, brs), 7.29 (1H, d, J=6.8 Hz), 7.54 (1H, d, J=6.8 Hz), 8.38 (1H, s)

24-2	$\begin{array}{c} \text{HOOC}-\text{CH}-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}- \\ \\ \text{NH}_2 \\ (\delta\text{-L-Glu-}) \end{array}$	Muoto: dihydrokloridi Saanto: 69 %, keltainen jauhe FAB-MS (m/z): 392 (MH⁺) NMR (DMSO-d₆) δ: 2.28 (2H, m), 2.81 (3H, s), 2.95 (2H, m), 3.21 (3H, s), 4.18 (1H, m), 7.40 (1H, dd, J=2, 8.7 Hz), 7.63 (1H, d, J=8.7 Hz), 8.16 (1H, d, J=2 Hz), 8.34 (1H, d, J=6.9 Hz), 8.40 (1H, d, J=6.9 Hz), 8.7 (3H, brs), 9.9 (1H, s), 12.4 (1H, s)
25-2	$\begin{array}{c} \text{C}_2\text{H}_5\text{OOC}-\text{CH}-\text{CH}_2\text{CO}- \\ \\ \text{NH}_2 \\ (\text{L-isomeeri}) \end{array}$	Muoto: dihydrokloridi Saanto: 93 %, keltainen jauhe FAB-MS (m/z): 406 (MH⁺) NMR (D₂O) δ: 1.40 (3H, t, J=7 Hz), 1.94 (3H, s), 2.05 (3H, s), 3.51 (2H, m), 4.46 (2H, q, J=7 Hz), 4.72 (1H, t, J=5.4 Hz), 6.68 (1H, d, J=8.8 Hz), 6.83 (1H, dd, J=2.0, 8.8 Hz), 6.96 (1H, brs), 7.43 (1H, d, J=6.8 Hz), 7.64 (1H, d, J=6.8 Hz), 8.54 (1H, s)
26-2	$\begin{array}{c} \text{CH}_3\text{O}(\text{CH}_2)_2\text{OCO}-\text{CH}-\text{CH}_2\text{CO}- \\ \\ \text{NH}_2 \\ (\text{L-isomeeri}) \end{array}$	Muoto: dihydrokloridi Saanto: 88 %, keltainen jauhe FAB-MS (m/z): 436 (MH⁺) NMR (D₂O) δ: 1.96 (3H, s), 2.12 (3H, s), 3.47 (3H, s), 3.54 (2H, m), 3.85 (2H, m), 4.57 (2H, m), 4.77 (1H, m), 6.71 (1H, d, J=8.7 Hz), 6.84 (1H, dd, J=2.1, 8.7 Hz), 7.06 (1H, brs), 7.44 (1H, d, J=6.9 Hz), 7.65 (1H, d, J=6.9 Hz), 8.58 (1H, s)
27-2	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \\ \text{NH}_2-\text{C}-\text{CONHCH}_2\text{CO}- \\ \\ \text{CH}_3 \end{array}$	Muoto: dihydrokloridi Saanto: 93 %, keltainen jauhe FAB-MS (m/z): 405 (MH⁺) NMR (D₂O) δ: 1.77 (6H, s), 1.95 (3H, s), 2.08 (3H, s), 4.40 (2H, s), 6.64 (1H, d, J=8 Hz), 6.82 (1H, dd, J=2, 8 Hz), 7.06 (1H, d, J=2 Hz), 7.43 (1H, d, J=6.8 Hz), 7.63 (1H, d, J=6.8 Hz), 8.52 (1H, s)

28-2	$\text{NH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CONH}-\underset{\text{CH}_3-\text{CH}-\text{CH}_3}{\underset{ }{\text{CH}}}-\text{CO}-$ (L-isomeeri)	Muoto: dihydrokloridi Saanto: 93 %, keltainen jauhe FAB-MS (m/z): 433 (MH⁺) NMR (D₂O) δ: 1.17 (6H, d, J=6.8 Hz), 1.94 (3H, s), 1.99 (3H, s), 2.43 (1H, m), 2.94 (2H, m), 3.41 (2H, m), 4.56 (1H, d, J=5.9 Hz), 6.61 (1H, d, J=8 Hz), 6.70 (1H, d, J=8 Hz), 6.74 (1H, s), 7.43 (1H, d, J=6.8 Hz), 7.65 (1H, d, J=6.8 Hz), 8.54 (1H, s)
29-2	$\text{HOOC}(\text{CH}_2)_4\text{CO}-$	Muoto: hydrokloridi Saanto: 84 %, keltainen jauhe FAB-MS (m/z): 391 (MH⁺) NMR (DMSO-d₆) δ: 1.71 (4H, m), 2.34 (2H, t, J=7 Hz), 2.70 (1H, t, J=7 Hz), 2.79 (3H, s), 3.20 (3H, s), 7.36 (1H, dd, J=2, 9 Hz), 7.61 (1H, d, J=9 Hz), 8.10 (1H, d, J=2 Hz), 8.33 (1H, d, J=7 Hz), 8.39 (1H, d, J=7 Hz), 9.87 (1H, s), 12.0 (1H, br), 12.29 (1H, s), 15.6 (1H, brs)

Esimerkki 30

(1) N-Bentsyylioksidikarbonyyli-L-asparagiinihappo-α-bentsyyliesteriä (1,72 g) ja 9-hydroksielliptisiinihydrokloridia (1,20 g) käsitellään esimerkin 19-(1) mukaisella tavalla, jolloin saadaan 9-(O¹-bentsyyli-N-bentsyylioksidikarbonyyli-β-L-aspartyylioksi)elliptisiiniä (1,40 g) keltaisena jauheena.

Saanto: 58 %

FAB-MS (m/z): 602 (MH⁺)

NMR (DMSO-d₆) δ: 2,79 (3H, s), 3,19 (5H, s+m), 4,73 (1H, m), 5,10 (2H, s), 5,22 (2H, s), 7,21 (1H, dd, J=2, 8,8 Hz), 7,4 (10H, m), 7,55 (1H, d, J=8,8 Hz), 7,93 (1H, d, J=6,4 Hz), 8,09 (1H, d, J=2 Hz), 8,1 (1H, brd), 8,44 (1H, d, J=6,4 Hz), 9,69 (1H, s), 11,47 (1H, s)

(2) Edellinen tuote (1,19 g) lisätään seokseen, jossa on 50 % vesipitoista metanolia (40 ml) ja väk. suolahappoa (0,4 ml), ja

seos saatetaan katalyyttiseen hydraukseen käyttämällä 10 % palladium/hiiltä (0,6 g) ilmakehän paineessa. Katalysaattori poistetaan suodattamalla ja suodos väkevöidään alipaineessa. Jäännökseen lisätään seos, jossa oli asetoni-etanolia (10:1) ja seosta sekoitetaan. Saostunut jauhe otetaan talteen suodattamalla ja kuivataan, jolloin saadaan 9-(β -L-aspartyylioksi)-elliptisiinidihydrokloridia (0,83 g) keltaisena jauheena.

Saanto: 92 %

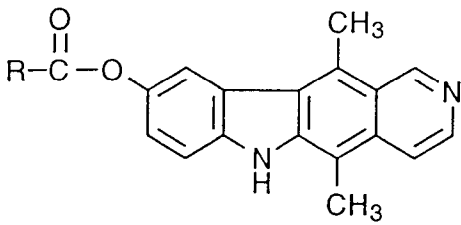
FAB-MS (m/z): 378 (MH⁺)

NMR (D₂O) δ : 1,58 (6H, brs), 3,19 (1H, dd, J=5,9, 18,1 Hz), 3,31 (1H, dd, J=5,9, 18,1 Hz), 4,36 (1H, t:n kaltainen, J=5,9 Hz), 6,22 (1H, m), 6,48 (1H, m), 6,54 (1H, s), 7,03 (1H, d, J=7 Hz), 7,31 (1H, brm), 8,08 (1H, s)

Esimerkit 31-33

Vastaavia lähtöyhdisteitä käsitellään esimerkin 30-(1) mukaisella tavalla, jolloin saadaan taulukoossa 6 lueteltuja yhdisteitä, joita edelleen käsitellään esimerkin 30-(2) mukaisella tavalla, jolloin saadaan taulukossa 7 lueteltuja yhdisteitä.

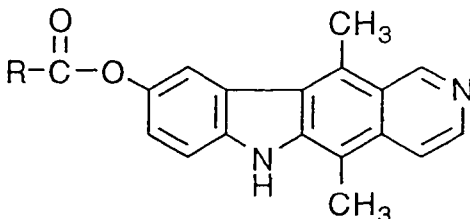
Taulukko 6

Esim. no.		
	RCO-	Fysikaaliset ominaisuudet
31-1	$\text{Bzl-OOCCH}_2\text{CH}_2\underset{\substack{ \\ \text{Z-NH}}}{\text{CH}}\text{CO-}$ (L-isomeeri)	Saanto: 51 %, keltainen jauhe FAB-MS (m/z): 616 (MH⁺) NMR (DMSO-d₆) δ : 2.0-2.2 (1H, m), 2.2 - 2.4 (1H, m), 2.64 (2H, t, J=7 Hz), 2.80 (3H, s), 3.21 (3H, s), 4.4-4.5 (1H, m), 5.13, 5.14 (4H, each s), 7.2-7.4 (11H, m), 7.58 (1H, d, J=8.6 Hz), 7.94 (1H, d, J=6.3 Hz), 8.0 - 8.1 (2H, m), 8.44 (1H, d, J=6.3 Hz), 9.70 (1H, s), 11.48 (1H, s)
32-1	$\text{NH}_2\text{COCH}_2\text{CH}_2-\underset{\substack{ \\ \text{Z-NH}}}{\text{CH}}-\text{CO-}$ (L-isomeeri)	Saanto: 37 %, keltainen jauhe FAB-MS (m/z): 525 (MH⁺) NMR (DMSO-d₆) δ : 2.0-2.4 (4H, m), 2.84 (3H, s), 3.25 (3H, s), 3.30 (2H, br), 4.40 (1H, m), 5.13 (2H, s), 7.3-7.4 (6H, m), 7.66 (1H, d, J=8.8 Hz), 8.04 (1H, d, J=7.3 Hz), 8.11 (1H, d, J=2.2 Hz), 8.24 (1H, d, J=6.6 Hz), 8.44 (1H, d, J=6.6 Hz), 9.86 (1H, s), 12.09 (1H, s)
33-1	$\text{Bzl-OOCCHCH}_2\text{CO-}$ $\quad \quad \quad $ $\quad \quad \quad \text{Z-N-CH}_3$ (L-isomeeri)	Saanto: 46 % Keltainen jauhe FAB-MS (m/z): 616 (MH⁺) NMR (DMSO-d₆) δ : 2.80 (3H, s), 3.00 (3H, s), 3.19 (3H, s), 3.25 (1H, m), 3.37 (1H, m), 5.11 (1H, m), 5.16 (2H, s), 5.22 (2H, s), 7.19 (1H, dd, J=2.0, 8.5 Hz), 7.23 - 7.42 (10H, m), 7.54 (1H, d, J=8.5 Hz), 7.93 (1H, d, J=6 Hz), 8.07 (1H, d, J=2 Hz), 8.44 (1H, d, J=6 Hz), 9.69 (1H, s), 11.47 (1H, s)

Bzl: Bentsyyliryhmä

Z: Bentsyylioksikarbonyyliryhmä

Taulukko 7

Esim. no.	 dihydrokloridi	
	RCO-	Fysikaaliset ominaisuudet
31-2	$\text{HOOCCH}_2\text{CH}_2\underset{\text{NH}_2}{\text{CHCO-}}$ (δ -L-Glu-)	Saanto: 80 %, keltainen jauhe FAB-MS (m/z): 392 (MH ⁺) NMR (D ₂ O) δ : 1.81 (3H, s), 1.86 (3H, s), 2.45 (2H, m), 2.78 (2H, t-like), 4.51 (1H, t, J=6.8 Hz), 6.47 (1H, d, J=8.8 Hz), 6.69 (1H, d-like, J=8.8 Hz), 6.77 (1H, s-like), 7.26 (1H, d, J=6.8 Hz), 7.53 (1H, d, J=6.8 Hz), 8.37 (1H, s)
32-2	$\text{NH}_2\text{COCH}_2\text{CH}_2\underset{\text{NH}_2}{\text{CHCO-}}$ (L-Gln-)	Saanto: 49 %, keltainen jauhe FAB-MS (m/z): 391 (MH ⁺) NMR (D ₂ O) δ : 1.95 (3H, s), 2.06 (3H, s), 2.4 - 2.8 (4H, m), 4.56 (1H, t-like), 6.63 (1H, d, J=8.8 Hz), 6.81 (1H, dd, J=2, 8.8 Hz), 6.99 (1H, s-like), 7.42 (1H, d, J=7 Hz), 7.64 (1H, d, J=7 Hz), 8.53 (1H, s)
33-2	$\text{HOOCCHCH}_2\text{CO-}$ NH-CH_3 (L-isomeeri)	Saanto: 62 %, oranssi jauhe FAB-MS (m/z): 392 (MH ⁺) NMR (D ₂ O) δ : 2.33 (3H, s), 2.87 (3H, s), 3.25 (1H, d, J=5.4 Hz), 3.28 (1H, d, J=5.4 Hz), 3.36 (3H, s), 4.10 (1H, t, J=5.4 Hz), 6.26 (1H, d, J=7.5 Hz), 6.51 (1H, d, J=7.5 Hz), 6.61 (1H, s), 7.07 (1H, d, J=6.1 Hz), 7.35 (1H, d, J=6.1 Hz), 8.12 (1H, s)

Esimerkki 34

(1) Dimetyyliformamidiin (60 ml) lisätään 9-hydroksielliptisiinihydrokloridia (1,49 g), trietyyliamiinia (510 mg), N-bentsyylioksikarbonyyli-L-asparagiinihappo- β -bentsyyliesteriä (2,14 g), 1-hydroksibentsotriatsolia (338 mg) ja 1-etyyli-3-(3-dimetyyliaminopropyyli)karbodi-imidihydrokloridia (1,92 g). Seosta sekoitetaan huoneenlämpötilassa yön yli ja väkevöidään alipaineessa. Jäännökseen lisätään 0,1 % suolahapon vesiliuosta ja seosta seoitetaan. Saostunut jauhe otetaan talteen suodattamalla, pestään vedellä ja kuivataan. Kuivattu jauhe liuotetaan seokseen, jossa on kloroformi-metanolia (1:1) ja siihen lisätään aktiivihiihtä ja suodatetaan. Suodos väkevöidään alipaineessa ja jäännökseen lisätään isopropyylietteriä. Saostunut jauhe otetaan talteen suodattamalla ja kuivataan, jolloin saadaan 9-(O⁴-bentsyyli-N-bentsyylioksikarbonyyli- α -L-aspartyylioksi)elliptisiinihydrokloridia (1,90 g) keltaisena jauheena.

Saanto: 60 %

FAB-MS (m/z): 602 (MH⁺)

NMR (DMSO-d₆) δ : 2,84 (3H, s), 3,04 (1H, dd, J=8,0, 16,5 Hz), 3,20 (1H, dd, J=5,5, 16,5 Hz), 3,23 (3H, s), 4,87 (1H, m), 5,14 (2H, s), 5,19 (2H, s), 7,3-7,4 (11H, m), 7,66 (1H, d, J=8,5 Hz), 8,13 (1H, d, J=2 Hz), 8,20 (1H, d, J=8,0 Hz), 8,37 (1H, d, J=7 Hz), 8,43 (1H, d, J=7 Hz), 9,92 (1H, s), 12,3 (1H, s)

(2) Edellistä tuotetta (1,50 g) käsitellään esimerkin 30-(2) mukaisella tavalla, jolloin saadaan 9-(α -L-aspartyylioksi)elliptisiinidihydrokloridia (748 mg) keltaisena jauheena.

Saanto: 71 %

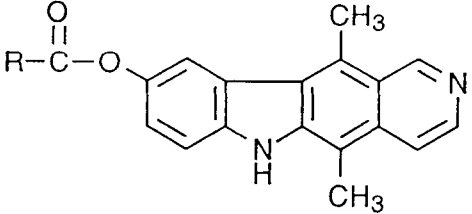
FAB-MS (m/z): 378 (MH⁺)

NMR (D₂O) δ : 1,69 (6H, brs), 3,1-3,3 (2H, m), 4,65 (1H, t, J=4,4 Hz), 6,30 (1H, d, J=8 Hz), 6,50 (1H, d, J=8 Hz), 6,53 (1H, s), 7,15 (1H, d, J=7 Hz), 7,43 (1H, d, J=7 Hz), 8,21 (1H, s)

Esimerkit 35-37

Vastaavia lähtöyhdisteitä käsitellään esimerkin 34-(1) mukaisella tavalla, jolloin saadaan taulukossa 8 lueteltuja yhdisteitä, joita edelleen käsitellään esimerkin 34-(2) mukaisella tavalla, jolloin saadaan taulukossa 9 lueteltuja yhdisteitä.

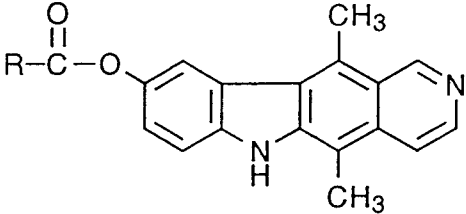
Taulukko 8

Esim. no.	 hydrokloridi	
	RCO-	Fysikaaliset ominaisuudet
35-1	$\text{NH}_2\text{COCH}_2-\underset{\text{Boc}-\text{NH}}{\text{CH}}-\text{CO}-$ (L-isomeeri)	Saanto: 70 %, keltainen jauhe FAB-MS (m/z): 477 (MH ⁺) NMR (DMSO-d ₆) δ: 1.49 (9H, s), 2.82 (3H, s), 3.17 (2H, m), 3.23 (3H, s), 3.35 (2H, br), 4.73 (1H, m), 7.37 (1H, dd, J=2.0, 8.6 Hz), 7.68 (1H, d, J=8.6 Hz), 8.09 (1H, d, J=7.9 Hz), 8.12 (1H, d, J=2.0 Hz), 8.35 (1H, d, J=6.9 Hz), 8.43 (1H, d, J=6.9 Hz), 9.91 (1H, s), 12.3 (1H, s)
36-1	$\text{CH}_3\text{NHCO}-\underset{\text{Boc}-\text{NH}}{\text{CH}}-\text{CH}_2\text{CO}-$ (L-isomeeri)	Saanto: 38 %, keltainen jauhe FAB-MS (m/z): 525 (MH ⁺) NMR (DMSO-d ₆) δ: 2.66 (3H, d, J=4.4 Hz), 2.7-2.8 (2H, m), 2.83 (3H, s), 3.23 (3H, s), 4.78 (1H, m), 5.13 (2H, s), 7.36 (6H, m), 7.66 (1H, d, J=8.4 Hz), 7.8 (1H, brm), 7.96 (1H, d, J=8 Hz), 8.11 (1H, brs), 8.36 (1H, d, J=7.0 Hz), 8.43 (1H, d, J=7.0 Hz), 9.92 (1H, s), 12.3 (1H, s), 15.5 (1H, br)
37-1	$\text{Z-NH}(\text{CH}_2)_4-\underset{\text{Z}-\text{NH}}{\text{CH}}-\text{CO}-$ (L-isomeeri)	Saanto: 65 %, keltainen jauhe FAB-MS (m/z): 659 (MH ⁺) NMR (DMSO-d ₆) δ: 1.51 (4H, m), 1.90 (2H, m), 2.86 (3H, s), 3.06 (2H, m), 3.26 (3H, s), 4.36 (1H, m), 5.02 (2H, s), 5.13 (2H, s), 7.3 - 7.4 (12H, m), 7.69 (1H, d, J=8.7 Hz), 8.12 (1H, d, J=2 Hz), 8.37 (1H, d, J=7.0 Hz), 8.44 (1H, d, J=7.0 Hz), 9.94 (1H, s), 12.3 (1H, s)

Boc: t-Butoksikarboxyyliryhmä

Z: Bentsyylioksikarboxyyliryhmä

Taulukko 9

Esim. no.		
	RCO-	Fysikaaliset ominaisuudet
35-2	$\text{NH}_2\text{COCH}_2-\underset{\text{NH}_2}{\text{CH}}-\text{CO}-$ (L-Asn-)	Muoto: dihydrokloridi Saanto: 82 %, keltainen jauhe FAB-MS (m/z): 377 (MH⁺) NMR (D₂O) δ: 1.82 (3H, s), 1.86 (3H, s), 3.48 (1H, dd, J=5.9, 18 Hz), 3.61 (1H, dd, J=5.9, 18 Hz), 4.92 (1H, t, J=5.9 Hz), 6.48 (1H, d, J=9 Hz), 6.74 (1H, d, J=9 Hz), 6.85 (1H, s), 7.28 (1H, d, J=7 Hz), 7.55 (1H, d, J=7 Hz), 8.37 (1H, s)
36-2	$\text{CH}_3\text{NHCO}-\underset{\text{NH}_2}{\text{CH}}-\text{CH}_2\text{CO}-$ (L-isomeeri)	Muoto: dihydrokloridi Saanto: 44 %, keltainen jauhe FAB-MS (m/z): 391 (MH⁺) NMR (D₂O) δ: 1.89 (3H, s), 1.96 (3H, s), 2.89 (3H, s), 3.1-3.5 (2H, m), 4.74 (1H, t-like, J=4 Hz), 6.56 (1H, d, J=8.3 Hz), 6.71 (1H, d, J=8.3 Hz), 6.82 (1H, s), 7.35 (1H, d, J=6 Hz), 7.59 (1H, d, J=6 Hz), 8.44 (1H, s)
37-2	$\text{NH}_2(\text{CH}_2)_4-\underset{\text{NH}_2}{\text{CH}}-\text{CO}-$ (L-Lys-)	Muoto: trihydrokloridi Saanto: 77 %, keltainen jauhe FAB-MS (m/z): 391 (MH⁺) NMR (D₂O) δ: 1.8-2.4 (6H, m), 2.07 (3H, s), 2.26 (3H, s), 3.26 (2H, t-like), 4.64 (1H, dd-like), 6.83 (1H, d, J=8.8 Hz), 7.01 (1H, dd, J=2.0, 8.8 Hz), 7.28 (1H, d, J=2.0 Hz), 7.53 (1H, d, J=7 Hz), 7.73 (1H, d, J=7 Hz), 8.66 (1H, s)

Esimerkki 38

(1) N-(t-Butoksykarbonyyli)-D-asparagiinihappo- α -t-butyyliesteriä (4,17 g) ja 9-hydroksielliptisiinihydrokloridia (3,59 g) käsitellään esimerkin 19-(1) mukaisella tavalla, jolloin saadaan 9-(N-t-butoksykarbonyyli-O¹-t-butyyl- β -D-aspartyylioksi)elliptisiiniä (4,28 g) keltaisena jauheena.

Saanto: 66,8 %

FAB-MS (m/z): 534 (MH⁺)

NMR (DMSO-d₆) δ : 1,43 (9H, s), 1,45 (9H, s), 2,80 (3H, s), 2,95 (1H, m), 3,10 (1H, m), 3,23 (3H, s), 4,42 (1H, m), 7,29 (1H, dd, J=2,2, 9 Hz), 7,43 (1H, d, J=8 Hz), 7,58 (1H, d, J=9 Hz), 7,93 (1H, d, J=6 Hz), 8,11 (1H, d, J=2,2 Hz), 8,44 (1H, d, J=6 Hz), 9,07 (1H, s), 11,47 (1H, s)

(2) Edellinen tuote (1,70 g) lisätään metyleenikloridiin (20 ml) ja siihen lisätään sekoittaen trifluorietikkahappoa (40 ml). Seosta sekoitetaan huoneenlämpötilassa kuusi tuntia ja väkevöidään. Jäännös liuotetaan pieneen määrään vettä ja seos puhdistetaan pylväskromatografialla, johon on pakattu ioninvaihtohartsit; IRA-68 (C1-tyyppi, Organo Corporation) (liuotin; vesi). Halutut jakeet yhdistetään ja väkevöidään alipaineessa. Jäännökseen lisätään asetonia ja saostunut jauhe otetaan talteen suodattamalla, pestään ja kuivataan, jolloin saadaan 9-(β -D-aspartyylioksi)elliptisiinihydrokloridia (995 mg) keltaisena jauheena.

Saanto: 75,6 %

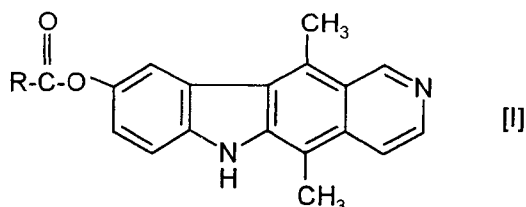
FAB-MS (m/z): 378 (MH⁺)

NMR (D₂O) δ : 1,67 (3H, s), 1,73 (3H, s), 3,15 (1H, dd, J=5,9, 17,6 Hz), 3,29 (1H, dd, J=5,4, 17,6 Hz), 4,18 (1H, dd, J=5,4, 5,9 Hz), 6,30 (1H, d, J=8 Hz), 6,55 (1H, d, J=8 Hz), 6,68 (1H, brs), 7,12 (1H, d, J=6,8 Hz), 7,39 (1H, d, J=6,8 Hz), 8,18 (1H, s)

Patenttivaatimukset

1. Menetelmä valmistaa terapeuttisesti aktiivista 9-asyylioksisubstituoitua elliptisiinijohdannaista, jolla on kaava [I]:

5



10 jossa R on

C₁-C₆ alkyyli ryhmä substituoitu yhdellä tai kahdella ryhmällä valittuna joukosta C₁-C₆ alkoksiryhmä, karboksyyli ryhmä, joka voi olla suojattu halogeenisubstituoitulla C₁-C₆ alkyyli-, fenyyli-C₁-C₆ alkyyli- tai fenasyyliryhmällä, (C₁-C₆ alkoksi)karbonyyli ryhmä, karboksyyli substituoitu (C₁-C₆ alkoksi)karbonyyli ryhmä,

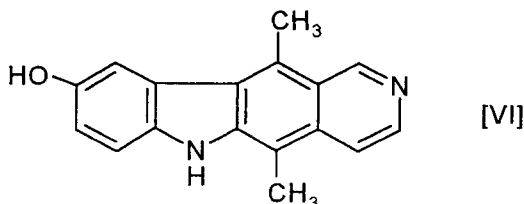
15 joka voi olla suojattu C₁-C₆ alkyyli-, halogeenisubstituoitulla C₁-C₆ alkyyli-, fenyyli-C₁-C₆ alkyyli- tai fenasyyliryhmällä, aminoryhmä, joka voi olla suojattu formyyli-, C₂-C₆ alkanoyyli-, C₁-C₆ alkyyli-, (C₁-C₆ alkoksi)karbonyyli- tai fenyyli-(C₁-C₆ alkoksi)karbonyyli ryhmällä, ja aminosubstituoitu C₂-C₆ alkanoyyliamino ryhmä, joka voi olla suojattu formyyli-, C₂-C₆ alkanoyyli-, C₁-C₆ alkyyli-, (C₁-C₆ alkoksi)karbonyyli- tai fenyyli-(C₁-C₆ alkoksi)karbonyyli ryhmällä;

20 alkoksi)karbonyyli- tai fenyyli-(C₁-C₆ alkoksi)karbonyyli ryhmällä;

C₁-C₆ alkoksisubstituoitu C₁-C₆ alkoksiryhmä; tai
tiatsolidinyyli ryhmä tai

sen farmaseuttisesti hyväksyttävää happoadditiosuolaa, **tunnettu siitä**, että

25 a) saatetaan 9-hydroksielliptisiinini jonka kaava VI on



30

tai sen suola reagoimaan kaavan [IV] mukainen karboksyylihapon kanssa:



[IV]

jossa R^1

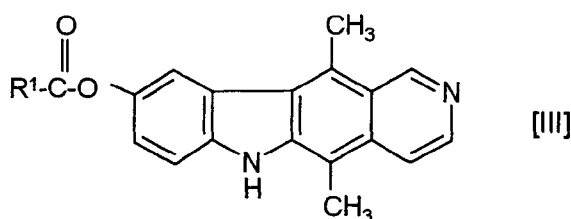
C_1-C_6 alkyyyliryhmä substituoitu yhdellä tai kahdella ryhmällä valittuna joukosta C_1-C_6 alkoksiryhmä, karboksyyliryhmä, joka voi olla suojattu halogeenisubstituoidulla C_1-C_6 alkyyli-, fenyyli- C_1-C_6 alkyyli- tai fenasyyliryhmällä, (C_1-C_6 alkoksi)karbonyyliryhmä, karboksyylisubstituoitu (C_1-C_6 alkoksi)karbonyyliryhmä,

- 5 joka voi olla suojattu C_1-C_6 alkyyli-, halogeenisubstituoidulla C_1-C_6 alkyyli-, fenyyli- C_1-C_6 alkyyli- tai fenasyyliryhmällä, aminoryhmä, joka voi olla suojattu formyyli-, C_2-C_6 alkanoyyli-, C_1-C_6 alkyyli-, (C_1-C_6 alkoksi)karbonyyli- tai fenyyli- (C_1-C_6 alkoksi)karbonyyliryhmällä, ja aminosubstituoitu C_2-C_6 alkanoyyliamino-
- 10 ryhmä, joka voi olla suojattu formyyli-, C_2-C_6 alkanoyyli-, C_1-C_6 alkyyli-, (C_1-C_6 alkoksi)karbonyyli- tai fenyyli(C_1-C_6 alkoksi)karbonyyliryhmällä;

C_1-C_6 alkoksisubstituoitu C_1-C_6 alkoksiryhmä; tai tiatsolidinyyliryhmä,

- ja kun yllämainittujen ryhmien substituentit sisältävät amino- tai karboksyyliryhmän, mainitut substituentit voivat olla suojattuja, tai sen suolan tai sen reaktiivisen johdannaisen kanssa, jolloin saadaan kaavan III mukainen elliptisiinijohdannainen:
- 15

20



jossa R^1 on edellä määritelty, ja

25

b) kun ryhmässä R^1 on suojattu aminoryhmä tai suojattu karboksyyliryhmä, tarvittaessa kaavan III mukainen yhdiste alistetaan suojauksenpoistoreaktiolle näiden suojaryhmien poistamiseksi, ja

30

c) tarvittaessa tuote muunnetaan sen farmaseuttisesti hyväksyttäväksi suolaksi.

2. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, **tunnettu siitä**, että R on

C_1-C_6 alkyyyliryhmä, joka on substituoitu 1 - 2 ryhmällä valittuna joukosta C_1-C_6

alkoksiryhmä, karboksyyli-ryhmä, (C₁-C₆ alkoksi)karbonyyli-ryhmä, karboksyyli-substituoitu (C₁-C₆ alkoksi)karbonyyli-ryhmä, aminoryhmä, formyyliminoryhmä, amino-substituoitu C₂-C₆ alkanoyyliminoryhmä, C₁-C₆ alkoksisubstituoitu C₁-C₆ alkoksiryhmä; tai tiatsolidinyyli-ryhmä.

5

3. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, **tunnettu siitä**, että R on C₁-C₆ alkyyliryhmä, joka on substituoitu karboksyyli-ryhmällä tai kaavan [II] mukainen ryhmä:

10



kaavassa [I] on aminohapporyhmä.

4. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, **tunnettu siitä**, että R on C₁-C₆ alkyyliryhmä, joka on substituoitu karboksyyli-ryhmällä ja/tai aminoryhmällä.

5. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, **tunnettu siitä**, että R on C₁-C₆ alkyyliryhmä, joka on substituoitu karboksyyli-ryhmällä.

20

6. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, **tunnettu siitä**, että 9-asyylioksi-substituoitu elliptisiinijohdannainen on 9-(β-L-aspartylioksi)elliptisiinini tai sen farmaseuttisesti hyväksyttävä suola.

25 7. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, **tunnettu siitä**, että 9-asyylioksi-substituoitu elliptisiinijohdannainen on 9-(4-karboksyylibutyryylioksi)elliptisiinijohdannainen tai sen farmaseuttisesti hyväksyttävä suola.

Viitejulkaisuja - Anförda publikationer

Julkisia suomalaisia patenttihakemuksia: - Offentliga finska patentansökningar

Hakemus-, kuulutus- ja patenttijulkaisuja: - Ansökningspublikationer,
utläggnings- och patentskrifter:FI

CH

DE 261 8223 Cord 471/04

DK

FR 21 52374 A61K 27/00

GB

NO

SE

US 393 3827 Cord 471/04

Merkitse hakemusjulkaisun (esim. saksal. Offenlegungsschrift) numeron
eteen H ja vastaavasti kuulutus- ja patenttijulkaisun numeron eteen K ja P.

EP

0445 620471/04 42348 A61K 31/475

WO

Jp. 05310736 620471/04

Muita julkaisuja: - Andra publikationer:

20.10.2000

Olli Martikainen

Allekirjoitus