

(19)



SUOMI - FINLAND

(FI)

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

(10) **FI 934222 A7**

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

(21) Patentihakemus - Patentansökan - Patent application **934222**

(51) Kansainvälinen patenttiluokitus - Internationell patentklassifikation -
International patent classification

C07D417/06

C07D413/06

C07D405/06

C07D409/06

C07D498/04

C07D513/04

C07D491/044

C07D495/04

C07D237/14

C07D237/32

(22) Tekemispäivä - Ingivningsdag - Filing date **09.03.1992**

(23) Saapumispäivä - Ankomstdag - Reception date **27.09.1993**

(41) Tullut julkiseksi - Blivit offentlig - Available to the public **27.09.1993**

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

(86) Kansainvälinen hakemus - **09.03.1992** PCT/US1992/001603
Internationell ansökan - International
application

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

28.03.1991 US 676919

(71) Hakija - Sökande - Applicant

1 • Pfizer Inc., 235 East 42nd Street, New York, NY 10017, AMERIKAN YHDYSVALLAT, (US)

(72) Keksijä - Uppfinnare - Inventor

1 • Mylari, Banavara Lakshmana, USA, AMERIKAN YHDYSVALLAT, (US)

2 • Zembrowski, William James, USA, AMERIKAN YHDYSVALLAT, (US)

(74) Asiamies - Ombud - Agent

Kolster Oy Ab, Salmisaarenaukio 1, 00180 Helsinki

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

Pyridatsinonietikkahappoja

Pyridazinonättiksyror

Pyridatsinonietikkahappoja

Keksinnön tausta

Tämä keksintö koskee uusia pyridatsinonietikkahap-
5 poja ja niiden johdannaisia, jotka ovat aldoosireduktaasin
estäjiä ja jotka ovat käyttökelpoisia hoidettaessa tietty-
jä kroonisia komplikaatioita, joita ilmenee sokeritaudis-
sa, kuten sokeritautiin liittyvä harmaakaihia, verkkokal-
vosairautta, munuaissairautta ja hermosairautta. Näitä yh-
10 disteitä voidaan käyttää myös virtsahappopitoisuutta alen-
tavina aineita, jotka ovat käyttökelpoisia alennettaessa
veren virtsahappotasoja. Keksintö koskee edelleen uusia
farmaseuttisia koostumuksia, jotka sisältävät näitä yhdis-
teitä, sekä menetelmää näiden yhdisteiden käyttämiseksi.

15 Tehokkaampien suun kautta nautittavien sokeritauti-
lääkkeiden löytämiseksi on tehty monia erilaisia yrityk-
siä. US-patentissa nro 3 821 383 tuodaan esille aldoosire-
duktaasin estäjiä, kuten 1,3-diokso-1H-bents[d,e]isokino-
liini-2-(3H)-etikkahappo ja sen johdannaisia, joiden sano-
20 taan olevan käyttökelpoisia, hoidettaessa sokeritaudin
kroonisia komplikaatioita. US-patentissa 4 226 875 selos-
tetaan spiro-oksatsolidiinidionien käyttöä aldoosireduk-
taasin estäjinä sokeritaudin komplikaatioiden hoidossa.
Tällaiset aldoosireduktaasin estäjät toimivat siten, että
25 ne estävät aldoosireduktaasientsyymin vaikutuksen, joka
entsyymi ensisijaisesti vastaa aldoosien, kuten glukoosin
ja galaktoosin, pelkistymisen säätelystä, aldoosien pel-
kistyessä vastaaviksi polyoleiksi, kuten sorbitoliksi ja
galaktitoliksi, ihmisissä ja muissa eläimissä. Tällä ta-
30 voin estetään tai vähennetään ei-toivottua galaktitolin
kerääntymistä sellaisten potilaiden linsseihin, joilla on
synnynnäinen kyvyttömyys hajottaa galaktoosia, sekä sorbi-
tolin kerääntymistä erilaisten sokeritautipotilaiden lins-
seihin, ääreishermostoon ja munuaisiin. Siten tällaiset
35 yhdisteet ovat terapeuttisesti arvokkaita aldoosireduktaa-

sin estäjinä, kontrolloitaessa tiettyjä kroonisia sokeri-
 taudin komplikaatioita, kuten sellaisia, jotka liittyvät
 silmään, sillä tiedetään, että mikäli silmän linssissä on
 polyoleja, se johtaa harmaakaihin muodostumiseen ja samal-
 5 la linssien kirkkauden menetykseen.

FR-patenttijulkaisu nro 2 647 676 koskee pyridat-
sinonijohdannaisia, joissa on substituoituja bentsyylisi-
vuketjuja ja bentsotiatsolisivuketjuja ja jotka kuvataan
 aldoosireduktaasin estäjiksi.

10 US-patentissa 4 251 528 tuodaan esille aromaattisia
 karbosyklisiä oksoftalatsinyylietikkahappoja, joilla on
 aldoosireduktaasin esto-ominaisuuksia. Patentissa maini-
 taan, että 2-(2-pyrid-2-yyliettyli)-3,4-dihydro-4-oksofta-
 latsin-1-yylietikkahappo ei estä aldoosireduktaasia. Hete-
 15 rosyklisiä oksoftalatsinyylietikkahappoja ja niiden etyy-
 liestereitä, jotka vaikuttavat veren hyytymisjärjestel-
 mään, tuodaan esille Chemical Abstracts'issa 1970, 73,
 77173y.

US-patentti nro 4 939 140 koskee heterosyklisiä
 20 oksoftalatsinyylietikkahappoja.

US-patentti nro 4 868 301 koskee menetelmiä ja vä-
 lituotteita, joita käytetään, valmistettaessa oksoftalat-
sinyylietikkahappoja, joissa on bentsotiatsoli- tai muita
 heterosyklisiä sivuketjuja.

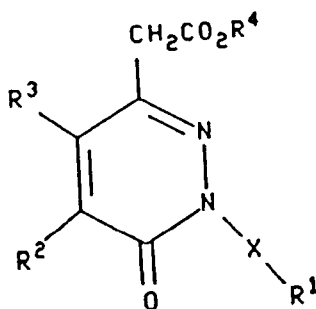
25 US-patentti nro 4 996 204 koskee pyridopyridat-
sinonietikkahappoja.

EP-patenttijulkaisu nro 0 397 350 koskee menetelmää
 ja välituotteita, joita käytetään, valmistettaessa okso-
ftalatsinyylihappoja ja niiden analogeja.

30 Kansainvälinen hakemus nro PCT/US89/05 637 koskee
 substituoituja oksoftalatsinyylietikkahappoja ja niiden
 analogeja.

Keksinnön yhteenveto

Esillä oleva keksintö koskee yhdistettä, jonka kaa-
 35 va on



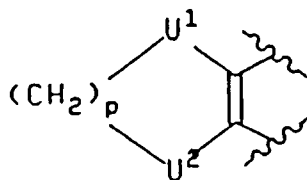
jossa

X on CH_2 , CH_2CH_2 , $-\text{CH}(\text{CH}_3)$ tai $-\text{CH}_2-\overset{\text{Y}}{\underset{\text{||}}{\text{C}}}-\text{NH}$;

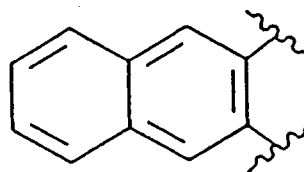
Y = O tai S;

R^1 on valinnaisesti substituoitu ryhmä, joka on valittu seuraavista: fenyyli, bentsotiatsol-2-yyli, bentsoksatsol-2-yyli, bentsofuran-2-yyli, bentsotiofen-2-yyli, tiatsolopyridin-2-yyli, oksatsolopyridin-2-yyli, 3-fenyyli, 1,2,4-oksadiatsol-5-yyli ja 5-fenyyli-1,2,4-oksadiatsol-3-yyli, jossa mainitut substituoituvat ryhmät substituoitetaan yhdellä tai kahdella substituentilla, jotka valitaan toisistaan riippumatta seuraavista: fluori, kloori, bromi, metyyli, metyyli-tio, metoksi, hydroksi ja trifluorimetyyli;

R^1 ja R^2 valitaan toisistaan riippumatta seuraavista: vety, fluori, kloori, bromi, C_{1-4} -alkyyli, C_{1-4} -alkyyli-tio, C_{1-4} -alkoksi ja trifluorimetyyli, tai R^2 ja R^3 muodostavat yhdessä niiden hiilien kanssa, joihin ne kiinnittyvät, ryhmän W, jossa W on



tai



jossa p on 1 tai 2 ja U^1 ja U^2 ovat toisistaan riippumatta CH_2 , O tai S, edellyttäen, että kummatkin, U^1 ja U^2 , eivät ole O tai S;

R^4 on vety tai prodrug-ryhmä;

tai sen farmaseuttisesti hyväksyttävää suolaa.

Esillä oleva keksintö koskee myös kaavan I mukais-
 ten yhdisteiden farmaseuttisesti hyväksyttäviä suoloja.
 Tällaisia farmaseuttisesti hyväksyttäviä suoloja ovat nat-
 rium, kalium, kalsium ja ammonium, sekä sellaiset suolat,
 5 jotka on johdettu alemmista alkyyliamiineista (esim. etyy-
 liamiini), alemmista alkanoliamiineista (esim. trietano-
 liamiini) ja meglumiinista.

Erityisesti edullisia keksinnön yhdisteitä ovat:

3,4-dihydro-4-okso-5,6-dimetyyli-3-[5,7-difluori-2-
 10 bentsotiatsolyyli)metyyli]-1-pyridatsiinietikkahappo;

3,4-dihydro-4-okso-5,6-dimetyyli-3-[(5-trifluorime-
 tyyli)-2-bentsotiatsolyyli)metyyli]-1-pyridatsiinietikka-
 happo;

3,4-dihydro-4-okso-5,6-dimetyyli-3-[[2-fluori-4-
 15 bromi)bentsyyli]-1-pyridatsiinietikkahappo;

3,4-dihydro-4-okso-5,6-sykloheksano-3-[(5,7-difluo-
 ri-2-bentsotiatsolyyli)metyyli]-1-pyridatsiinietikkahappo;

3,4-dihydro-4-okso-5,6-sykloheksano-3-[[5-(trifluo-
 rimetyyli)-2-bentsotiatsolyyli)metyyli]-1-pyridatsiini-
 20 etikkahappo;

3,4-dihydro-4-okso-5,6-sykloheksano-3-[(5,6-difluo-
 ri-2-bentsotiatsolyyli)metyyli]-1-pyridatsiinietikkahappo;

3,4-dihydro-4-okso-[[5-(trifluorimetyyli)-2-bentso-
 tiatsolyyli)metyyli]-1-pyridatsiinietikkahappo;

3,4-dihydro-4-okso-6-metyyli-3-[[5-trifluorimetyy-
 25 li]-2-bentsotiatsolyyli)metyyli]-1-pyridatsiinietikkahap-
 po;

3,4-dihydro-4-okso-5,6-syklopentano-3-[[5-(trifluo-
 rimetyyli)-2-bentsotiatsolyyli)metyyli]-1-pyridatsiini-
 30 etikkahappo;

3,4-dihydro-4-okso-5,6-dimetyyli-3-[(5-bromi-2-
 bentsoksatsolyyli)metyyli]-1-metyyli]-1-pyridatsiinietik-
 kahappo;

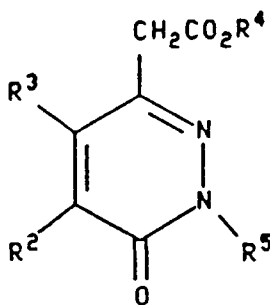
3,4-dihydro-4-okso-5,6-dimetyyli-3-[[3-(2,3-difluo-
 35 rifenyyli)-1,2,4-oksadiatsol-5-yyli)metyyli]-1-pyridatsii-
 nietikkahappo; ja

3,4-dihydro-4-okso-5,6-sykloheksano-3-[(5,7-dikloori-2-bentsotiatsolyyli)metyyli]-1-pyridatsiinietikkahappo;

3,4-dihydro-4-okso-5,6-dimetyyli-3-[(5,7-dikloori-2-bentsotiatsolyyli)metyyli]-1-pyridatsiinietikkahappo.

5 Esillä oleva keksintä koskee myös yhdisteitä, jotka ovat käyttökelpoisia välituotteina, valmistettaessa kaavan I mukaisia yhdisteitä, joiden yleinen kaava on:

10



15

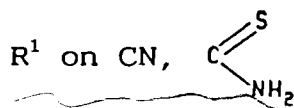
jossa

R^1 on vety tai XR^1 , jossa

X on CH_2 , CH_2CH_2 , $-CH(CH_3)$, $-CH_2-\overset{O}{\underset{||}{C}}-NH$ tai $-CH_2-\overset{S}{\underset{||}{C}}-NH$;

20

ja



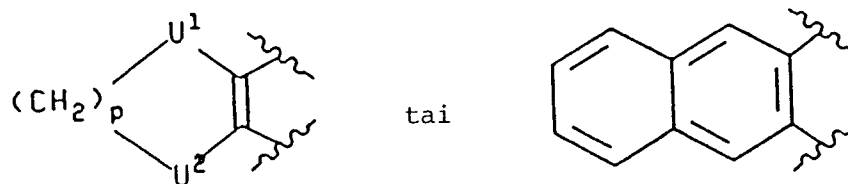
25

tai valinnaisesti substituoitu ryhmä, joka on valittu seuraavista: fenyyli, bentsotiatsol-2-yyli, bentsoksatsol-2-yyli, bentsofuran-2-yyli, bentsotiofen-2-yyli, tiatsolopyridin-2-yyli, oksatsolopyridin-2-yyli, 3-fenyyli, 1,2,4-oksadiatsol-5-yyli ja 5-fenyyli-1,2,4-oksadiatsol-3-yyli, jossa mainitut substituoituvat ryhmät substituoitetaan yhdellä tai kahdella substituentilla, jotka valitaan toisistaan riippumatta seuraavista: fluori, kloori, bromi, metyyli ja trifluorimetyyli;

30

R^2 ja R^3 valitaan toisistaan riippumatta seuraavista: vety, C_{1-4} -alkyyli, fluori, kloori, bromi ja trifluorimetyyli, tai R^2 ja R^3 muodostavat yhdessä niiden hiilien kanssa, joihin ne kiinnittyvät, ryhmän W, jossa W on

35



5

jossa p on 1 tai 2, ja U¹ ja U² ovat toisistaan riippumatta CH₂, O tai S, edellyttäen, että kummatkin, U¹ ja U², eivät ole O tai S; ja R⁴ on C₁₋₄-alkyyli.

Esillä oleva keksintö koskee myös farmaseuttista koostumusta, jolla estetään aldoosireduktaasin vaikutus, ja se käsittää kaavan I mukaista yhdistettä tai sen farmaseuttisesti hyväksyttävää suolaa määränä, joka estää tehokkaasti aldoosireduktaasin vaikutuksen, seoksena farmaseuttisesti hyväksyttävän kantaja-aineen kanssa. Erityiset ja edulliset koostumukset sisältävät erityisiä ja edullisia edellä kuvattuja kaavan I mukaisia yhdisteitä.

Esillä oleva keksintö koskee myös menetelmää, jolla hoidetaan sokeritautipotilaan, kuten eläimen tai ihmisen, sokeritautiin liittyviä komplikaatioita, ja menetelmässä potilaalle annetaan tehokas määrä kaavan I mukaista yhdistettä tai sen farmaseuttisesti hyväksyttävää suolaa. Eri-tyisissä ja edullisissa menetelmissä annetaan erityisiä ja edullisia edellä kuvattuja kaavan I mukaisia yhdisteitä.

Esillä oleva keksintö koskee edelleen farmaseuttista koostumusta, jota voidaan käyttää alentamaan veren virtsahappotasoja nisäkkäissä, esim. ihmisissä, ja se sisältää kaavan I mukaista yhdistettä tai sen farmaseuttisesti hyväksyttävää suolaa määränä, joka on tehokas alentamaan veren virtsahappotasoja, seoksena farmaseuttisesti hyväksyttävän kantaja-aineen kanssa.

Esillä oleva keksintö koskee myös menetelmää, jolla alennetaan veren virtsahappotasoja nisäkkäissä, ja menetelmässä nisäkkäälle, joka on tällaisen hoidon tarpeessa, annetaan tehokas määrä kaavan I mukaista yhdistettä tai sen farmaseuttisesti hyväksyttävää suolaa. Erityisissä ja

edullisissa menetelmissä annetaan erityisiä ja edullisia edellä kuvattuja kaavan I mukaisia yhdisteitä.

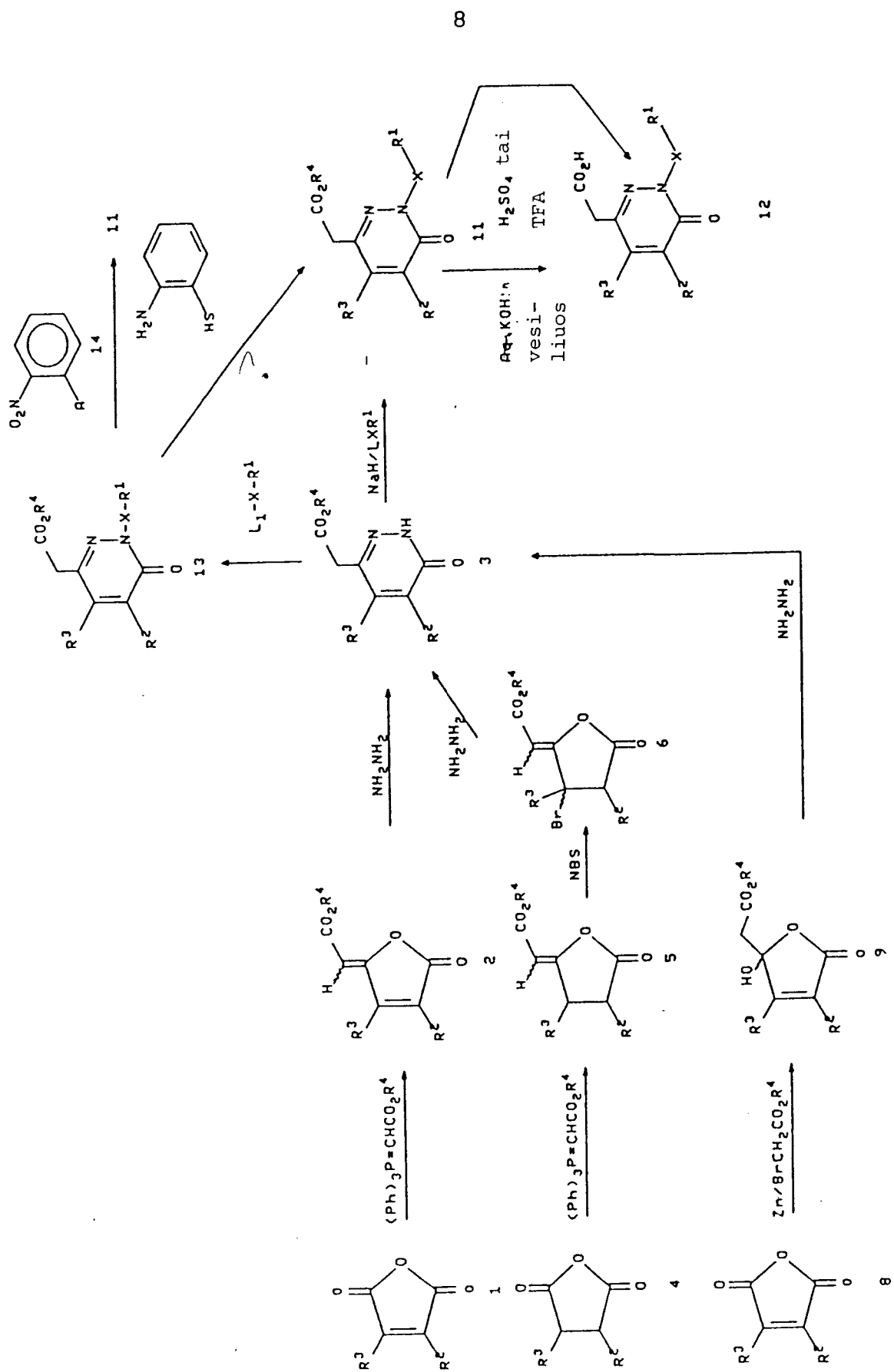
Keksinnön yksityiskohtainen kuvaus

5 Ellei toisin ole mainittu, tässä käytettävä termi "alkyyli" tarkoittaa lineaarisia, haaroittuneita ja sykli-
siä ryhmiä, kuin myös ryhmiä, joissa on sekä lineaarisia että syklisiä tai haaroittuneita ja syklisiä osia.

10 Tässä R⁴:n määritelmässä käytettävällä termillä "prodrug" tarkoitetaan ryhmää, joka muutetaan in vivo siten, että vety korvautuu. Tällaisia ryhmiä tunnetaan yleisesti kemiassa ja niitä ovat esterin muodostavat ryhmät, jolloin muodostuu esteri-prodrug, kuten bentsyylioksi, di-C₁₋₄-alkyyli, amioetyylioksi, asetoksimetyyli, pivaloyylioksimetyyli, ftalidoyyli, etoksikarbonyylioksimetyyli, 5-metyyli-2-okso-1,3-dioksol-4-yyli ja C₁₋₄-alkoksi, joka on valinnaisesti substituoitu N-morfoliinolla, ja amidin muodostavat ryhmät, kuten di-C₁₋₄-alkyyliamino.

15

20 Esillä olevan keksinnön mukaiset yhdisteet valmistetaan seuraavan reaktionkulkukaavion osoittamalla tavalla.



Kaavan 1, 4 ja 8 mukaiset anhydridit ovat joko kaupallisesti saatavissa tai niitä voidaan valmistaa perusmenetelmillä. Kaavan 2 mukaist yhdisteet, joissa R_3 on etyyli tai t-butyylili, valmistetaan siten, että saatetaan kaavan 1 mukaiset yhdisteet reagoimaan (t-butoksikarbonyyli-metyleenit)trifenyylifosforaanin tai (karbotoksimetyleenit)trifenyylifosforaanin kanssa, tässä järjestyksessä, Wittig-reaktiossa, joka on kuvattu julkaisussa Tetrahedron Letters, 1965, 2537.

10 Kaavan 5 mukaiset yhdisteet voidaan valmistaa myös samalla menetelmällä.

Kaavan 9 mukaiset yhdisteet saadaan siten, että käytetään standardeja Reformatsky-reaktio-olosuhteita ja sinkkiä tai sinkki-kupariparia, tai käytetään erilaisia hyvin tunnettuja Reformatsky-reaktion muunnelmia (katso esimerkiksi Tetrahedron Letters, 1984, 2569). Sopivia liuottimia 8:n muuttamiseksi 9:ksi ovat aromaattiset hiilivedyt (esim. bentseeni) ja dialkyylietterit ja sykliset eetterit (esim. tetrahydrofuraani). Lämpötila pidetään edullisesti noin 35 - 100 °C:ssa, edullisemmin lämpötila on palautusjäähdytyslämpötila.

Kaavan 6 mukainen yhdiste valmistetaan standardilla allyylibromauksella, käyttäen N-bromisukkinia palautusjäähdytyslämpötilassa kiehuuassa tetrakloridissa.

25 Kaavan 3 mukaiset yhdisteet valmistetaan siten, että saatetaan kaavan 2, 6 tai 9 mukaiset yhdisteet reagoimaan vedettömän tai vesipitoisen hydratsiinin kanssa alkoholiliuotuksessa (esim. etanolissa), lämpötilassa, joka on noin 20 - noin 80 °C, edullisesti noin 60 °C. Siten lämpötila voi olla huoneenlämpötila tai liuottimen palautusjäähdytyslämpötila.

35 Kaavan 13 mukaiset yhdisteet saadaan siten, että saatetaan kaavan 3 mukaiset yhdisteet reagoimaan $L-X-R^1:n$ kanssa, jossa kaavassa L on kloori tai bromi. Menetelmä suoritetaan tavallisesti polaarissa liuotuksessa, kuten

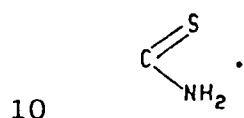
alkanolissa, jossa on yhdestä neljään hiiliatomia (esim. metanoli tai etanoli), dimetyyliformamidissa tai dimetyylisulfoksidissa, emäksen läsnä ollessa. Sopivia emäksiä ovat alkalimetallihydridit tai -alkoksidit, joissa on yhdestä neljään hiiliatomia, kuten natrium- tai kaliumhydridi, -metoksidi tai -etoksidi. Käytettäessä hydridiä, tarvitaan vedetöntä liuotinta, kuten dimetyyliformamidia. Reaktio suoritetaan huoneenlämpötilassa, tai korkeammissa lämpötiloissa (noin 100 °C) prosessin nopeuttamiseksi.

10 Kaavan 11 mukaiset yhdisteet, joissa R^1 on fenyyli, jossa on hydroksiryhmiä, valmistetaan poistamalla metyyli-ryhmät vastaavista metoksyryhmistä. Metyyli-ryhmien poisto suoritetaan kuumentamalla bromivetyhappoa tai booritribromidia palautusjäähdytyslämpötilassa metyleenikloridissa, 15 lämpötilassa, joka on noin -70 - noin 0 °C. Edullinen lämpötila on noin -20 - noin 0 °C.

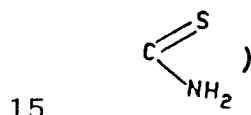
Kaavan 11 mukaiset yhdisteet, joissa X on CH_2 , CH_2CH_2 tai $-CH(CH_3)$ ja R^1 on valinnaisesti substituoitu bentsoitiatsoli, valmistetaan myös kaavan 13 mukaisten yhdisteiden kautta. Kaavan 13 mukaiset yhdisteet, joissa X on CH_2 , CH_2CH_2 tai $-CH(CH_3)$ ja R^1 on CN, valmistetaan siten, että saatetaan kaavan 3 mukaiset yhdisteet reagoimaan L_1-X-R^1 :n (jossa L_1 on Cl tai Br) kanssa emäksen läsnä ollessa. Sopivia emäksiä ovat alkalimetallihydridit tai -alkoksidit, joissa on yhdestä neljään hiiliatomia. Sopivia liuottimia reaktioon ovat vedettömät liuottimet, kuten dimetyyliformamidi ja dimetyylisulfoksidi. Kaavan 13 mukaiset yhdisteet, joissa R^1 on CN, saatetaan reagoimaan 2-aminobentseenitiolien tai aminopyridiini-itiolien (esim. 25 -hydrokloridien) happoadditiosuolojen kanssa C_{1-4} -alkano-leissa, lämpötilassa, joka on noin 80 °C:sta noin liuottimen palautusjäähdytyslämpötilaan, ja näin saadaan kaavan 30 mukaisia yhdisteitä, joissa R^1 on valinnaisesti substituoitu bentsoitiatsoli. Näitä menetelmiä voidaan soveltaa

myös sellaisten yhdisteiden valmistamiseksi, joissa R^1 on tiatsolopyridiini.

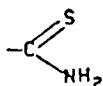
Kaavan 11 mukaiset yhdisteet, joissa R^1 on 5- tai 7-monosubstituoitu tai 5,7-disubstituoitu bentsotiatsoli, ja substituentit on valittu fluorista, kloorista, bromista ja trifluorimetyylistä, valmistetaan myös sellaisten kaavan 13 mukaisten yhdisteiden kautta, joissa R^1 on CN tai



Kaavan 13 mukaiset yhdisteet (joissa X on CH_2 , CH_2CH_2 , $CH(C-H_3)$, R^1 on CN tai



saatetaan reagoimaan kaavan 14 mukaisen yhdisteen kanssa, jossa yhdisteessä A on F, Cl, Br tai I, vetysulfidin läsnä ollessa. Tavallisesti reaktio suoritetaan polaarissa liuottimessa. Sopivia liuottimia ovat sulfolaani, pyridiini ja N-metyylipyrrolidoni. Edullinen liuotin on dimetyyliformamidi. Reaktiolämpötila on tavallisesti noin 110 - noin 180 °C, edullisesti liuottimen palautusjäähdytyslämpötila. Kaavan 13 mukainen yhdiste, jossa R^1 on CN, saatetaan reagoimaan kaavan 14 mukaisen yhdisteen kanssa tertiaarisen amiinin läsnä ollessa. Sopivia tertiaarisia amiineja ovat tri- C_{2-6} -alkyyliamiinit, esim. trietyyliamiini. Näitä menetelmiä voidaan soveltaa myös sellaisten yhdisteiden valmistamiseksi, joissa R^1 on tiatsolopyridiini. Kaavan 13 mukainen yhdiste, jossa X on CH_2 , CH_2CH_2 tai $CH(CH_3)$ ja R^1 on



35 voidaan valmistaa siten, että saatetaan kaavan 13 mukainen yhdiste, jossa X on CH_2 , CH_2CH_2 tai $CH(CH_3)$ ja R^1 on CN,

reagoimaan vetysulfidin kanssa tertiaaristen amiinien, kuten tri- C_{2-6} -alkyyliamiinien, esim. trietyyliamiinin kanssa, liuottimen, kuten pyridiinin tai dimetyyliformamidin läsnä ollessa. Tavallisesti reaktio suoritetaan lämpötiloissa, jotka ovat noin ympäristön lämpötilasta (tavallisesti noin 25 °C) noin 100 °C:seen. Edullisesti reaktiolämpötila on noin 40 - 60 °C.

Kaavan 11 mukaiset yhdisteet, joissa X on $\overset{O}{\parallel}\text{-C-NH-}$, valmistetaan siten, että saatetaan kaavan 11 mukaiset yhdisteet, joissa X on $\overset{O}{\parallel}\text{-C-NH-}$, reagoimaan fosforipentasulfidin kanssa aromaattisissa hiilivetyliuottimissa, kuten bentseenissä, tolueenissa tai ksyleeneissä. Reaktio suoritetaan lämpötilassa, joka on huoneenlämpötilasta 100 °C:seen, edullisesti 40 - 60 °C.

Kaavan 11 mukaiset yhdisteet voidaan hydrolysoida, jolloin saadaan kaavan 12 mukaisia yhdisteitä. Hydrolyysi suoritetaan väkevän rikkihapon tai trifluorietikkahapon läsnä ollessa, kun R^4 on t-butyylili, lämpötilassa, joka on noin 0 °C:sta huoneenlämpötilaan. Kun R^4 on metyyli tai etyyli, hydrolyysi etenee tunnetuissa lämpötiloissa ja hapon tai emäksen, kuten mineraalihapon, esimerkiksi suolahapon, tai alkalimetallihydroksidin, kuten natrium- tai kaliumhydroksidin läsnä ollessa. Ellei toisin ole mainittu, edellä olevien reaktioiden paineet eivät ole kriittisen tarkkoja. Tavallisesti reaktiopaineet ovat noin 0,5 - 2 atmosfääriä, edullisesti ilmanpaine (noin yksi atmosfääri).

Kaavan I mukaisten yhdisteiden farmaseuttisesti hyväksyttävät suolat voidaan muodostaa farmaseuttisesti hyväksyttävien kationien kanssa tunnetuilla menetelmillä. Siten nämä suolat voidaan helposti valmistaa siten, että käsitellään kaavan I mukaista yhdistettä vesiliuoksella, jossa on haluttu farmaseuttisesti hyväksyttävä kationi, ja haihdutetaan syntynyt liuos kuiviin, edullisesti alennetussa paineessa. Vaihtoehtoisesti kaavan I mukaisen yhdis-

teen alempi alkyylialkoholiliuos voidaan sekoittaa halutun metallin alkoksidin kanssa ja haihduttaa tämän jälkeen liuos kuiviin. Sopivia farmaseuttisesti hyväksyttäviä kationeja tähän tarkoitukseen ovat, mutta ne eivät rajoitu
 5 näihin, alkalimetallikationit, kuten kalium- ja natrium-, ammonium- tai vesiliuukoiset amiiniadditiosuolat, kuten N-metyylylglukamiini(meglumiini), alemmat alkanoliammonium- ja muut emäsadditiosuolat, jotka on muodostettu farmaseuttisesti hyväksyttävien orgaanisten amiinien kanssa,
 10 ja maa-alkalimetallikationit, kuten kalsium ja magnesium.

Kaavan I mukaiset yhdisteet ja niiden farmaseuttisesti hyväksyttävät suolat (tästä eteenpäin vaikuttavat yhdisteet) ovat käyttökelpoisia aldoosireduktaasientsyymin estäjinä, hoidettaessa sokeritaudin kroonisia komplikatioita, kuten sokeritaudin aiheuttamaa harmaakaihia, verkkokalvosairautta, munuaissairautta ja hermosairautta. Vaikuttavia yhdisteitä voidaan käyttää myös alentamaan veren virtsahappotasojä nisäkkäissä, esim. ihmisissä. Virtsahappoa sisältäviä saostumia (jotka tunnetaan myös kerääntyminä), jotka syntyvät ei-fysiologisesti kohonneiden virtsahappotasojen seurauksena, esiintyy tavallisesti erilaisissa kudoksissa kaikkialla elimistössä, ja se johtaa sairaustilaan, joka tunnetaan kihtinä ja kihdin aiheuttamana niveltulehduksena. Tällaisissa tiloissa voi virtsahappoa
 15 sisältäviä kerääntymiä ilmetä rustossa, luussa, limapusseissa, jänteissä, sidekudoksessa, joka on luisten ulkonemien päällä, kuin myös ihon alla ja munuaisten alueella. Kohonneita virtsahappotasojä ilmenee myös joissakin muissa sairaustiloissa, kuten ydinsoluleukemiassa, ydinsolukasvuhäiriössä, pernisiöösianemiassa, psoriaasiksessa, sokeritaudissa ja munuaistaudissa. Patenttivaatimuksissa ja selitysosassa käytettävällä hoidolla tarkoitetaan sekä tällaisten tilojen ehkäisyä että lievitystä. Vaikuttavat yhdisteet voidaan antaa potilaalle, joka on tällaisen hoidon
 20 tarpeessa, erilaisin tunnetuin antotavoin, kuten suun
 25
 30
 35

kautta, ruoansulatuskanavan ulkopuolelle tai paikallises-
ti. Yleensä nämä yhdisteet annetaan suun kautta tai ruoan-
sulatuskanavan ulkopuolelle annostuksina, jotka ovat noin
2 - 100 mg/kg hoidettavan potilaan ruumiinpainoa kohden
5 päivässä, edullisesti 5 - 50 mg/kg päivässä. Muuntelua an-
nostuksissa ilmenee kuitenkin välttämättä, riippuen hoi-
dettavan potilaan tilasta. Hoidosta vastaava henkilö mää-
rittää kussakin tapauksessa sopivan annoksen yksittäiselle
potilaalle.

10 Vaikuttavat yhdisteet voidaan antaa yksistään tai
yhdistelmänä farmaseuttisesti hyväksyttävien kantaja-ai-
neiden kanssa joko yhtenä tai moniannoksina. Sopivia far-
maseuttisia kantaja-aineita ovat inertit kiinteät laimen-
timet tai täyteaineet, steriili vesiliuos ja erilaiset
15 orgaaniset liuottimet. Farmaseuttiset koostumukset, jotka
on muodostettu yhdistämällä vaikuttavat yhdisteet farma-
seuttisesti hyväksyttävien kantaja-aineiden kanssa, voi-
daan sitten helposti antaa erilaisina lääkemuoitoina, kuten
tabletteina, jauheina, pastilleina, siirappeina, injektio-
20 liuksina ja vastaavina lääkemuoitoina. Näissä farmaseutti-
sissa koostumuksissa voi haluttaessa olla lisäaineosia,
kuten makuaineita, sideaineita, apuaineita ja vastaavia
aineita. Siten suun kautta tapahtuvaa antoa varten voidaan
käyttää tabletteja, jotka sisältävät erilaisia apuaineita,
25 kuten natriumsitraattia, kalsiumkarbonaattia ja kalsium-
fosfaattia, sekä erilaisia hajotusaineita, kuten tärkke-
lystä, algiiniinihappoa ja tiettyjä kompleksisilikaatteja,
sekä sideaineita, kuten polyvinyylipyrrolidonia, sakkaroo-
sia, gelatiinia ja akaasiaa. Lisäksi liukuaineet, kuten
30 magnesiumstearaatti, natriumlauryylisulfaatti ja talkki
ovat usein käyttökelpoisia tabletointitarkoituksiin. Kiin-
teitä samantyyppisiä koostumuksia voidaan käyttää myös
täyteaineina pehmeissä ja kovissa gelatiinikapseleissa.
Edullisia materiaaleja tähän tarkoitukseen ovat laktoosi
35 eli maitosokeri, ja suuren molekyyllipainon omaavat poly-

etyleeniglykolit. Kun halutaan suun kautta annettavia vesisuspensioita tai eliksiirejä, niissä oleva vaikuttava pääaineosa voidaan yhdistää erilaisten makeutus- ja makuaineiden, erilaisten väriaineiden ja haluttaessa emulgattoreiden tai suspensoivien aineiden kanssa, yhdessä laimentimien, kuten veden, etanolin, propyleeniglykolin, glyseriinin ja näiden yhdistelmien kanssa.

Ruoansulatuskanavan ulkopuolelle tapahtuvaa antoa varten voidaan käyttää liuoksia, jossa vaikuttava yhdiste on seesami- tai maapähkinäöljyssä, propyleeniglykolin vesiliuoksessa tai steriilissä vesiliuoksessa. Tällaiset vesiliuokset tulisi sopivasti tarvittaessa puskuroida ja nestemäinen laimennin tulisi ensin tehdä isotoniseksi riittävällä määrällä suolaliuosta tai glukoosia. Nämä vesiliuokset ovat erityisesti käyttökelpoisia annettaviksi suonensisäisesti, lihakseen, ihon alle ja vatsaonteloon. Tässä yhteydessä käytettävät steriilit vesipitoiset väliaineet saadaan kaikki helposti asiantuntijoiden tietämällä perusmenetelmillä.

Vaikuttavat yhdisteet eivät ole ainoastaan käyttökelpoisia edellä kuvattujen ruoansulatuskanavan ulkopuolelle annettavien farmaseuttisten vesivalmisteiden valmistukseen vaan myös sellaisten farmaseuttisten koostumusten valmistukseen, jotka ovat sopivia käytettäväksi silmään laitettavina liuoksina. Tällaiset silmätippaliuokset ovat erityisesti kiinnostavia silloin, kun niitä käytetään paikallisesti sokeritaudin aiheuttaman harmaakaihien hoidossa, ja tällaisten tilojen hoito tällä tavalla on esillä olevan keksinnön eräs edullinen suoritusmuoto. Siten, hoidettaessa sokeritaudin aiheuttamaa harmaakaihia, tämän keksinnön vaikuttavia yhdisteitä annetaan silmään silmävalmisteena, joka on valmistettu tunnetun farmaseuttisen käytännön mukaisesti, katso esimerkiksi "Remington's Pharmaceutical Sciences", 15. painos, sivut 1488 - 1501 (Mack Publishing Co., Easton, Pa). Silmävalmiste sisältää vaikuttavaa yh-

distettä konsentraationa, joka on noin 0,01 - 1 paino-%, edullisesti noin 0,05 - 0,5 paino-%, farmaseuttisesti hyväksyttävässä liuoksessa, suspensiossa tai voiteessa. Jonkinlaista vaihtelua konsentraatiossa voi luonnollisesti ilmetä, riippuen tietyistä käytettävästä yhdisteestä, hoidettavan potilaan tilasta, jne., ja hoidosta vastaava henkilö määrittää sopivimman konsentraation yksittäiselle potilaalle. Silmävalmiste on edullisesti sellaisen steriilin vesiliuoksen muodossa, joka sisältää haluttaessa muita aineosia, esimerkiksi säilytysaineita, puskureita, tonisuuden säätöaineita, antioksidantteja ja stabilisaattoreita, ei-ioniaktiivisia kostutus- ja kirkastusaineita, viskositeettia kohottavia aineita ja vastaavia aineita. Sopivia säilytysaineita ovat bentsalkoniumkloridi, bentsoniumkloridi, klooributanoli, tiomersaali ja vastaavat aineet. Sopivia puskureita ovat boorihappo, natrium- ja kaliumbikarbonaatti, natrium- ja kaliumboraatti, natrium- ja kaliumkarbonaatti, natriumasetaatti, natriumbifosfaatti ja vastaavat aineet, joita on määrinä, jotka ovat riittäviä ylläpitämään pH arvossa, joka on noin 6 - 8, edullisesti noin 7 - 7,5. Sopivia tonisuuden säätöaineita ovat dekstraani 40, dekstraani 70, dekstroosi, glyseriini, kaliumkloridi, propyleeniglykoli, natriumkloridi ja vastaavat aineet, siten, että silmätippaliuoksen natriumkloridiekvivalentti on $0,9 \pm 0,2$ %. Sopivia antioksidantteja ja stabilisaattoreita ovat natriumbisulfiitti, natriummetabisulfiitti, natriumtiosulfiitti, tiourea ja vastaavat aineet. Sopivia kostutus- ja kirkastusaineita ovat polysorbaatti 80, polysorbaatti 20, poloksameeri 282 ja tyloksapoli. Sopivia viskositeettia kohottavia aineita ovat dekstraani 40, dekstraani 70, gelatiini, glyseriini, hydroksietyyliselluloosa, hydrometyylipropyyliselluloosa, lanoliini, metyyliiselluloosa, vaseliini, polyetyleeniglykoli, polyvinyylialkoholi, polyvinyylipyrrolidoni, karboksimetyyliselluloosa ja vastaavat aineet. Silmävalmiste

annetaan paikallisesti silmään potilaalle, joka on tällaisen hoidon tarpeessa, tunnetuilla menetelmillä, esimerkiksi tippojen muodossa tai hautomalla silmää silmätippaliuoksessa.

5 Esillä olevan keksinnön yhdisteiden vaikutus aineina, joilla kontrolloidaan kroonisia sokeritaudin komplikaatioita, voidaan määrittää joillakin biologisilla tai farmakologisilla peruskokeilla. Sopivia kokeita ovat sellaiset, joissa (1) mitataan niiden kykyä estää eristetyn
10 aldoosireduktaasin entsyymiaktiivisuus; (2) mitataan niiden kykyä vähentää tai estää sorbitolin kerääntyminen akuutisti streptozotonisoitujen, se on sokeritautisten, rottien lonkkahermoon ja linsseihin; (3) mitataan niiden kykyä alentaa jo kohonneita sorbitolitasoja kroonisissa,
15 streptozotosiinilla sokeritautiseksi tehdyissä rotissa; (4) mitataan niiden kykyä ehkäistä tai estää galaktitolin muodostus akuutisti galaktosemisissa rotissa; (5) mitataan niiden kykyä viivyttää harmaakaihin muodostumista ja vähentää linssien samentumien vakavuutta kroonisesti galaktosemisissa rotissa; (6) mitataan niiden kykyä estää sorbitolin kerääntyminen eristetyissä rotan linsseissä, joita on inkuboitu glukoosin kanssa; ja (7) mitataan niiden kykyä vähentää jo kohonneita sorbitolitasoja eristetyissä rotan linsseissä, joita on inkuboitu glukoosin kanssa.

25 Esillä olevaa keksintöä valaistaan seuraavilla esimerkeillä. Tulee ymmärtää, että keksintö ei kuitenkaan rajoitu näiden esimerkkien tiettyihin yksityiskohtiin. Esimerkeissä sulamispisteet ovat korjaamattomia.

Esimerkki 1

t-butylyli-3,4-dihydro-4-okso-5,6-dimetyyli-3-[[5-(trifluorimetyyli)-2-bentsotiatsolyyli]metyyli]-1-pyridatsin-1-yyliasetaatti

5 **A.3-okso-4,5-dimetyyllifuran-1-ylideenietikkahappo-t-butylyliesteri**

10 Liuosta, jossa oli 2,3-dimetyyllimaleiinihappoanhydridiä (6,3 g, 50 mmol) ja (t-butoksikarbonyylimetyyleeni)trifenyylifosforaania (20,7 g, 55 mmol) metyleenikloridissa (200 ml), kuumennettiin palautusjäähdytyslämpötilassa 16 tuntia. Liuos haihdutettiin kuiviin ja jäännös puhdistettiin tuikekromatografoimalla silikageelillä, käyttäen 9:1 seosta, jossa oli metyleenikloridia ja etyyliasetaatia, ja näin saatiin 3-okso-4,4-dimetyyllifuran-1-ylideenietikkahappo-t-butylyliesteriä (saanto: 6,5 g; 15 60 %).

B. t-butylyli-5,6-dimetyyli-4-okso-pyridatsin-1-yyliasetaatti

20 Seosta, jossa oli esimerkin 1A otsikon yhdistettä (1,3 g, 4 mmol), etanolia (5 ml) ja hydratsiinihydraattia (3,9 ml, 8 mmol), sekoitettiin huoneenlämpötilassa yksi tunti. Reaktioseos laimennettiin vedellä (2 ml) ja tehtiin happamaksi etikkahapolla (4 ml). Saostunut kiinteä aine otettiin talteen, pestiin vedellä ja kuivattiin sitten 25 ilmassa, jolloin saatiin otsikon yhdiste (saanto: 1,3 g; 92 %).

C. t-butylyli-3,4-dihydro-4-okso-5,6-dimetyyli-3-[[5-(trifluorimetyyli)-2-bentsotiatsolyyli]metyyli]-1-pyridatsin-1-yyliasetaatti

30 Liuokseen, jossa oli esimerkin 1B otsikon tuotetta (476 mg, 2 mmol) dimetyylliformamidissa (4 ml), lisättiin kalium-t-butoksidia (236 mg, 2,1 mmol) ja sekoitettiin 30 minuuttia huoneenlämpötilassa. Reaktioseokseen lisättiin 2-kloorimetyyli-5-trifluorimetyyllibentsotiatsolia (554 mg, 35 2,2 mmol) ja sekoittamista jatkettiin vielä kolmen tunnin

ajan. Reaktio tukahdutettiin vedellä (20 ml), se tehtiin happamaksi pH-arvoon, lisäämällä riittävästi laimeaa suolahappoa, ja se uutettiin etyyliasetaatilla. Etyyliasetattikerros otettiin talteen, haihdutettiin kuiviin, ja
 5 jäännös kromatografoitiin silikageelillä. Eluoiden 9:1 seoksella, jossa oli metyleenikloridia ja etyyliasetaatia, saatiin otsikon yhdiste (saanto: 490 mg; 54 %). ¹H NMR (CDCl₃, 250 MHz) δ 1,45 (s, 9H), 2,1 (s, 3H), 2,2 (s, 3H), 3,6 (s, 2H), 5,7 (s, 2H), 7,5 (d, J = 8 Hz, 1H), 7,9 (m,
 10 1H), 8,25 (d, J = 8 Hz, 1H).

Esimerkki 2

t-butyylim-3,4-dihydro-4-okso-5,6-dimetyylim-3-[(4-bromi-2-fluori)bentsyylim-1-pyridasiin-1-yl]asetatti

Otsikon yhdiste valmistettiin esimerkissä 1C kuvulla menetelmällä (saanto: 87 %). ¹H NMR (CDCl₃, 250 MHz) δ 1,45 (s, 9H), 2,08 (s, 3H), 2,15 (s, 3H), 3,54 (s, 2H), 5,3 (s, 2H), 7,2 (m, 3H).
 15

Esimerkki 3

3,4-dihydro-4-okso-5,6-dimetyylim-3-[[5-(trifluorimetyylim-2-bentsotiatsolyylim)metylim]-1-pyridatsiinietikkahappo
 20

Esimerkin 1 otsikon yhdiste (450 mg, 1 mmol) lisättiin väkevään rikkihappoon (2 ml) ja näitä sekoitettiin huoneenlämpötilassa 30 minuuttia. Reaktio tukahdutettiin jäävedellä (20 ml), ja syntynyt kiinteä aine otettiin talteen. Kiinteä aine kiteytettiin bentseenistä, jolloin saatiin otsikon yhdiste (saanto: 270 mg, 68 %), s.p. 174 °C.
 25

Esimerkki 4

3,4-dihydro-4-okso-5,6-dimetyylim-3-[(4-bromi-2-fluori)bentsyylim]-1-pyridatsiinietikkahappo
 30

Esimerkin 2 otsikon yhdiste (740 mg, 1,74 mmol) lisättiin trifluorietikkahappoon (2 ml), ja näitä sekoitettiin huoneenlämpötilassa 30 minuuttia. Reaktio tukahdutettiin jäävedellä (15 ml), ja saostunut kiinteä aine
 35 otettiin talteen, se kuivattiin ilmassa ja kiteytettiin

bentseenistä, jolloin saatiin otsikon yhdiste (saanto: 115 mg, 33 %), s.p. 162 °C.

Esimerkki 5

5 3-okso-4,5-dihydrofuran-1-yylietikkahappo, t-butyylie- liesteri

Otsikon yhdiste valmistettiin esimerkissä 1A kuvatu-
tulla menetelmällä, lähtien meripihkahappoanhydridistä
2,3-dimetyylimaleiinihappoanhydridin sijaan (1,98 g,
20 mmol); ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 1,5 (s, 9H), 2,72 (m,
10 2H), 3,35 (m, 2H), 5,62 (m, 1H).

Esimerkki 6

5-bromi-3-okso-4,5-dihydrofuran-1-yylietikkahappo, t-butyylie- liesteri

Seosta, jossa oli esimerkin 5 otsikon yhdistettä,
15 N-bromisukkinimidiä (1,96 g, 11 mmol) ja hiilitetraklori-
dia (25 ml), kuumennettiin palautusjäähdytyslämpötilassa
UV-lampun alla neljä tuntia. Reaktio jäähdytettiin, yli-
määrä hiilitetrakloridia haihdutettiin ja jäännös kromato-
grafoitiin silikageelillä. Eluoiden 1:1 seoksella, jossa
20 oli metyleenikloridia ja n-heksaania, saatiin otsikon yh-
diste (saanto, 2,1 g; 76 %), ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 1,5
(s, 9H), 3,1 (m, 1H), 3,4 (m, 1H), 5,6 (s, 1H), 5,8 (m,
1H).

Esimerkki 7

25 4-okso-3-H-pyridatsin-1-ylideenietikkahappo-t-bu- tyylie- liesteri

Liuokseen, jossa oli esimerkin 6 otsikon yhdiste
(2,77 g, 10 mmol) etanolissa (10 ml), lisättiin hydrati-
siinihydraattia (1 ml, 20 mmol), ja sitten näitä sekoitet-
tiin huoneenlämpötilassa 16 tuntia. Ylimäärä etanolia
30 haihdutettiin ja konsentraatti uutettiin etyyliasetaatilla
(15 ml). Orgaaninen uute pestiin vedellä, otettiin talteen
ja haihdutettiin kuiviin. Jäännös kromatografoitiin sili-
kageelillä. Eluoimalla 1:1 seoksella, jossa oli metyleeni-

kloridia ja etyyliasetaattia, saatiin otsikon yhdiste (saanto, 1,03 g; 49 %), s.p. 135 °C.

Esimerkki 8

5 t-butylyli-1,3-dihydro-1-hydroksi-3-okso-5-metyyli-1-isofuraaniasetaatti

Liuokseen, jossa oli sitrakonihappoanhydridiä (11,2 g, 0,1 mol) tetrahydrofuraanissa (50 ml), lisättiin sinkki-kupariparia (15,0 g, 0,15 mol). Sitten lisättiin hitaasti t-butylylibromiasetaattia (23,4 g, 0,12 mol) ja
10 kuumennettiin sitten palautusjäähdytyslämpötilassa kolme tuntia. Reaktio jäähdytettiin, suodatettiin ja suodos väkevöitiin tyhjössä. Jäännös jaettiin 6-N:isen suolahapon (20 ml) ja etyyliasetaatin (250 ml) kesken. Orgaaninen uute otettiin talteen ja haihdutettiin kuiviin. Jäännös
15 kromatografoitiin silikageelillä. Eluoimalla 1:1 seoksella, jossa oli metyleenikloridia ja etyyliasetaattia, saatiin otsikon yhdiste (saanto, 6,2 g; 27 %), ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 1,45 (s, 9H), 2,05 (s, 3H), 5,85 (s, 1H).

20 Esimerkki 9

t-butylyli-5-metyyli-4-okso-pyriatsin-1-yyliasetaatti

Esimerkin 8 otsikon yhdiste liuotettiin etanoliin (20 ml) ja liuokseen lisättiin hydratsiinihydraattia
25 (0,6 g, 12 mmol). Kun oli sekoitettu neljä tuntia huoneenlämpötilassa, liuos väkevöitiin poistamalla ylimäärä etanolia, ja konsentraatti jauhettiin kuivaksi 1-N:isessä suolahapossa (10 ml). Syntynyt kiinteä aine otettiin talteen, se kuivattiin ilmassa ja kiteytettiin etanolista, jolloin saatiin otsikon yhdiste (saanto, 0,58 g; 24 %),
30 s.p. 114 - 116 °C.

Esimerkki 10

(E)- ja (Z)-3-okso-4,5-sykloheksanofuran-1-ylideenietikkahappo-t-butylyliesteri

35 Otsikon yhdiste valmistettiin 46 % saannolla (11,1 g) esimerkin 1A mukaisesti, lähtien 3,4,5,6-tetra-

hydroftaalihiappoanhydridistä 2,3-dimetyylimaleiinihiappoanhydridin sijaan (15,2 g, 0,1 mol). Tämä E- ja Z-isomeerien seos kromatografoitiin silikageelillä ja eluoitiin 9:1 seoksella, jossa oli metyleenikloridia ja etyyliasetaatia. Vähemmän polaarinen E-isomeeri eluoitui ensin. Polaarisempi Z-isomeeri saatiin myöhemmistä fraktioista.

Esimerkki 11

t-butyylimaleiini-3,4-dihydro-4-okso-5,6-sykloheksanopyridiinin-1-ylisasetatti

Seos, jossa oli (E)- ja (Z)-3-okso-4,5-sykloheksanofuran-1-ylideenietikkahappo-t-butyylimaleiiniä (5,0 g, 20 mmol) (esimerkin 10 otsikon yhdiste), liuotettiin etanoliin (20 ml) ja liuokseen lisättiin hydratsiinihydraattia (2,5 g, 50 mmol). Tätä kuumennettiin palautusjäähdytyslämpötilassa neljä tuntia ja sitten se haihdutettiin kumimaiseksi jäännökseksi. Tätä jauhettiin kuivaksi 1-N:isen suolahapon (10 ml) kanssa, jolloin saatiin otsikon yhdiste valkoisena kiinteänä aineena (saanto, 2,18 g; 44 %), s.p. 179 - 181 °C.

Esimerkki 12

t-butyylimaleiini-3,4-dihydro-4-okso-5,6-dimetyylimaleiini-3-syäänimetyylimaleiini-1-ftalatsiiniasetatti

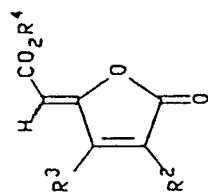
Liuokseen, jossa oli esimerkin 1B otsikon yhdistettä (7,05 g, 29,6 mmol) DMF:ssä (65 ml), lisättiin kaliumtert-butoksidia (3,65 g, 32,5 mmol) ja sekoitettiin ympäristön lämpötilassa 30 minuuttia. Siihen lisättiin bromiasetonitriiliä (4,26 g, 35,5 mmol) ja sekoittamista jatkettiin vielä 1,5 tunnin ajan. Reaktio tukahdutettiin vedellä (200 ml), tehtiin emäksiseksi pH-arvoon 2, lisäämällä riittävästi laimeaa suolahappoa, ja syntynyt kiinteä aine otettiin talteen. Kiinteä aine kuivattiin ilmassa ja kiteytettiin sitten 3:1 seoksesta, jossa oli sykloheksaania ja metyleenikloridia (6,26 g, 76 %); s.p. 120 - 123 °C.

Esimerkki 13**Etyyli-3,4-dihydro-4-okso-5,6-sykloheksano-3-syaanimetyyli-1-ftalatsiiniasetaatti**

5 Otsikon yhdiste (neste) valmistettiin esimerkin 12 mukaisesti, mutta lähtien etyyli-5,6-sykloheksano-1-ftalatsiiniasetaatista (saanto, 58 %); ^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ 1,25 (t, J = Hz, 3H), 1,8 (m, 4H), 2,4 (m, 2H), 2,6 (m, 2H), 4,1 (q, J = 8 Hz, 2H), 5,0 (s, 2H).

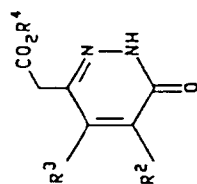
10 Lisäyhdisteet, jotka valmistettiin esillä olevan keksinnön mukaisesti, esitetään taulukoissa 1 - 3. Taulukot 1 - 3 käsittävät sulamispisteet tai NMR-spektrit kuvatuille yhdisteille.

Taulukko 1



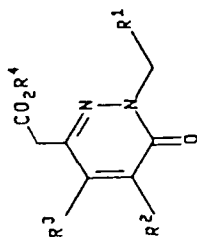
			Tuote
R^2	R^3	R^4	
CH_3	CH_3	t-Bu	s.p. 73-74C
	$(CH_2)_3$	Et	s.p. 64-65°C
	$(CH_2)_4$	t-Bu	E-isomeeri, 1H NMR ($CDCl_3$, 250 MHz) δ 1,48 (s, 9H), 1,73 (m, 4H), 2,3 (m, 2H), 2,75 (m, 2H), 5,8 (s, 1H). Z-isomeeri, 1H NMR ($CDCl_3$, 250 MHz) δ 1,53 (s, 9H), 1,75 (m, 4H), 2,35 (m, 4H), 5,25 (2, 1H)

Taulukko 2



R^2	R^3	R^4	Tuote
H	H	t-Bu	Katso esimerkki 7
H	CH ₃	t-Bu	Katso esimerkki 9
CH ₃	CH ₃	t-Bu	Katso esimerkki 1B
(CH ₂) ₃		Et	¹ H NMR (CDCl ₃ , 250 MHz) δ 1,2 (t, J=8 MHz, 3H), 2,1 (m, 2H), 2,9 (m, 4H), 3,6 (s, 2H), 4,2 (q, J=8 MHz, 2H)
(CH ₂) ₄		t-Bu	Katso esimerkki 11
		Et	s.p. 240-242°C

Taulukko 3



R^2	R^3	R^4	R^1	Tuote
H	H	t-Bu	5,7-difluoribentsotiatso-2-yyli	s.p. 119°C
H	H	t-Bu	5-trifluorimetyyllibentsotiatso-2-yyli	s.p. 134°C
H	CH ₃	t-Bu	5-trifluorimetyyllibentsotiatso-2-yyli	¹ H NMR (CDCl ₃ , 250 MHz) δ 1,45(s,9H), 2,17(s,3H), 3,55(s,2H), 5,7(s,2H), 6,72(m,1H), 7,5(m,1H), 7,92(m,1H), 8,25(m,1H)
CH ₃	CH ₃	t-Bu	5-trifluorimetyyllibentsotiatso-2-yyli	Esimerkki 1C
CH ₃	CH ₃	t-Bu	5,7-difluoribentsotiatso-2-yyli	¹ H NMR (CDCl ₃ , 250 MHz) δ 1,45(s,9H), 2,13(s,3H), 2,2(s,3H), 3,6(s,2H), 5,7(s,2H), 6,9(m,1H), 7,53(m,1H)
CH ₃	CH ₃	t-Bu	4-bromi-2-fluorifenyyli	Esimerkki 6
(CH ₂) ₃	CH ₃	Et	5,-trifluorimetyyllibentsotiatso-2-yyli	¹ H NMR (CDCl ₃ , 200 MHz) δ 1,2(t, J=8Hz,3H), 2,1(m,2H), 2,9(m,4H), 3,6(s,2H), 4,15 (q, J = 8Hz, 2H), 5,8(s,2H), 7,5(d, J = 9Hz, 1H), 7,9 (J = 9Hz, 1H), 8,2 (s, 1H)

Taulukko 3 (jatkuu)

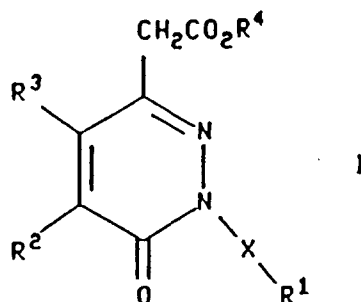
R^2	R^3	R^4	R^1	Tuote
$(CH_2)_4$		H	5-trifluorimetyylibentsotiatsool-2-yyli	s.p. 201°C
$(CH_2)_4$		t-Bu	5-trifluorimetyylibentsotiatsool-2-yyli	s.p. 136°C
$(CH_2)_4$		t-Bu	5,7-difluoribentsotiatsool-2-yyli	1H NMR (CDCl ₃ , 250 MHz) δ 1,45 (2,9H), 1,73 (m, 4H), 2,4 (m, 2H), 2,63 (m, 2H), 3,55 (s, 2H), 5,3 (s, 2H), 6,9 (m, 1H), 7,6 (m, 1H)
$(CH_2)_4$		t-Bu	4-bromi-2-fluorifenyyli	1H NMR (CDCl ₃ , 250 MHz) δ 1,45 (s, 9H), 1,72 (m, 4H), 2,4 (m, 1H), 2,58 (m, 2H), 3,51 (s, 2H), 5,27 (s, 2H), 7,2 (m, 3H)
H	H	H	5,7-difluoribentsotiatsool-2-yyli	s.p. 169°C
H	H	H	5-trifluorimetyylibentsotiatsool-2-yyli	s.p. 172-173°C
H	CH ₃	H	5-trifluorimetyylibentsotiatsool-2-yyli	s.p. 172°C
CH ₃	CH ₃	H	5-trifluorimetyylibentsotiatsool-2-yyli	s.p. 174°C
CH ₃	CH ₃	H	5,7-difluoribentsotiatsool-2-yyli	s.p. 183°C
CH ₃	CH ₃	H	5-bromibentsoksotsool-2-yyli	s.p. 206-207°C
CH ₃	CH ₃	H	[3-(2,3-difluorifenyyli)-1,2, 4-oksadiatsool-5-yyli]	s.p. 185-186°C
CH ₃	CH ₃	H	4-bromi-2-fluorifenyyli	s.p. 162°C

Taulukko 3 (jatkuu)

R^2	R^3	R^4	R^1	Tuote
	$(CH_2)_3$	H	5-trifluorimetyylibentsotiatsool-2-yyli	s.p. 184°C
	$(CH_2)_4$	H	5-trifluorimetyylibentsotiatsool-2-yyli	s.p. 201°C
	$(CH_2)_4$	H	5,7-difluoribentsotiatsool-2-yyli	s.p. 157°C
	$(CH_2)_4$	H	4-bromi-2-fluorifenyyli	s.p. 164°C
		H	4-bromi-2-fluorifenyyli	s.p. 202-204°C
		H	bentsotiatsool-2-yyli	s.p. 207-208°C
		H	5-trifluorimetyylibentsotiatsool-2-yyli	s.p. 224-225°C
CH ₃	CH ₃	t-Bu	5,7-diklooribentsotiatsool-2-yyli	s.p. 113-116°C
	$(CH_2)_4$	Et	5,7-diklooribentsotiatsool-2-yyli	s.p. 136-139°C
CH ₃	CH ₃	H	5,7-diklooribentsotiatsool-2-yyli	s.p. 200-201,5°C
	$(CH_2)_4$	H	5,7-diklooribentsotiatsool-2-yyli	s.p. 193-195°C

Patenttivaatimukset: 15

1. Menetelmä sellaisen yhdisteen valmistamiseksi, jolla on kaava



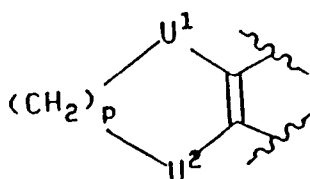
jossa

X on CH_2 , CH_2CH_2 , $-\text{CH}(\text{CH}_3)$ tai $-\text{CH}_2-\overset{\text{Y}}{\underset{\text{||}}{\text{C}}}-\text{NH}$;

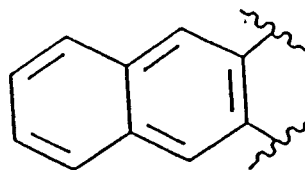
Y = O tai S;

R^1 on bentsotiatsol-2-yyli, joka on valinnaisesti substituoitu yhdellä tai kahdella substituentilla, jotka on toisistaan riippumatta valittu seuraavista: fluori, kloori, bromi, metyyli ja trifluorimetyyli;

R^2 ja R^3 valitaan toisistaan riippumatta seuraavista: vety, C_{1-4} -alkyyli, fluori, kloori, bromi ja trifluorimetyyli, tai R^2 ja R^3 muodostavat yhdessä niiden hiilten kanssa, joihin ne kiinnittyvät, ryhmän W, jossa W on



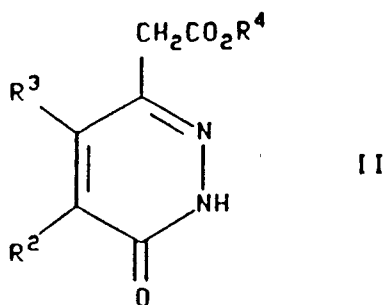
tai



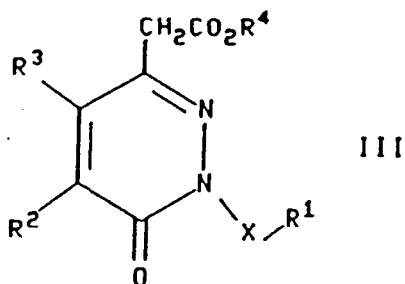
jossa p on 1 tai 2 ja U^1 ja U^2 ovat toisistaan riippumatta CH_2 , O tai S, edellyttäen, että sekä U^1 että U^2 eivät kummatkin ole O tai S; R^4 on vety tai esilääkeryhmä, tai sen farmaseuttisesti hyväksyttävän suolan valmistamiseksi, t u n n e t t u siitä, että :

(a) alkyloidaan yhdiste, jonka kaava on

mm, ester!
chem. alk.?



10 jossa R^2 ja R^3 ovat kuten edellä määritettiin, ja R^4 on C_{1-4} -alkyyli, alkyloivalla aineella, jonka kaava on $L-X-R^1$, jossa L on lähtevä ryhmä, kuten kloori tai bromi, ja X ja R^1 ovat kuten edellä määritettiin, emäksen läsnä ollessa, jolloin saadaan yhdiste, jonka kaava on



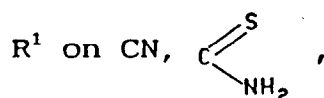
20 jossa R^1 on ~~CN-tai~~ valinnaisesti substituoitu bentso-
sotiatsoli; R^2 ja R^3 ovat kuten edellä määritettiin, R^4 on C_{1-4} -alkyyli, X on CH_2 , CH_2CH_2 tai $-CH(CH_3)$; ja

25 (b) hydrolysoidaan kaavan III mukainen yhdiste vah-
valla hapolla tai vesipitoisella emäksellä, jolloin muo-
dostuu kaavan I mukainen yhdiste, jossa R^4 on vety, ja ha-
luttaessa muutetaan näin muodostettu kaavan I mukainen
yhdiste sen farmaseuttisesti hyväksyttäväksi suolaksi tai
esilääkemuodoksi; tai

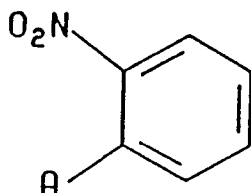
30 (c) syklokondensoidaan edellä oleva kaavan III mu-
kainen yhdiste, jossa R^1 on CN; R^2 ja R^3 ovat kuten edellä
määriteltiin ja R^4 on C_{1-4} -alkyyli, X on CH_2 , CH_2CH_2 tai
 $-CH(CH_3)$, substituoitulla 2-aminobentseenitiolilla ja hap-
poadditiosuoloilla polaarisen liuottimen läsnä ollessa; ja

(d) hydrolysoidaan kohdassa (c) syntynyt yhdiste edellä olevan vaiheen (b) mukaisesti, jolloin muodostuu kaavan I mukainen yhdiste, jossa R^4 on vety, ja haluttaessa muutetaan näin muodostettu kaavan I mukainen yhdiste sen farmaseuttisesti hyväksyttäväksi suolaksi tai esilääkemuodoksi; tai

(e) syklokondensoidaan edellä oleva kaavan III mukainen yhdiste, jossa



R^2 ja R^3 ovat kuten edellä määritettiin ja R^4 on C_{1-4} -alkyyli, ja X on CH_2 , CH_2CH_2 , $\text{CH}(\text{CH}_3)$, yhdisteellä, jonka kaava on



jossa A on F, Cl, Br tai I, polaarisessa liuottimessa, vetysulfidin läsnä ollessa; ja

f. hydrolysoidaan syntynyt yhdiste edellä olevan vaiheen (b) mukaisesti, jolloin muodostuu kaavan I mukainen yhdiste, jossa R^4 on vety, ja haluttaessa muutetaan näin muodostettu kaavan I mukainen yhdiste sen farmaseuttisesti hyväksyttäväksi suolaksi tai esilääkemuodoksi.

2. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, tunnettu siitä, että X on CH_2 , R^4 on vety ja R^2 ja R^3 ovat kumpikin vety tai metyyli, tai R^2 on vety ja R^3 on metyyli, tai R^2 ja R^3 muodostavat yhdessä sykloheksyylirenkään tai syklopentyylirenkään.

3. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, tunnettu siitä, että valmistetaan yhdiste, joka on

3,4-dihydro-4-okso-5,6-dimetyyli-3-[(5,7-difluori-2-bentsotiatsolyyli)metyyli]-1-pyridatsiinietikkahappo;

3,4-dihydro-4-okso-5,6-dimetyyli-3-[(5-trifluorimetyyli)-2-bentsotiatsolyyli)metyyli]-1-pyridatsiinietikkahappo;

3,4-dihydro-4-okso-5,6-sykloheksano-3-[(5,7-difluori-2-bentsotiatsolyyli)metyyli]-1-pyridatsiinietikkahappo;

3,4-dihydro-4-okso-5,6-sykloheksano-3-[[5-(trifluorimetyyli)-2-bentsotiatsolyyli]metyyli]-1-pyridatsiinietikkahappo;

3,4-dihydro-4-okso-3-[(5,7-difluori-2-bentsotiatsolyyli)metyyli]-1-pyridatsiinietikkahappo;

3,4-dihydro-4-okso[[5-(trifluorimetyyli)-2-bentsotiatsolyyli]metyyli]-1-pyridatsiinietikkahappo;

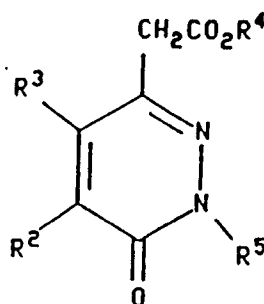
3,4-dihydro-4-okso-6-metyyli-3-[[5-trifluorimetyyli]-2-bentsotiatsolyyli]metyyli]-1-pyridatsiinietikkahappo;

3,4-dihydro-4-okso-5,6-syklopentano-3-[[5-(trifluorimetyyli)-2-bentsotiatsolyyli]metyyli]-1-pyridatsiinietikkahappo;

3,4-dihydro-4-okso-5,6-sykloheksano-3-[(5,7-dikloori-2-bentsotiatsolyyli)metyyli]-1-pyridatsiinietikkahappo; tai

3,4-dihydro-4-okso-5,6-dimetyyli-3-[(5,7-dikloori-2-bentsotiatsolyyli)metyyli]-1-pyridatsiinietikkahappo.

4. Yhdiste, jolla on kaava



jossa

R⁵ on vety tai XR¹, jossa

Loppu.

Li

1/2 L +

25 = 4

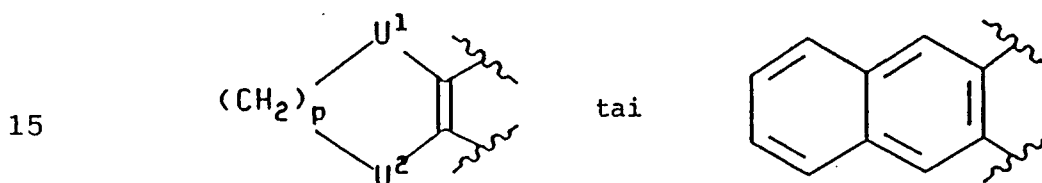
Loppu.

X on CH_2 , CH_2CH_2 , $-\text{CH}(\text{CH}_3)$, $-\text{CH}_2-\overset{\text{O}}{\underset{||}{\text{C}}}-\text{NH}$ tai $-\text{CH}_2-\overset{\text{S}}{\underset{||}{\text{C}}}-\text{NH}$;

ja

R^1 on bentsotiatsol-2-yyli, joka on valinnaisesti substituoitu yhdellä tai kahdella substituentilla, jotka on toisistaan riippumatta valittu seuraavista: fluori, kloori, bromi, metyyli ja trifluorimetyyli;

R^2 ja R^3 valitaan toisistaan riippumatta seuraavista: vety, C_{1-4} -alkyyli, fluori, kloori, bromi ja trifluorimetyyli, tai R^2 ja R^3 muodostavat yhdessä niiden hiilien kanssa, joihin ne kiinnittyvät, ryhmän W, jossa W on



jossa p on 1 tai 2 ja U^1 ja U^2 ovat toisistaan riippumatta CH_2 , O tai S, edellyttäen, että sekä U^1 että U^2 eivät kummatkin ole O tai S; ja R^4 on C_{1-4} -alkyyli.

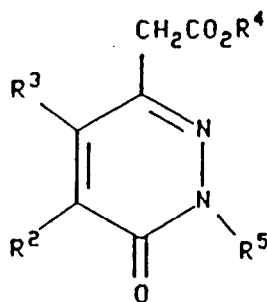
5. Patenttivaatimuksen 4 mukainen yhdiste, tunnetaan siitä, että R^2 ja R^3 ovat kumpikin metyylejä, R^4 on $-\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ja R^5 on vety.

6. Patenttivaatimuksen 4 mukainen yhdiste, tunnetaan siitä, että R^2 ja R^3 muodostavat yhdessä sykloheksyylirenkkaan, R^4 on etyyli ja R^5 on vety.

7. Patenttivaatimuksen 4 mukainen yhdiste, tunnetaan siitä, että R^2 ja R^3 ovat kumpikin metyylejä, R^5 on XR^1 , jossa X on CH_2 , ja R^4 on $-\text{C}(\text{CH}_3)_3$.

8. Patenttivaatimuksen 4 mukainen yhdiste, tunnetaan siitä, että R^2 ja R^3 muodostavat yhdessä sykloheksyylirenkkaan, R^5 on XR^1 , jossa X on CH_2 , ja R^4 on etyyli.

9. Menetelmä sellaisen yhdisteen valmistamiseksi, jolla on kaava



jossa

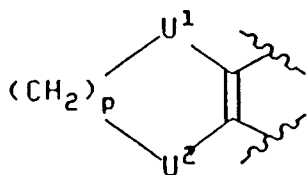
R^5 on vety tai XR^1 , jossa

X on CH_2 , CH_2CH_2 , $-CH(CH_3)$, $-CH_2-\overset{O}{\overset{||}{C}}-NH$ tai $-CH_2-\overset{S}{\overset{||}{C}}-NH$;

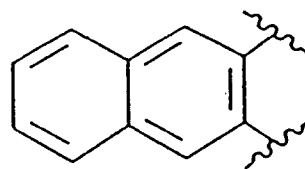
ja

R^1 on bentsotiatsol-2-yyli, joka on valinnaisesti substituoitu yhdellä tai kahdella substituentilla, jotka valitaan toisistaan riippumatta seuraavista: fluori, kloori, bromi, metyyli ja trifluorimetyyli;

R^2 ja R^3 valitaan toisistaan riippumatta seuraavista: vety, C_{1-4} -alkyyli, fluori, kloori, bromi ja trifluorimetyyli, tai R^2 ja R^3 muodostavat yhdessä niiden hiilten kanssa, joihin ne kiinnittyvät, ryhmän W, jossa W on



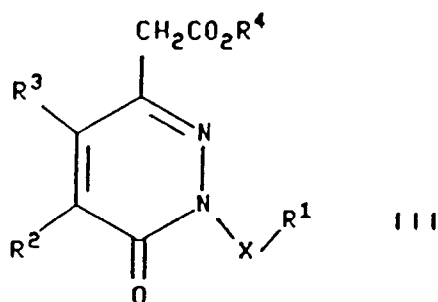
tai



jossa p on 1 tai 2 ja U^1 ja U^2 ovat toisistaan riippumatta CH_2 , O tai S, edellyttäen, että sekä U^1 että U^2 eivät kummatkin ole O tai S; ja R^4 on C_{1-4} -alkyyli, t u n - n e t t u siitä, että

saatetaan yhdiste, jonka kaava on

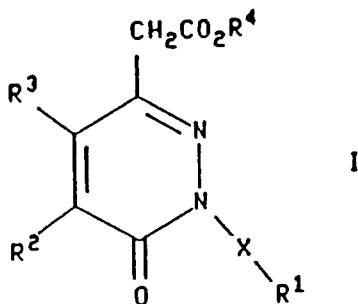
5



jossa
 10 X on $\text{-}\overset{\text{O}}{\underset{\text{||}}{\text{C}}}\text{-NH}$, reagoimaan fosforipentasulfidin kanssa
 aromaattisen hiilivetyliuottimen läsnä ollessa.

(10.) Menetelmä sellaisen yhdisteen valmistamiseksi,
 jolla on kaava

15



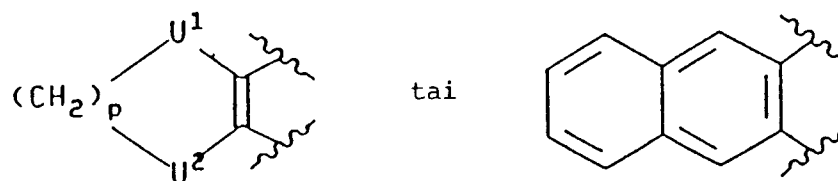
20

jossa

X on CH_2 , CH_2CH_2 , $\text{-CH(CH}_3\text{)}$ tai $\text{-CH}_2\text{-}\overset{\text{Y}}{\underset{\text{||}}{\text{C}}}\text{-NH}$;
 Y = O tai S;

R¹ on valinnaisesti substituoitu ryhmä, joka on va-
 littu seuraavista: bentsoksatsol-2-yyli, bentsofuran-2-
 25 yyli, bentsotiofen-2-yyli, tiatsolopyridin-2-yyli, ok-
 sastsolopyridin-2-yyli, 3-fenyyli-1,2,4-oksadiatsol-5-yyli
 ja 5-fenyyli-1,2,4-oksadiatsol-3-yyli, joissa mainitut
 substituoituvat ryhmät substituoitetaan yhdellä tai kahdella
 substituentilla, jotka valitaan toisistaan riippumatta
 30 seuraavista: fluori, kloori, bromi, metyyli ja trifluori-
 metyyli;

R² ja R³ valitaan toisistaan riippumatta seuraavis-
 ta: vety, C₁₋₄-alkyyli, fluori, kloori, bromi ja trifluori-
 metyyli, tai R² ja R³ muodostavat yhdessä niiden hiilten
 35 kanssa, joihin ne kiinnittyvät, ryhmän W, jossa W on

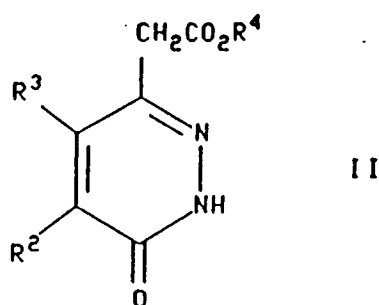


5

jossa p on 1 tai 2 ja U^1 ja U^2 ovat toisistaan riip-
 pumatta CH_2 , O tai S, edellyttäen, että sekä U^1 että U^2 ei-
 vät kumpikin ole O tai S; R^4 on vety tai esilääkeryhmä, tai
 sen farmaseuttisesti hyväksyttävän suolan valmistamiseksi,
 t u n n e t t u siitä, että

10

(a) alkyloidaan yhdiste, jonka kaava on

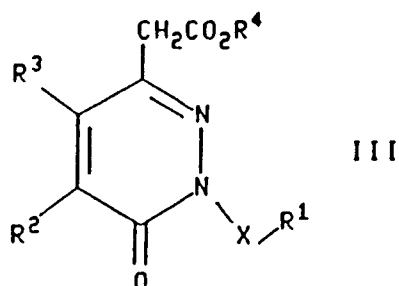


15

20

jossa R^2 ja R^3 ovat kuten edellä määritettiin, ja R^4
 on C_{1-4} -alkyyli, alkyloivalla aineella, jonka kaava on
 $L-X-R^1$, jossa L on lähtevä ryhmä, kuten kloori tai bromi,
 ja X ja R^1 ovat kuten edellä määritettiin, emäksen läsnä
 ollessa, jolloin saadaan yhdiste, jonka kaava on

25



30

35

jossa R^1 on CN tai valinnaisesti substituoitu bent-
 sotiatsoli; R^2 ja R^3 ovat kuten edellä määritettiin, R^4 on
 C_{1-4} -alkyyli, X on CH_2 , CH_2CH_2 tai $-CH(CH_3)$; ja

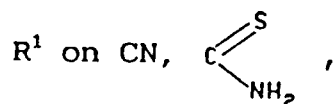
(b) hydrolysoidaan kaavan III mukainen yhdiste vahvalla hapolla tai vesipitoisella emäksellä, jolloin muodostuu yhdiste, jonka kaava on I, jossa R^4 on vety, ja haluttaessa muutetaan näin muodostettu kaavan I mukainen yhdiste sen farmaseuttisesti hyväksyttäväksi suolaksi tai esilääkemuodoksi; tai

(c) syklokondensoidaan edellä oleva kaavan III mukainen yhdiste, jossa aR^1 on CN; R^2 ja R^3 ovat kuten edellä määritettiin ja R^4 on C_{1-4} -alkyyli, X on CH_2 , CH_2CH_2 tai $-CH(CH_3)$, substituoidulla 2-aminobentseenitiolilla ja happoadditiosuoloilla polaarisen liuottimen läsnä ollessa; ja

(d) hydrolysoidaan syntynyt kohdan (c) yhdiste edellä olevan vaiheen (b) mukaisesti, jolloin muodostuu yhdiste, jonka kaava on I, jossa R^4 on vety, ja haluttaessa muutetaan näin muodostettu kaavan I mukainen yhdiste sen farmaseuttisesti hyväksyttäväksi suolaksi tai esilääkemuodoksi; tai

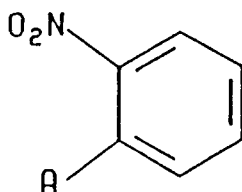
(e) syklokondensoidaan edellä oleva kaavan III mukainen yhdiste, jossa

20



R^2 ja R^3 ovat kuten edellä määriteltiin ja R^4 on C_{1-4} -alkyyli, ja X on CH_2 , CH_2CH_2 , $CH(CH_3)$, yhdisteellä, jonka kaava on

25



30

jossa A on F, Cl, Br tai I, polaarisessa liuottimessa, vetysulfidin läsnä ollessa; ja

f. hydrolysoidaan syntynyt yhdiste edellä olevan vaiheen (b) mukaisesti, jolloin muodostuu kaavan I mukainen yhdiste, jossa R^4 on vety, ja haluttaessa muutetaan

35

näin muodostettu kaavan I mukainen yhdiste sen farmaseut-
tisesti hyväksyttäväksi suolaksi tai esilääkemuodoksi.

11. Patenttivaatimuksen 10 mukainen menetelmä,
t u n n e t t u siitä, että R^1 on valinnaisesti substi-
5 tuoitu bentsoksatsol-2-yyli tai 3-fenyyli-1,2,4-oksadiat-
sol-5-yyli.

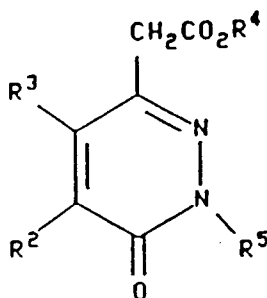
12. Patenttivaatimuksen 11 mukainen menetelmä,
t u n n e t t u siitä, että X on CH_2 , R^1 on valinnaisesti
10 substituoitu bentsoksatsol-2-yyli tai 3-fenyyli-1,2,4-ok-
sadiatsol-5-yyli, R^2 ja R^3 ovat kumpikin metyylejä ja R^4 on
vety.

13. Patenttivaatimuksen 11 mukainen menetelmä,
t u n n e t t u siitä, että valmistetaan yhdiste, joka on
3,4-dihydro-4-okso-5,6-dimetyyli-3-[[(2-fluori-4-
15 bromi)bentsyyli]-1-pyridatsiinietikkahappo;

3,4-dihydro-4-okso-5,6-sykloheksano-3-[[(2-fluori-4-
bromi)bentsyyli]-1-pyridatsiinietikkahappo;

3,4-dihydro-4-okso-5,6-dimetyyli-3-[[(5-bromi-2-
bentsoksatsolyyli)metyyli]-1-pyridatsiinietikkahappo; tai
20 3,4-dihydro-4-okso-5,6-dimetyyli-3-[[3-(2,3-di-
fluorifenyyli)-1,2,4-oksadiatsol-5-yyli]metyyli]-1-pyrid-
atsiinietikahappo.

14. Yhdiste, jolla on kaava



jossa

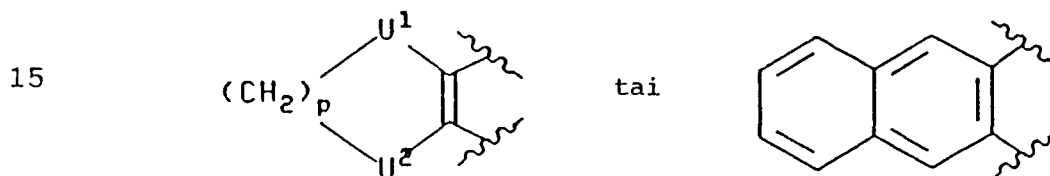
R^5 on vety tai XR^1 , jossa X on CH_2 , CH_2CH_2 , $-\text{CH}(\text{CH}_3)$, $-\text{CH}_2-\overset{\text{O}}{\underset{\text{||}}{\text{C}}}-\text{NH}$ tai $-\text{CH}_2-\overset{\text{S}}{\underset{\text{||}}{\text{C}}}-\text{NH}$;

ja

35 R^1 on CN , $\text{C}=\text{S}$
 NH_2

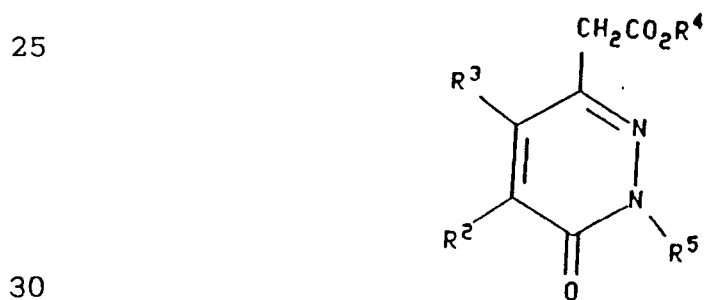
tai valinnaisesti substituoitu ryhmä, joka on valittu seuraavista: bentsoksatsol-2-yyli, bentsofuran-2-yyli, bentsootiofen-2-yyli, tiatsolopyridin-2-yyli, oksastsolopyridin-2-yyli, 3-fenyyli, 1,2,4-oksadiatsol-5-yyli ja 5-fenyyli-1,2,4-oksadiatsol-3-yyli, joissa mainitut substituoit

5 tuoidut ryhmät substituoidaan yhdellä tai kahdella substituentilla, jotka valitaan toisistaan riippumatta seuraavista: fluori, kloori, bromi, metyyli ja trifluorimetyyli; R^2 ja R^3 valitaan toisistaan riippumatta seuraavista: vety, C_{1-4} -alkyyli, fluori, kloori, bromi ja trifluorimetyyli, tai R^2 ja R^3 muodostavat yhdessä niiden hiilten kanssa, joihin ne kiinnittyvät, ryhmän W, jossa W on



jossa p on 1 tai 2 ja U^1 ja U^2 ovat toisistaan riippumatta CH_2 , O tai S, edellyttäen, että sekä U^1 että U^2 eivät kumpikin ole O tai S; ja R^4 on C_{1-4} -alkyyli.

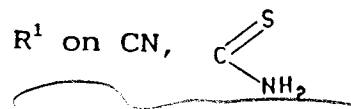
15) Menetelmä sellaisen yhdisteen valmistamiseksi jolla on kaava



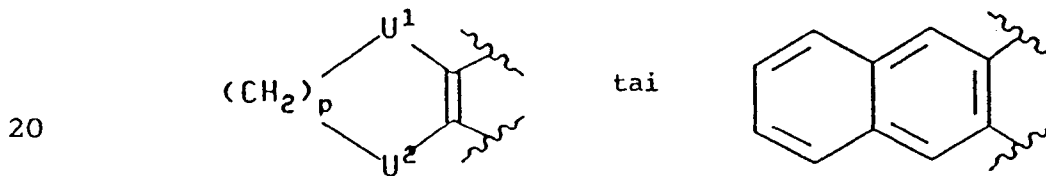
jossa

R^5 on vety tai XR^1 , jossa

X on CH_2 , CH_2CH_2 , $-CH(CH_3)$, $CH_2-\overset{\overset{O}{\parallel}}{C}-NH$ tai $CH_2-\overset{\overset{S}{\parallel}}{C}-NH$; ja

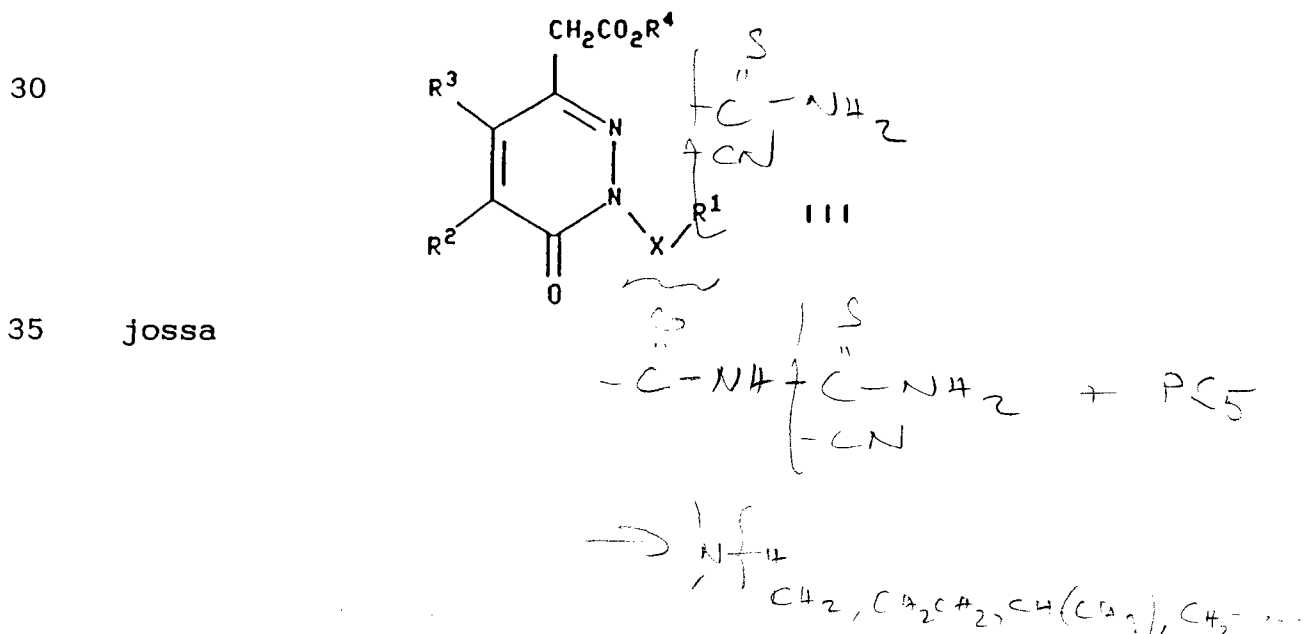


- 5 tai valinnaisesti substituoitu ryhmä, joka on valittu seuraavista: bentsoksatsol-2-yyli, bentsofuran-2-yyli, bentso-
sotiofen-2-yyli, tiatsolopyridin-2-yyli, oksastsolopyri-
din-2-yyli, 3-fenyyli, 1,2,4-oksadiatsol-5-yyli ja 5-fe-
nyyli-1,2,4-oksadiatsol-3-yyli, joissa mainitut substi-
tuoitua ryhmiä substituoituaan yhdellä tai kahdella substi-
tuentilla, jotka valitaan toisistaan riippumatta seuraavista: fluori, kloori, bromi, metyyli ja trifluorimetyyli;
10 R^2 ja R^3 valitaan toisistaan riippumatta seuraavista: vety, C_{1-4} -alkyyli, fluori, kloori, bromi ja trifluorimetyyli, tai R^2 ja R^3 muodostavat yhdessä niiden hiilten
15 kanssa, joihin ne kiinnittyvät, ryhmän W, jossa W on



- jossa p on 1 tai 2 ja U^1 ja U^2 ovat toisistaan riippumatta CH_2 , O tai S, edellyttäen, että sekä U^1 että U^2 eivät kumpikin ole O tai S; ja R^4 on C_{1-4} -alkyyli, t u n -
25 n e t t u siitä, että

saatetaan yhdiste, jonka kaava on



X on $\overset{\text{O}}{\parallel}\text{C-NH}$,

?

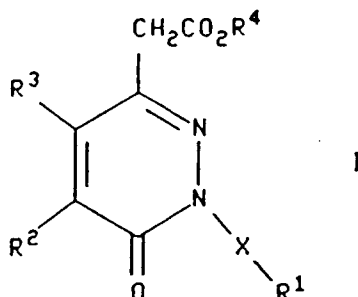
reagoimaan fosforipentasulfidin kanssa aromaattisen hiilivetyliuottimen läsnä ollessa.

Patentkrav:

1. Förfarande för framställning av en förening med formeln

5

10



vari

15

X är CH_2 , CH_2CH_2 , $-\text{CH}(\text{CH}_3)$ eller $-\text{CH}_2-\overset{\text{Y}}{\underset{\text{||}}{\text{C}}}-\text{NH}$;
Y = O eller S;

R^1 är bensotiazol-2-yl, valfritt substituerad med en eller två substituenten, självständigt valda bland fluor, klor, brom, metyl och trifluormetyl;

20

R^2 och R^3 har självständigt valts bland C_{1-4} -alkyl, fluor, klor, brom och trifluormetyl eller R^2 och R^3 bildar tillsammans med kolatomerna, vid vilka de är bundna, en grupp W, vari W är

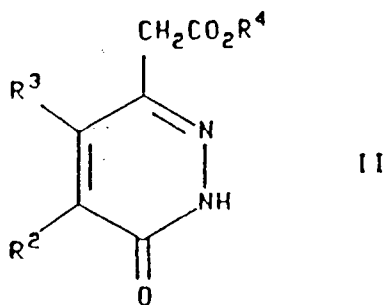
25



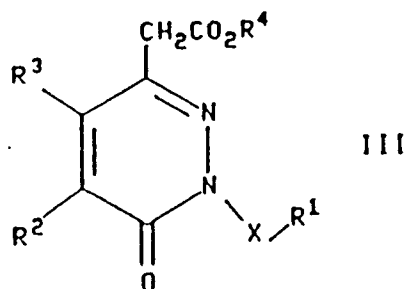
30

vari p är 1 eller 2 och U^1 och U^2 är självständigt CH_2 , O eller S, under förutsättning, att såväl U^1 som U^2 icke vardera är O eller S; R^4 är väte eller en förläkemedelsgrupp; eller ett farmaceutiskt godtagbart salt därav, k ä n n e t e c k n a t därav, att man

(a) alkylerar en förening med formeln



10 vari R^2 och R^3 är såsom ovan definierats och R^4 är C_{1-4} -alkyl, med ett alkyleringsmedel med formeln $L-X-R^1$, vari L är en avgående grupp såsom klor eller brom och X och R^1 är såsom ovan definierats, i närvaro av en bas för erhållande av en förening med formeln



vari R^1 är CN eller valfritt substituerad bensotiazol; R^2 och R^3 är såsom ovan definierats, R^4 är C_{1-4} -alkyl, X är CH_2 , CH_2CH_2 eller $-CH(CH_3)$; och

25 (b) hydrolyserar föreningen med formeln III med en stark syra eller vattenhaltig bas, för bildande av en förening med formeln I, vari R^4 är väte, och, om önskvärt, omvandlar en sålunda bildad förening med formeln I till ett farmaceutiskt godtagbart salt eller förläkemedel därav, eller

30

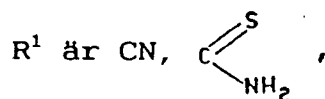
(c) syklokondenserar en förening med formeln III ovan, vari R^1 är CN; R^2 och R^3 är såsom ovan definierats och R^4 är C_{1-4} -alkyl, X är CH_2 , CH_2CH_2 eller $-CH(CH_3)$ med substituerad 2-aminobensentiol och syraadditionssalter i närvaro av ett polart lösningsmedel och

35

(d) hydrolyserar den resulterande föreningen enligt punkt (c) i enlighet med steget (b) ovan, för bildande av en förening med formeln I, vari R^4 är väte, och, om önskvärt, omvandlar den sålunda bildade föreningen med formeln I till ett farmaceutiskt godtagbart salt eller förläkemedel därav eller

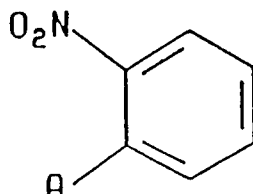
(e) cyklokondenserar en förening med formeln III ovan, vari

10



R^2 och R^3 är såsom ovan definierats och R^4 är C_{1-4} -alkyl och X är CH_2 , CH_2CH_2 , $CH(CH_3)$ med en förening med formeln

15



20

vari A är F, Cl, Br eller I, i ett polart lösningsmedel i närvaro av vätesulfid; och

(f) hydrolyserar den resulterande föreningen i enlighet med steget (b) ovan för bildande av en förening med formeln I, vari R^4 är väte, och, om önskvärt, omvandlar den sålunda bildade föreningen med formeln I till ett farmaceutiskt godtagbart salt eller förläkemedel därav.

25

2. Förfarande enligt patentkrav 1, k ä n n e - t e c k n a t därav, att X är CH_2 , R^4 är väte och R^2 och R^3 är envar väte eller metyl eller R^2 är väte och R^3 är metyl eller R^2 och R^3 bildar tillsammans en cyklohexylring eller en cyklopentylring.

30

3. Förfarande enligt patentkrav 1, k ä n n e - t e c k n a t därav att nämnda förening valts ur gruppen bestående av:

35

3,4-dihydro-4-oxo-5,6-dimetyl-3-[(5,7-difluor-2-bensotiazolyl)metyl]-1-pyridazinättiksyra;

3,4-dihydro-4-oxo-5,6-dimetyl-3-[(5-trifluormetyl)-2-bensotiazolyl)metyl]-1-pyridazinättiksyra;

5 3,4-dihydro-4-oxo-5,6-cyklohexano-3-[(5,7-difluor-2-bensotiazolyl)metyl]-1-pyridazinättiksyra;

3,4-dihydro-4-oxo-5,6-cyklohexano-3-[[5-(trifluormetyl)-2-bensotiazolyl)metyl]-1-pyridazinättiksyra;

10 3,4-dihydro-4-oxo-3-[(5,7-difluor-2-bensotiazolyl)metyl]-1-pyridazinättiksyra;

3,4-dihydro-4-oxo[[5-(trifluormetyl)-2-bensotiazolyl)metyl]-1-pyridazinättiksyra;

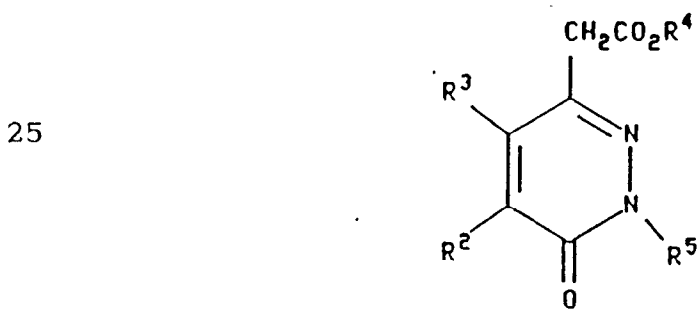
3,4-dihydro-4-oxo-6-metyl-3-[[5-trifluormetyl]-2-bensotiazolyl)metyl]-1-pyridazinättiksyra;

15 3,4-dihydro-4-oxo-5,6-syklopentano-3-[[5-(trifluormetyl)-2-bensotiazolyl)metyl]-1-pyridazinättiksyra;

3,4-dihydro-4-oxo-5,6-cyklohexano-3-[(5,7-diklor-2-bensotiazolyl)metyl]-1-pyridazinättiksyra; eller

20 3,4-dihydro-4-oxo-5,6-dimetyl-3-[(5,7-diklor-2-bensotiazolyl)metyl]-1-pyridazinättiksyra.

4. Förening med formeln



30 vari

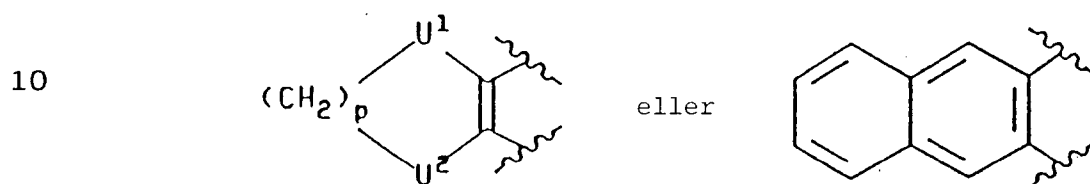
R⁵ är väte eller XR¹, vari

X är CH₂, CH₂CH₂, -CH(CH₃), -CH₂-C(=O)-NH eller -CH₂-C(=S)-NH;

och

R^1 är bensotiazol-2-yl, valfritt substituerad med en eller två substituenten, självständigt valda bland fluor, klor, brom, metyl och trifluormetyl;

R^2 och R^3 har självständigt valts bland C_{1-4} -alkyl, fluor, klor, brom och trifluormetyl eller R^2 och R^3 bildar tillsammans med kolatomerna, vid vilka de är bundna, en grupp W, vari W är



15 vari p är 1 eller 2 och U^1 och U^2 är självständigt CH_2 , O eller S, under förutsättning, att såväl U^1 som U^2 icke vardera är O eller S; och R^4 är C_{1-4} -alkyl.

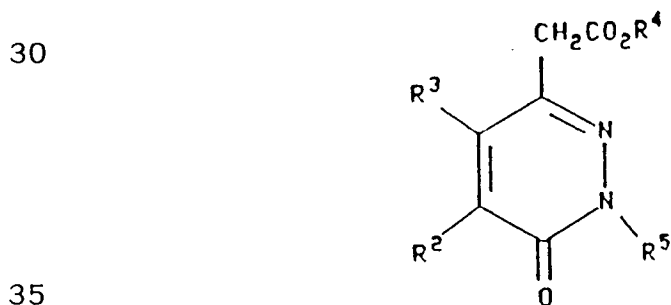
5. Förening enligt patentkrav 4, vari R^2 och R^3 vardera är metyl, X^4 är $-C(CH_3)_3$ och R^5 är väte.

20 6. Förening enligt patentkrav 4, vari R^2 och R^3 tillsammans bildar en cyklohexylring, R^4 är etyl och R^5 är väte.

7. Förening enligt patentkrav 4, vari R^2 och R^3 vardera är metyl, R^5 är XR^1 , vari X är CH_2 och R^4 är $-C(CH_3)_3$.

25 8. Förening enligt patentkrav 4, vari R^2 och R^3 tillsammans bildar en cyklohexylring, R^5 är XR^1 , vari X är CH_2 och R^4 är etyl.

9. Förfarande för framställning av en förening med formeln



vari

R^5 är väte eller XR^1 , vari

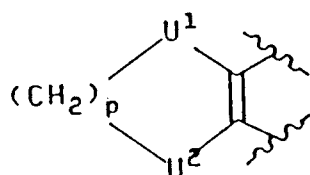
X är CH_2 , CH_2CH_2 , $-CH(CH_3)$, $-CH_2-\overset{\overset{O}{\parallel}}{C}-NH$ eller $-CH_2-\overset{\overset{S}{\parallel}}{C}-NH$;

5 och

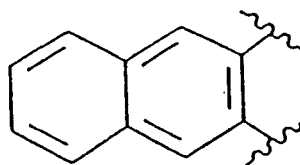
R^1 är bensotiazol-2-yl, valfritt substituerad med en eller två substituenten, självständigt valda bland fluor, klor, brom, metyl och trifluormetyl;

R^2 och R^3 har självständigt valts bland C_{1-4} -alkyl, fluor, klor, brom och trifluormetyl eller R^2 och R^3 bildar tillsammans med kolatomerna, vid vilka de är bundna, en grupp W, vari W är

15



eller

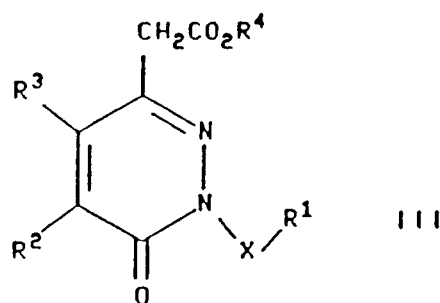


20

vari p är 1 eller 2 och U^1 och U^2 är självständigt CH_2 , O eller S, under förutsättning, att såväl U^1 som U^2 icke vardera är O eller S; och R^4 är C_{1-4} -alkyl, k ä n n e - t e c k n a t därav, att man

omsätter en förening med formeln

25

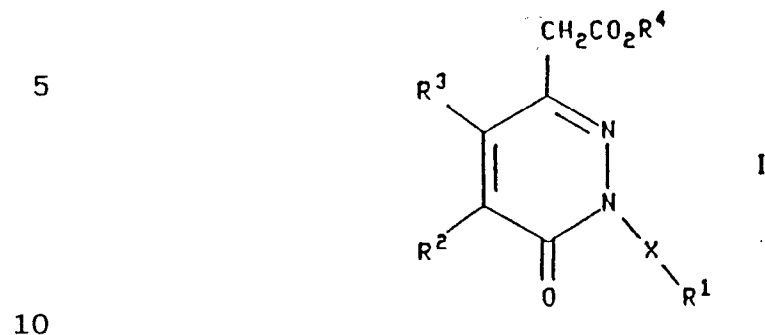


30

vari

X är $-\overset{\overset{O}{\parallel}}{C}-NH$ med fosforpentasulfid i närvaro av ett aromatiskt kolvätelösningsmedel.

10. Förfarande för framställning av en förening med formeln



vari

X är CH_2 , CH_2CH_2 , $-\text{CH}(\text{CH}_3)$ eller $-\text{CH}_2-\overset{\text{Y}}{\underset{\text{NH}}{\text{C}}}-$;
 Y = O eller S;

R^1 är en valfritt substituerad grupp vald bland
 15 bensoxazol-2-yl, bensofuran-2-yl, bensotiofen-2-yl, ti-
 azolpyridin-2-yl, oxazolpyridin-2-yl, 3-fenyl-1,2,4-
 oxadiazol-5-yl och 5-fenyl-1,2,4-oxadiazol-3-yl, vari
 nämnda substituerade grupper är substituerade med en eller
 två substituenten, självständigt valda bland fluor, klor,
 20 brom, metyl och trifluormetyl;

R^2 och R^3 har självständigt valts bland C_{1-4} -alkyl,
 fluor, klor, brom och trifluormetyl eller R^2 och R^3 bildar
 tillsammans med kolatomerna, vid vilka de är bundna, en
 grupp W, vari W är

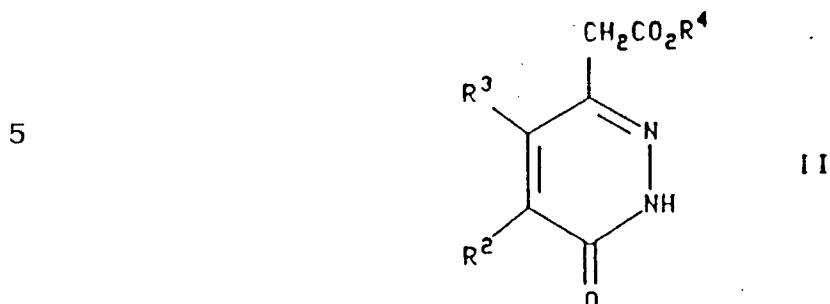
25



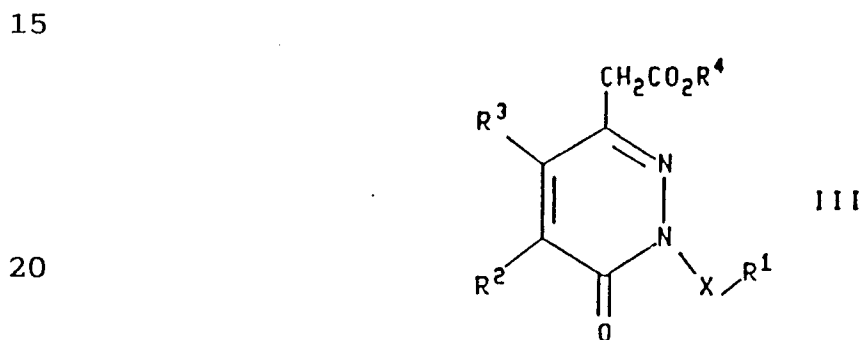
30

vari p är 1 eller 2 och U^1 och U^2 är självständigt
 CH_2 , O eller S, under förutsättning, att såväl U^1 som U^2
 icke vardera är O eller S; R^4 är väte eller en förläkeme-
 delsgrupp; eller ett farmaceutiskt godtagbart salt därav,
 35 k ä n n e t e c k n a t därav, att man

(a) alkylerar en förening med formeln



10 vari R^2 och R^3 är såsom ovan definierats och R^4 är C_{1-4} -alkyl, med ett alkyleringsmedel med formeln $L-X-R^1$, vari L är en avgående grupp såsom klor eller brom och X och R^1 är såsom ovan definierats, i närvaro av en bas för erhållande av en förening med formeln



25 vari R^1 är CN eller valfritt substituerad bensotiazol; R^2 och R^3 är såsom ovan definierats, R^4 är C_{1-4} -alkyl, X är CH_2 , CH_2CH_2 eller $-CH(CH_3)$; och

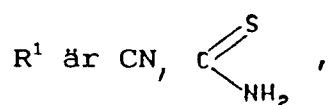
30 (b) hydrolyserar föreningen med formeln III med en stark syra eller vattenhaltig bas, för bildande av en förening med formeln I, vari R^4 är väte, och, om önskvärt, omvandlar en sålunda bildad förening med formeln I till ett farmaceutiskt godtagbart salt eller förläkemedel därav, eller

 (c) syklokondenserar en förening med formeln III ovan, vari R^1 är CN; R^2 och R^3 är såsom ovan definierats och R^4 är C_{1-4} -alkyl, X är CH_2 , CH_2CH_2 eller $-CH(CH_3)$ med substi-

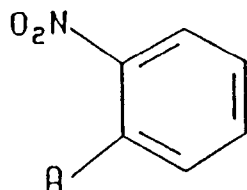
tuerad 2-aminobensentiol och syraadditionssalter i närvaro av ett polart lösningsmedel och

(d) hydrolyserar den resulterande föreningen enligt punkt (c) i enlighet med steget (b) ovan, för bildande av en förening med formeln I, vari R^4 är väte, och, om önskvärt, omvandlar den sålunda bildade föreningen med formeln I till ett farmaceutiskt godtagbart salt eller förläkemedel därav eller

(e) cyklokondenserar en förening med formeln III ovan, vari



R^2 och R^3 är såsom ovan definierats och R^4 är C_{1-4} -alkyl och X är CH_2 , CH_2CH_2 , $\text{CH}(\text{CH}_3)$ med en förening med formeln



vari A är F, Cl, Br eller I, i ett polart lösningsmedel i närvaro av vätesulfid; och

(f) hydrolyserar den resulterande föreningen i enlighet med steget (b) ovan för bildande av en förening med formeln I, vari R^4 är väte, och, om önskvärt, omvandlar den sålunda bildade föreningen med formeln I till ett farmaceutiskt godtagbart salt eller förläkemedel därav.

11. Förfarande enligt patentkrav 10, k ä n n e - t e c k n a t därav, att R^1 är valfritt substituerad bensoxazol-2-yl eller 3-fenyl-1,2,4-oxadiazol-5-yl.

12. Förfarande enligt patentkrav 11, k ä n n e - t e c k n a t därav, att X är CH_2 . R^1 är valfritt substi-

tuerad bnsoxazol-2-yl eller 3-fenyl-1,2,4-oxadiazol-5-yl, R^2 och R^3 är envar metyl och R^4 är väte.

13. Förfarande enligt patentkrav 11, k ä n n e -
t e c k n a t därav, att nämnda förening valts ur gruppen
5 bestående av:

3,4-dihydro-4-oxo-5,6-dimetyl-3-[[2-fluor-4-brom)-
bensyl]-1-pyridazinättiksyra;

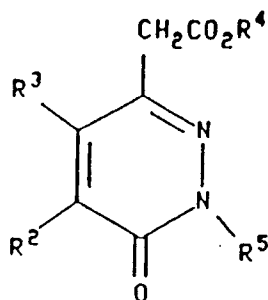
3,4-dihydro-4-oxo-5,6-cyklohexan-3-[(2-fluor-4-
brom)bensyl]-1-pyridazinättiksyra;

10 3,4-dihydro-4-oxo-5,6-dimetyl-3-[(5-brom-2-bens-
oxazolyl)metyl]-1-pyridazinättiksyra; eller

3,4-dihydro-4-oxo--5,6-dimetyl-3-[[3-(2,3-difluor-
fenyl)-1,2,4-oxadiazol-5-yl]metyl]-1-pyridazinättiksyra.

14. Förening med formeln

15



20

vari

R^5 är väte eller XR^1 vari

25

X är CH_2 , CH_2CH_2 , $-CH(CH_3)$, $-CH_2-\overset{\overset{O}{\parallel}}{C}-NH$ eller $-CH_2-\overset{\overset{S}{\parallel}}{C}-NH$;

och

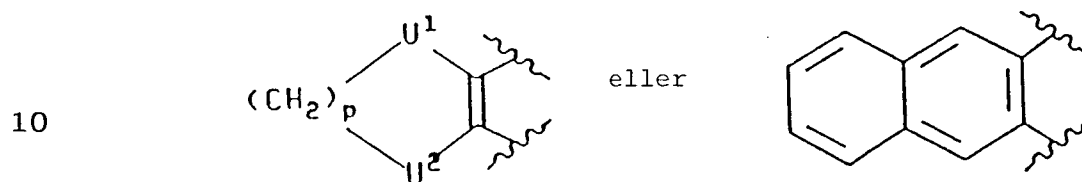
R^1 är CN, $\overset{\overset{S}{\parallel}}{C}-NH_2$

30

eller en valfritt substituerad grupp, vald bland bens-
oxazol-2-yl, bensofuran-2-yl, bensotiofen-2-yl, tiazol-
pyridin-2-yl, oxazolpyridin-2-yl, 3-fenyl, 1,2,4-oxadi-
azol-5-yl och 5-fenyl-1,2,4-oxadiazol-3-yl, vari nämnda
substituerade grupper substituerats med en eller två sub-

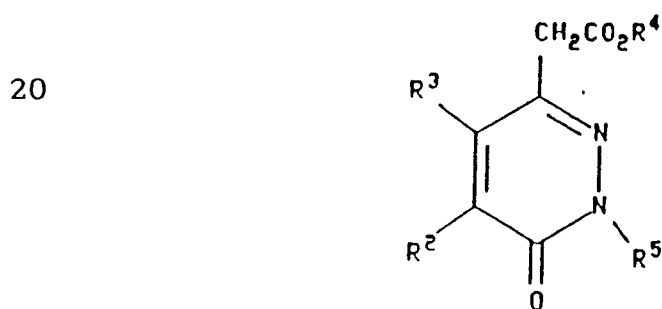
stituenten, självständigt valda bland fluor, klor, brom, metyl och trifluormetyl;

R^2 och R^3 har självständigt valts bland C_{1-4} -alkyl, fluor, klor, brom och trifluormetyl eller R^2 och R^3 bildar tillsammans med kolatomerna, vid vilka de är bundna, en grupp W, var W är



vari p är 1 eller 2 och U^1 och U^2 är självständigt CH_2 , O eller S, under förutsättning, att såväl U^1 som U^2 icke vardera är O eller S; och R^4 är C_{1-4} -alkyl.

15. Förfarande för framställning av en förening med formeln

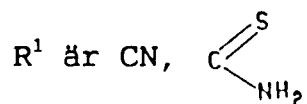


vari

R^5 är väte eller XR^1 , vari

X är CH_2 , CH_2CH_2 , $-CH(CH_3)$, $-CH_2-\overset{O}{\overset{||}{C}}-NH$ eller $-CH_2-\overset{S}{\overset{||}{C}}-NH$;

30 och



eller en valfritt substituerad grupp, vald bland bensoxazol-2-yl, bensofuran-2-yl, bensotiofen-2-yl, tiazolpyridin-2-yl, oxazolpyridin-2-yl, 3-fenyl, 1,2,4-oxadiazol-5-

35

yl och 5-fenyl-1,2,4-oxadiazol-3-yl, vari nämnda substituerade grupper substituerats med en eller två substituent, självständigt valda bland fluor, klor, brom, metyl och trifluormetyl;

5 R^2 och R^3 har självständigt valts bland C_{1-4} -alkyl, fluor, klor, brom och trifluormetyl eller R^2 och R^3 bildar tillsammans med kolatomerna, vid vilka de är bundna, en grupp W, var W är

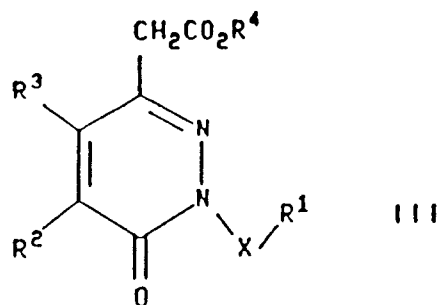
10



15

vari p är 1 eller 2 och U^1 och U^2 är självständigt CH_2 , O eller S, under förutsättning, att såväl U^1 som U^2 icke vardera är O eller S; och R^4 är C_{1-4} -alkyl, k ä n - n e t e c k n a t därav, att man omsätter en förening med formeln

20



25

vari

30

X är $\begin{array}{c} O \\ || \\ -C-NH \end{array}$ med fosforpentasulfid i närvaro av ett aromatiskt kolvätelösningsmedel.

PATENTTI- JA REKISTERIHALLITUS

Patentti- ja innovaatiolinja

TUTKIMUSRAPORTTI

HAKEMUSNUMERO	LUOKITUS
934222	
☐ jatkuu kääntöpuolella	

TUTKITTU AINEISTO
Patenttivirastojen julkaisut FI, SE, NO, DK, DE, CH, EP, WO, GB, US:
☐ jatkuu kääntöpuolella
Muu aineisto
☐ jatkuu kääntöpuolella

VIITEJULKAISUT		
Kategoria*)	Julkaisun tunnistetiedot	Koskee vaatimuksia
	FI-C-87355 CO7D 417/06	
	FI-C-93885 CO7D 417/06	
	FI-A-885886 CO7D 417/06	
	FI-C-93959 CO7D 417/06	
	FR-A-2647676 A61K 31/50	
☐ jatkuu kääntöpuolella		
*) X Patentoitavuuden kannalta merkittävä julkaisu yksinään tarkasteltuna Y Patentoitavuuden kannalta merkittävä julkaisu, kun otetaan huomioon tämä ja yksi tai useampi samaan kategoriaan kuuluva julkaisu A Yleistä tekniikan tasoa edustava julkaisu, ei kuitenkaan patentoitavuuden este		
Päiväys	Tutkija	
16.10.96		