

(19)



SUOMI - FINLAND

(FI)

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

(10) **FI 913045 A7**

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

(21) Patentihakemus - Patentansökan - Patent application **913045**

(51) Kansainvälinen patenttiluokitus - Internationell patentklassifikation -
International patent classification (IPC⁵)
**C07D409/04
C07D407/04
C07D413/14
C07D407/14
C07D409/14
C07D417/14**

(22) Tekemispäivä - Ingivningsdag - Filing date **20.06.1991**

(23) Saapumispäivä - Ankomstdag - Reception date **20.06.1991**

(41) Tullut julkiseksi - Blivit offentlig - Available to the public **22.12.1991**

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

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

21.06.1990 EP 90401758 15.01.1991 EP 91400077

(71) Hakija - Sökande - Applicant

1 • I.C.I Pharma, "Le Galien", 1, Rue des Chauffours, 95022 Cergy Cedex, RANSKA, (FR)
2 • Imperial Chemical Industries PLC, 20 Manchester Square, London W1U 3AN, ISO-BRITANNIA, (GB)

(72) Keksijä - Uppfinnare - Inventor

1 • Bird, Thomas Geoffrey Colerick, France, RANSKA, (FR)

(74) Asiamies - Ombud - Agent

Kolster Oy Ab, Salmisaarenaukio 1, 00180 Helsinki

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

Heterosykleenijohdannaisia

Heterocyklenderivat

Heterosykleenijohdannaisia

Tämä keksintö koskee uusia heterosykleenijohdannaisia, ja tarkemmin uusia heterosykleenijohdannaisia, jotka
 5 ovat 5-lipoksigenaasientsyymin (tästä eteenpäin 5-LO) inhibiittoreita. Keksintö käsittää myös menetelmiä mainittujen heterosykleenijohdannaisten valmistamiseksi ja uusia farmaseuttisia koostumuksia, jotka sisältävät mainittuja yhdisteitä. Keksintö käsittää myös mainittujen heterosyk-
 10 leenijohdannaisten käytön hoidettaessa erilaisia tulehdus- ja/tai allergiasairauksia, joissa on mukana arakidonihapon 5-LO:n katalysoiman hapetusreaktion suoria tai epäsuoria tuotteita, sekä tällaiseen käyttöön tarkoitettujen uusien lääkkeiden valmistuksen.

Kuten edellä esitettiin, tässä edempänä kuvattavat heterosykleenijohdannaiset ovat 5-LO:n inhibiittoreita, ja mainitun entsyymin tiedetään katalysoivan arakidonihapon hapetusta, jossa syntyy kaskadireaktiona fysiologisesti aktiivisia leukotrieenejä, kuten leukotrieeniä B_4 (LTB_4),
 20 ja peptido-lipidileukotrieenejä, kuten leukotrieeniä C_4 (LTC_4), ja leukotrieeniä D_4 (LTD_4) ja erilaisia metaboliitteja.

Leukotrieenien biosynteettiset suhteet ja fysiologiset ominaisuudet esitetään yhteenvetona julkaisussa G. W. Taylor ja S. R. Clarke Trends in Pharmacological Sciences, 1986, 7, 100-103. Leukotrieenit ja niiden metaboliitit on liitetty erilaisten tulehdus- ja allergisten sairauksien, kuten nivelten tulehduksen (erityisesti nivelreuma, luureuma ja kihti), ruoansulatuskanavan tulehduksen (erityisesti tulehduksellinen suolistosairaus, haavainen paksunsuolentulehdus ja mahakatarri), ihosairausten (erityisesti psoriasis, ekseema ja ihotulehdus) ja hengityselinten sairauksien (erityisesti astma, keuhkoputken tulehdus ja allerginen heinänuha) syntyyn ja kehittymiseen,
 35 sekä erilaisten sydänverisuoni- ja aivoverisuonihäiriöi-

den, kuten sydänkohtauksen, angina pectoriksen ja ääreis-
verisuonisairauden syntyyn ja kehittymiseen. Lisäksi leu-
kotrieenit ovat tulehdussairauksien välittäjiä, koska ne
pystyvät moduloimaan lymfosyyttien ja leukosyyttien toi-
5 mintaa. Muita fysiologisesti aktiivisia arakidonihapon
metaboliitteja, kuten prostaglandiineja ja tromboksaaneja,
syntyy syklo-oksigenaasientsyymin vaikuttaessa arakidoni-
happoon.

Olemme nyt todenneet, että tietyt heterosykleenijohdan-
10 johdannaiset ovat tehokkaita 5-LO -entsyymin inhibiitto-
reina ja siten leukotrieenibiosynteesien inhibiittoreina.
Siten tällaiset yhdisteet ovat arvokkaita terapeuttisina
aineina hoidettaessa esimerkiksi allergisia tiloja, pso-
riasisista, astmaa, sydänverisuoni- ja aivoverisuonihäiriöi-
15 tä ja/tai tulehdus- tai niveltulehdistiloja, jotka ovat
yksistään tai osittain yhden tai useamman leukotrieenin
välittämiä.

Keksinnön avulla saadaan heterosykleenijohdan-
nainen, jonka kaava on I (esitetään tässä edempänä), jossa
20 Ar^1 on fenyyli tai naftyyli, tai 9- tai 10-atominen bisyk-
linen heterosyklinen osa, jossa on yksi tai kaksi typpihe-
teroatomia ja jossa on valinnaisesti edelleen heteroatomi,
joka on valittu tpestä, hapestä ja rikistä, ja Ar^1 :ssä voi
valinnaisesti olla korkeintaan viisi substituenttia, jotka
25 on valittu seuraavista: amino, halogeeni, hydroksi, syano,
okso, tiokso, (1-4C)-alkyyli, (1-4C)-alkoksi, (1-4C)-al-
kyyliitio, (1-4C)-alkyyliisulfinyyli, (1-4C)-alkyyliisulfo-
nnyli, (1-4C)-alkyyliamino, di-[(1-4C)-alkyyli]amino- (2-
4C)-alkanoyyli, fluori-(1-4C)-alkyyli, syano-(1-4C)-alkyy-
30 li, fenyyli, bentsoyyli ja fenyyli-(1-4C)-alkyyli, ja jos-
sa mainituissa fenyyli-, bentsoyyli- tai fenyyli-(1-4C)-
alkyyliisubstituenteissa voi valinnaisesti olla substitu-
entti, joka on valittu halogeenista, (1-4C)-alkyylistä ja
(1-4C)-alkoksista;

jossa A^1 on suora sidos X^1 :een, tai se on (1-3C)-alkyleeni;

jossa X^1 on oksi, tio, sulfinyyli, sulfonyyli tai imino;

5 Ar^2 on 5-atominen heterosykleeniosa, jossa on yksi heteroatomi, joka on valittu tyydestä, hapestä ja rikistä, joissa voi valinnaisesti olla yksi substituentti, joka on valittu seuraavista: halogeeni, (1-4C)-alkyyli ja (1-4C)-alkoksi;

10 jossa R^1 on (1-4C)-alkyyli, (3-4C)-alkenyli tai (3-4C)-alkynyli; ja

jossa R^2 ja R^3 muodostavat yhdessä ryhmän, jonka kaava on $-A^2-X^2-A^3-$, joka yhdessä sen hiiliatomin kanssa, johon A^2 ja A^3 kiinnittyvät, määrittää renkaan, jossa on
15 5 - 7 rengasatomia, ja jossa A^2 ja A^3 , jotka voivat olla samoja tai erilaisia, ovat kumpikin (1-3C)-alkyleeni, ja X^2 on oksi, tio, sulfinyyli tai sulfonyyli, ja renkaassa voi olla yksi, kaksi tai kolme substituenttia, jotka voivat olla samoja tai erilaisia ja jotka on valittu seuraavista:
20 hydroksi, (1-4C)-alkyyli ja (1-4C)-alkoksi;

tai jossa R^1 ja R^2 muodostavat yhdessä ryhmän, jonka kaava on $-A^2-X^2-A^3-$, joka yhdessä sen happiatomin kanssa, johon A^2 kiinnittyy, sekä sen hiiliatomin kanssa, johon A^3 kiinnittyy, määrittää renkaan, jossa on 5 - 7 rengasato-
25 mia, ja jossa A^2 ja A^3 , jotka voivat olla samoja tai erilaisia, ovat kumpikin (1-3C)-alkyleeni, ja X^2 on oksi, tio, sulfinyyli tai sulfonyyli, ja renkaassa voi olla yksi, kaksi tai kolme (1-4C)-alkyyli-
30 substituenttia, ja jossa R^3 on (1-4C)-alkyyli, (2-4C)-alkenyli tai (2-4C)-alkynyli; tai sen farmaseuttisesti hyväksyttävä suola.

Keksinnön lisänäkökohdan mukaisesti keksinnön avulla saadaan kaavan I mukainen juuri edellä määritelty heterosykleenijohdannainen, jossa Ar^1 :ssä olevat valinnaiset substituentit voivat edelleen olla α,α -difluoribentsyyli,
35 α -hydroksibentsyyli ja α -[(1-4C)-alkoksi]bentsyyli, ja

joissa substituentteissa voi edelleen valinnaisesti olla substituentti, joka on valittu halogeenista, (1-4C)-alkyylistä ja (1-4C)-alkoksista.

Keksinnön lisänäkökohdan mukaisesti keksinnön avulla saadaan kaavan I mukainen heterosykleenijohdannainen, jossa Ar^1 on fenyyli tai naftyyli, tai 9- tai 10-atominen bisyklinen heterosyklinen osa, jossa on yksi tai kaksi tyypiheteroatomia ja jossa on valinnaisesti edelleen heteroatomi, joka on valittu tyydestä, hapestä ja rikistä, ja Ar^1 :ssä voi valinnaisesti olla korkeintaan viisi substituenttia, jotka on valittu seuraavista: amino, halogeeni, hydroksi, syano, okso, tiokso, (1-4C)-alkyyli, (1-4C)-alkoksi, (1-4C)-alkyyllitio, (1-4C)-alkyylisulfinyyli, (1-4C)-alkyylisulfonyyli, (1-4C)-alkyyliamino, di-[(1-4C)-alkyyli]amino, (2-4C)-alkanoyyli, fluori-(1-4C)-alkyyli, syano-(1-4C)-alkyyli, fenyyli, bentsoyyli, fenyyli-(1-4C)-alkyyli, α,α -difluoribentsyyli, α -hydroksibentsyyli ja α -[(1-4C)-alkoksi]bentsyyli, ja jossa mainituissa kuudessa viimeksi mainitussa substituentissa voi edelleen olla valinnaisesti korkeintaan viisi substituenttia, jotka on valittu seuraavista: halogeeni, trifluorimetyyli, (1-4C)-alkyyli ja (1-4C)-alkoksi;

jossa Ar^1 on suora sidos X^1 :een, tai se on (1-3C)-alkyleeni;

jossa X^1 on oksi, tio, sulfinyyli, sulfonyyli tai imino;

Ar^2 on 5-atominen heterosykleeniosa, jossa on yksi heteroatomi, joka on valittu tyydestä, hapestä ja rikistä ja jossa voi valinnaisesti olla yksi substituentti, joka on valittu seuraavista: halogeeni, (1-4C)-alkyyli ja (1-4C)-alkoksi;

jossa R^1 on (1-4C)-alkyyli, (3-4C)-alkenyli tai (3-4C)-alkynyli; ja

jossa R^2 ja R^3 muodostavat yhdessä ryhmän, jonka kaava on $-A^2-X^2-A^3-$, joka yhdessä sen hiiliatomin kanssa,

johon A^2 ja A^3 kiinnittyvät, määrittää renkaan, jossa on 5 - 7 ren-gasatomia, ja jossa A^2 ja A^3 , jotka voivat olla samoja tai erilaisia, ovat kumpikin (1-3C)-alkyleeni, ja X^2 on oksi, tio, sulfinyyli tai sulfonyyli, ja jossa renkaas-
 5 sa voi olla yksi, kaksi tai kolme substituenttia, jotka voivat olla samoja tai erilaisia, ja jotka on valittu seuraavista: hydroksi, (1-4C)-alkyyli ja (1-4C)-alkoksi;

 tai jossa R^1 ja R^2 muodostavat yhdessä ryhmän, jonka kaava on $-A^2-X^2-A^3-$, joka yhdessä sen happiatomin kanssa,
 10 johon A^2 kiinnittyy, ja sen hiiliatomin kanssa, johon A^3 kiinnittyy, määrittää renkaan, jossa on 5 - 7 rengasatomia, ja jossa A^2 ja A^3 , jotka voivat olla samoja tai erilaisia, ovat kumpikin (1-3C)-alkyleeni ja X^2 on oksi, tio, sulfinyyli tai sulfonyyli, ja renkaassa voi olla yksi,
 15 kaksi tai kolme (1-4C)-alkyyli-substituenttia, ja jossa R^3 on (1-4C)-alkyyli, (2-4C)-alkenyli tai (2-4C)-alkynyli;

 tai sen farmaseuttisesti hyväksyttävä suola.

 Kemialliset kaavat, joihin tässä viitataan roomalaisin numeroin, esitetään mukaavuussyistä tässä edempänä
 20 erisellä sivulla.

 Tässä hakemuksessa yleinen termi "alkyyli" käsittää sekä suoraketjuiset että haaraketjuiset alkyyli-ryhmät. Viitattaessa yksittäisiin alkyyli-ryhmiin, kuten "propyyliin", tarkoitetaan kuitenkin nimenomaan ainoastaan suora-
 25 ketjuista versiota, ja viitattaessa yksittäisiin haaraketjuisiin alkyyli-ryhmiin, kuten "isopropyyliin", tarkoitetaan nimenomaan ja ainoastaan haaraketjuista versiota. Vastaavia sääntöjä sovelletaan muihin yleisiin termeihin.

 Tulee ymmärtää, että mikäli tietyissä edellä määritellyissä kaavan I mukaisissa yhdisteissä voi ilmetä tautomerismia ja että mikä tahansa tässä esitetty kaavapiirros voi kuvata ainoastaan yhtä mahdollisista tautomeerimuodoista, keksintö käsittää määritelmässään kaikki kaavan
 30 I mukaisen yhdisteen tautomeerimuodot, joilla on kyky in-

hiboida 5-L0:ta ja jotka eivät rajoitu ainoastaan sellaiseen tautomeerimuotoon, jota käytetään kaavapiirroksissa.

Edelleen tulee ymmärtää, että mikäli tietyt edellä määritetyt kaavan I mukaiset yhdisteet voivat esiintyä optisesti aktiivisissa tai raseemisissa muodoissa siitä syystä, että niissä on yksi tai usempi substituentti, jossa on asymmetrinen hiiliatomi, keksintö käsittää määritelmässään kaikki tällaiset optisesti aktiiviset tai raseemiset muodot, joilla on kyky inhiboida 5-L0:ta. Optisesti aktiivisten muotojen synteesi voidaan suorittaa kemiassa hyvin tunnettuja orgaanisen kemian standardimenetelmiä käyttäen, esimerkiksi synteessillä optisesti aktiivisista lähtöaineista tai raseeminen muoto hajottamalla. Vastavasti 5-L0:hon kohdistuvia esto-ominaisuuksia voidaan arvioida, käyttäen tässä edempänä viitattuja standardilaboratoriomenetelmiä.

Sopivia arvoja edellä viitatuille yleisille termeille ovat alla esitetyt arvot.

Sopiva arvo Ar^1 :lle, kun se on 9- tai 10-atominen bisyklinen heterosyklinen osa, jossa on yksi tai kaksi tyypiheteroatomia ja valinnaisesti lisäheteroatomi, joka on valittu tyydestä, hapestä ja rikistä, on esimerkiksi 9- tai 10-atominen bentso-fuusioitu heterosyklinen osa, kuten indolyyli, isoindolyyli, bentsimidatsolyyli, 1H-indatsolyyli, bentsoksatsolyyli, bentsotiatsolyyli, kinolyyli, isokinolyyli, sinnolinyyli, kinatsolinyyli, kinoksalinyyli, 4H-1,2-bentsoksatsinyyli tai 4H-1,4-bentsotiatsinyyli, tai tällaisen hydrattu johdannainen, kuten indolinyyli, 2,3-dihydrobentsimidatsolyyli, 2,3-dihydrobentsoksatsolyyli, 2,3-dihydrobentsotiatsolyyli, 1,2-dihydrokinolyyli, 1,2,3,4-tetrahydrokinolyyli, 1,2-dihydroisokinolyyli, 2,3-dihydro-4H-1,4-bentsoksatsinyyli tai 2,3-dihydro-4H-1,4-bentsotiatsinyyli; tai esimerkiksi 9- tai 10-atominen pyrido-fuusioitu heterosyklinen osa, kuten 1H-pyrrolo-[2,3-b]-pyridyyli, imidatso-[4,5-b]-pyridyyli,

1,7-naftyridinyyli, 1,8-naftyridinyyli, pyrido-[2,3-b]-pyrimidinyyli, pyrido-[2,3-b]-pyratsinyyli, 4H-pyrido-[2,3-b][1,4]-oksatsinyyli ja 4h-pyrido-[3,2-b][1,4]-tiatsinyyli, tai tällaisen hydrattu johdannainen.

5 Heterosyklinen osa voidaan kiinnittää minkä tahansa käytettävissä olevan aseman välityksellä, kuten jommankumman bisyklisen heterosyklisen osan kahden renkaan välityksellä ja vapaan typpiatomin välityksellä. Heterosyklisessä osassa voi olla sopiva substituentti, kuten esimerkiksi
10 (1-4C)-alkyyli-, fenyyli-, bentsoyyli- tai fenyyli-(1-4C)-alkyyli- substituentti vapaassa typpiatomissa.

 Sopivia arvoja substituentteille, joita voi olla Ar¹:ssä tai Ar²:ssa, tai Ar¹:ssä olevassa fenyyli-, bentsoyyli-, fenyyli-(1-4C)-alkyyli-, α,α -difluoribentsyyli-,
15 α -hydroksibentsyyli- tai α -[(1-4C)-alkoksi]bentsyyli- substituentissa, ovat esimerkiksi:

 halogeenille: fluori, kloori, bromi ja jodi;
 (1-4C)-alkyyli-: metyyli, etyyli, propyyli, isopropyyli, butyyli, isobutyyli, sec-butyyli ja tert-butyyli;
20 (1-4C)-alkoksille: metoksi, etoksi, propoksi, isopropoksi ja butoksi.

 Sopivia arvoja substituentteille, joita voi olla Ar¹:ssä, ovat esimerkiksi:

 fluori-(1-4C)-alkyyli-: fluorimetyyli, difluorimetyyli,
25 trifluorimetyyli, 2-fluorietyyli, 2,2,2-trifluorietyyli ja pentafluorietyyli;

 (1-4C)-alkyyliaminolle: metyyliamino, etyyliamino, propyyliamino ja butyyliamino;

 di-[(1-4C)-alkyyli]aminolle: dimetyyliamino, dietyyliamino
30 ja dipropyyliamino;

 (1-4C)-alkyytiolle: metyyli-*itio*, etyyli-*itio*, propyyli-*itio*, isopropyyli-*itio* ja butyyli-*itio*;

 (1-4C)-alkyyli-sulfinyyli-: metyyli-sulfinyyli, etyyli-sulfinyyli, propyyli-sulfinyyli, isopropyyli-sulfinyyli ja butyyli-sulfinyyli;
35

(1-4C)-alkyyli-sulfonyylille: metyyli-sulfonyyli, etyyli-sulfonyyli, propyyli-sulfonyyli, isopropyyli-sulfonyyli ja butyyli-sulfonyyli;

(2-4C)-alkanoyylille: asetyyli, propionyyli ja butyryyli;

5 syano-(1-4C)-alkyyllille: syanometyyli, 1-syanoetyyli, 2-syanoetyyli, 3-syanoetyyli ja 2-syanoprop-2-yyli;

fenyyli-(1-4C)-alkyyllille: bentsyyli, fenetyyli, 3-fenyyli-propyyli ja α -metyyli-bentsyyli.

10 α -[(1-4C)-alkoksi]bentsyyllille: α -metoksibentsyyli ja α -etoksibentsyyli.

Sopiva arvo A^1 :lle, kun se on (1-3C)-alkyleeni, on esimerkiksi metyleeni, etyleeni tai trimetyleeni.

15 Sopiva arvo Ar^2 :lle, kun se on 5-atominen heterosykleeniosa, jossa on yksi heteroatomi, joka on valittu typestä, hapestä ja rikistä, on esimerkiksi pyrrolyleeni, furyleeni tai tienyleeni. Tarkoituksenmukaisesti Ar^2 on 2,4- tai 2,5-pyrrolyleeni, 2,4- tai 2,5-furyleeni tai 2,4- tai 2,5-tienyleeni. Tulee ymmärtää, että tässä edellä määriteltujen 2,4-heterosykleenijohdannaisien tapauksessa
20 X^1 voidaan kiinnittää joko 2-asemaan tai 4-asemaan.

Sopiva arvo R^1 :lle, kun se on (1-4C)-alkyyli, on esimerkiksi metyyli, etyyli, propyyli tai butyyli; kun se on (3-4C)-alkenyli, sopiva arvo on esimerkiksi allyyli, 2-butenyyli tai 3-butenyyli; ja kun se on (3-4C)-alkynyyli,
25 li, sopiva arvo on esimerkiksi 2-propynyyli tai 2-butyynyli.

Kun R^2 ja R^3 muodostavat yhdessä ryhmän, jonka kaava on $-A^2-X^2-A^3-$, joka yhdessä sen hiiliatomin kanssa, johon A^2 ja A^3 kiinnittyvät, määrittää renkaan, jossa on 5 - 7 rengasatomia, niin sopiva arvo A^2 :lle ja A^3 :lle, jotka voivat
30 olla samoja tai erilaisia, kun kumpikin on (1-3C)-alkyleeni, on esimerkiksi metyleeni, etyleeni tai trimetyleeni. Sopivia arvoja substituentteille, joita voi olla mainitussa 5- tai 7-atomisessa renkaassa, ovat esimerkiksi:

(1-4C)-alkyyliille: metyyli, etyyli, propyyli, isopropyyli, butyyli ja isobutyyli;

(1-4C)alkoksille: metoksi, etoksi, propoksi, isopropoksi ja butoksi.

5 Kun R^1 ja R^2 muodostavat yhdessä ryhmän, jonka kaava on $-A^2-X^2-A^3-$, joka yhdessä sen happiatomin kanssa, johon A^2 on kiinnittynyt, ja sen hiiliatomin kanssa, johon A^3 on kiinnittynyt, määrittää renkaan, jossa on 5 - 7 rengasatomia, niin sopiva arvo A^2 :lle ja A^3 :lle, jotka voivat olla
10 samoja tai erilaisia, kun kumpikin on (1-3C)-alkyleeni, on esimerkiksi metyleeni, etyleeni tai trimetyleeni. Sopivia arvoja (1-4C)-alkyyli substituentteille, joita voi olla mainitussa 5-tai 7-atomisessa renkaassa, ovat esimerkiksi metyyli, etyyli, propyyli, isopropyyli ja butyyli.

15 Sopiva arvo R^3 :lle, kun se on (1-4C)-alkyyli, on esimerkiksi metyyli, etyyli, propyyli ja butyyli; kun se on (2-4C)-alkenyyli, sopiva arvo on esimerkiksi vinyyli, allyyli, 2-butenyyli tai 3-butenyyli; ja kun se on (2-4C)-alkynyyli, sopiva arvo on esimerkiksi etynyyli, 2-propynyyli tai 2-butyneyyli.
20

 Sopiva keksinnön uuden yhdisteen farmaseuttisesti hyväksyttävä suola on esimerkiksi keksinnön yhdisteen happoadditiosuola, joka on riittävän emäksinen, esimerkiksi happoadditiosuola, joka on muodostettu esimerkiksi epäorgaanisen tai orgaanisen hapon, esimerkiksi kloorivety-, bromivety-, rikki-, fosfori-, trifluorietikka-, sitruuna- tai maleiinihapon kanssa. Lisäksi keksinnön uuden yhdisteen sopiva farmaseuttisesti hyväksyttävä suola, joka on riittävän hapan, on alkalimetallisuola, esimerkiksi
25 natrium- tai kaliumsuola, maa-alkalimetallisuola, esimerkiksi kalsium- tai magnesiumsuola, ammoniumsuola tai suola, joka on muodostettu orgaanisen emäksen kanssa, josta saadaan fysiologisesti hyväksyttävä kationi, esimerkiksi
30 suola, joka on muodostettu metyyliamiinin, dimetyyliamii-

nin, trimetyyliamiinin, piperidiinin, morfoliinin tai tris-(2-hydroksietyyli)amiinin kanssa.

Erityisiä uusia keksinnön mukaisia yhdisteitä ovat esimerkiksi kaavan I mukaiset heterosykleenijohdannaiset, joissa:

(a) Ar^1 on fenyyli tai naftyyli, jossa voi valinnaisesti olla yksi, kaksi tai kolme substituenttia, jotka on valittu substituentteista, jotka on määritetty tässä edellä Ar^1 :n substituentteina, lukuunottamatta oksoa ja tioksoa;

(b) Ar^1 on fenyyli tai naft-2-yyli, jossa voi valinnaisesti olla yksi tai kaksi substituenttia, jotka on valittu seuraavista: fluori, kloori, metyyli, etyyli, isopropyyli, tert-butyyli, metoksi, trifluorimetyyli, 2-syanoprop-2-yyli, fenyyli ja bentsoyyli, ja jossa mainituissa fenyyli-tai bentsoyylisubstituentteissa voi valinnaisesti olla substituentti, joka on valittu kloorista, metyylistä ja metoksista; ja A^1 , X^1 , Ar^2 , R^1 ja R^2 on jonkin tässä edellä määritellyn merkityksen mukainen;

(c) Ar^1 on fenyyli tai naft-2-yyli, jossa voi valinnaisesti olla yksi tai kaksi substituenttia, jotka on valittu seuraavista: fluori, kloori, metyyli, etyyli, isopropyyli, tert-butyyli, metoksi, trifluorimetyyli, 2-syanoprop-2-yyli, fenyyli, bentsoyyli, bentsyyli, α,α -difluoribentsyyli ja α -metoksibentsyyli, ja jossa mainituissa fenyyli-, bentsoyyli-, bentsyyli-, α,α -difluorifenyyli- tai α -metoksibentsyylisubstituentteissa voi valinnaisesti olla substituentti, joka on valittu seuraavista: fluori, kloori, metyyli ja metoksi; ja A^1 , X^1 , Ar^2 , R^1 , R^2 ja R^3 on jonkin tässä edellä määritellyn merkityksen mukainen;

(d) Ar^1 on fenyyli tai naft-2-yyli, jossa voi valinnaisesti olla yksi tai kaksi substituenttia, jotka on valittu seuraavista: fluori, kloori, bromi, metyyli, etyyli, isopropyyli, tert-butyyli, metoksi, trifluorimetyyli, 2-syanoprop-2-yyli, fenyyli, bentsoyyli, bentsyyli, α,α -

difluoribentsyyli, α -hydroksibentsyyli ja α -metoksibentsyyli, ja jossa mainituissa kuudessa viimeksi mainitussa substituentissa voi valinnaisesti olla korkeintaan viisi substituenttia, jotka on valittu seuraavista: fluori, kloori, trifluorimetyyli, metyyli ja metoksi; ja A^1 , X^1 , Ar^2 , R^1 , R^2 ja R^3 on jonkin tässä edellä määritellyn merkityksen mukainen;

(e) Ar^1 on 9- tai 10-atominen bentso-fuusioitu heterosyklinen osa, jossa on yksi tai kaksi typpiheteroatomia ja valinnaisesti edelleen heteroatomi, joka on valittu hapestä ja rikistä, ja mainitussa heterosyklisessä osassa voi valinnaisesti olla yksi tai kaksi okso- tai tioksosubstituenttia ja korkeintaan kolme lisäsubstituenttia, jotka on valittu kaikista tässä edellä Ar^1 :lle määritellyistä substituentteista, lukuunottamatta oksoa tai tioksoa;

ja A^1 , X^1 , Ar^2 , R^1 , R^2 ja R^3 ovat jonkin tässä edellä määritellyn merkityksen mukaisia;

(f) Ar^1 on indolyyli, indolinyyli, bentsimidatsolyyli, 2,3-dihydrobentsimidatsolyyli, bentsoksatsolyyli, 2,3-dihydrobentsoksatsolyyli, bentsotiatsolyyli, 2,3-dihydrobentsotiatsolyyli, kinolyyli, 1,2-dihydrokinolyyli, isokinolyyli, 1,2-dihydroisokinolyyli, kinoksalinyyli, 2,3-dihydro-4H-1,4-bentsoksatsinyyli tai 2,3-dihydro-4H-1,4-bentsotiatsinyyli, jossa voi valinnaisesti olla yksi tai kaksi okso- tai tioksosubstituenttia ja korkeintaan kolme lisäsubstituenttia, jotka on valittu kaikista tässä edellä Ar^1 :lle määritellyistä substituentteista, lukuunottamatta oksoa tai tioksoa, ja A^1 :llä, X^1 :llä, Ar^2 :lla, R^1 :llä, R^2 :lla ja R^3 :lla on jokin tässä edellä määritellyistä merkityksistä;

(g) Ar^1 on kinolyyli, 1,2-dihydrokinolyyli, 1,2,3,4-tetrahydrokinolyyli tai 2,3-dihydro-4H-1,4-bentsoksatsinyyli, jossa voi valinnaisesti olla yksi tai kaksi okso- tai tioksosubstituenttia ja korkeintaan kolme lisäsubstituenttia, jotka on valittu kaikista tässä edellä

Ar¹:lle määritellyistä substituentteista, lukuunottamatta oksoa tai tioksoa; ja A¹:llä, X¹:llä, Ar²:lla, R¹:llä, R²:lla ja R³:lla on jokin tässä edellä määritellyistä merkityksistä;

5 (h) Ar¹ on 2-indolyyli, 3-indolyyli, 5-indolyyli, 6-indolyyli, 2-bentsimidatsolyyli, 5-bentsimidatsolyyli, 6-bentsimidatsolyyli, 2-bentsoksatsolyyli, 5-bentsoksatsolyyli, 6-bentsoksatsolyyli, 2-bentsotiatsolyyli, 5-bentsotiatsolyyli, 6-bentsotiatsolyyli, 2-kinolyyli, 3-kinolyyli, 6-kinolyyli, 7-kinolyyli, 3-isokinolyyli, 6-isokinolyyli, 7-isokinolyyli, 2-kinoksalinyyli, 6-kinoksalinyyli, 4H-1,4-bentsoksatsin-6-yyli tai 4H-1,4-bentsotiatsin-6-yyli, jossa voi valinnaisesti olla yksi tai kaksi substituenttia, jotka on valittu kaikista tässä edellä

10 Ar¹:lle määritellyistä substituentteista, lukuunottamatta oksoa tai tioksoa;

ja A¹:llä, X¹:llä, Ar²:lla, R¹:llä, R²:lla ja R³:lla on jokin tässä edellä määritellyistä merkityksistä;

(i) Ar¹ on 2-oksoindolinyyli, 2,3-dioksoindolinyyli, 2-okso-2,3-dihydrobentsimidatsolyyli, 2-okso-2,3-dihydrobentsoksatsolyyli, 2-okso-2,3-dihydrobentsotiatsolyyli, 2-okso-2,3-dihydrokinolinyyli, 3-okso-2,3-dihydro-4H-1,4-bentsoksatsinyyli tai 3-okso-2,3-dihydro-4H-1,4-bentsotiatsinyyli tai tällaisen yhdisteen vastaava tioksojohdannainen, jossa voi valinnaisesti olla korkeintaan kolme substituenttia, jotka on valittu kaikista tässä edellä

20 Ar¹:lle määritellyistä substituentteista, lukuunottamatta oksoa tai tioksoa, ja A¹:llä, X¹:llä, Ar²:lla, R¹:llä, R²:lla ja R³:lla on jokin tässä edellä määritellyistä merkityksistä;

25

(j) Ar¹ on 2-okso-1,2-dihydrokinolinyyli, 2-tiokso-1,2-dihydrokinolinyyli, 2-okso-1,2,3,4-tetrahydrokinolinyyli, 2-tiokso-1,2,3,4-tetrahydrokinolinyyli tai 3-okso-2,3-dihydro-4H-1,4-bentsoksatsinyyli, jossa voi valinnaisesti olla korkeintaan kolme substituenttia, jotka on va-

30

35

littu kaikista tässä edellä Ar^1 :lle määritellyistä substi-
tuenteista, lukuunottamatta oksoa tai tioksoa; ja A^1 :llä,
 X^1 :llä, Ar^2 :lla, R^1 :llä, R^2 :lla ja R^3 :lla on jokin tässä
edellä määritellyistä merkityksistä;

5 (k) Ar^1 on 2-oksoindolin-5-yyli, 2,3-dioksoindolin-
5-yyli, 2-okso-2,3-dihydrobentsimidatsol-5-yyli, 2-okso-
2,3-dihydrobentsoksatsol-5-yyli, 2-okso-2,3-dihydrobentso-
tiatsol-5-yyli, 2-okso-1,2-dihydrokinolin-3-yyli, 2-okso-
1,2-dihydrokinolin-6-yyli, 2-okso-1,2-dihydrokinolin-7-
10 yyli, 3-okso-2,3-dihydro-4H-1,4-bentsoksatsin-7-yyli tai
3-okso-2,3-dihydro-4H-1,4-bentsotiatsol-7-yyli, jossa voi
valinnaisesti olla korkeintaan kolme substituenttia, jotka
on valittu kaikista tässä edellä Ar^1 :lle määritellyistä
substituenteista, lukuunottamatta oksoa tai tioksoa;
15 ja A^1 :llä, X^1 :llä, Ar^2 :lla, R^1 :llä, R^2 :lla ja R^3 :lla on jokin
tässä edellä määritellyistä merkityksistä;

 (l) A^1 on suora sidos X^1 :een, ja X^1 on oksi, tio,
sulfinyyli tai sulfonyyli, ja Ar^1 :llä, Ar^2 :lla, R^1 :llä,
 R^2 :lla ja R^3 :lla on jokin tässä edellä määritellyistä mer-
20 kityksistä;

 (m) A^1 on metyleeni ja X^1 on oksi, tio, sulfinyyli
tai sulfonyyli; ja Ar^1 :llä, Ar^2 :lla, R^1 :llä, R^2 :lla ja
 R^3 :lla on jokin tässä edellä määritellyistä merkityksistä;

 (n) Ar^2 on furyleeni tai 2,5-furyleeni tai 2,4- tai
25 2,5-tienyleeni, jossa voi valinnaisesti olla substituent-
ti, joka on valittu metyylistä, fluorista, kloorista ja
metoksista; ja Ar^1 :llä, A^1 :llä, X^1 :llä, R^1 :llä, R^2 :lla ja
 R^3 :lla on jokin tässä edellä määritellyistä merkityksistä;

 (o) Ar^2 on 2,4- tai 2,5-furyleeni tai 2,4- tai 2,5-
30 tienyleeni, jossa voi valinnaisesti olla substituentti,
joka on valittu metyylistä, fluorista, kloorista, bromista
ja metoksista; ja Ar^1 :llä, A^1 :llä, X^1 :llä, R^1 :llä, R^2 :lla ja
 R^3 :lla on jokin tässä edellä määritellyistä tarkoituksista;

(p) R^1 on metyyli, etyyli, allyyli tai 2-propynyli; ja Ar^1 :llä, A^1 :llä, X^1 :llä, Ar^2 :lla, R^2 :lla ja R^3 :lla on jokin tässä edellä määritellyistä merkityksistä;

(q) R^2 ja R^3 muodostavat yhdessä ryhmän, jonka
 5 kaava on $-A^2-X^2-A^3-$, joka yhdessä sen hiiliatomin kanssa, johon A^2 ja A^3 kiinnittyvät, määrittää renkaan, jossa on 5 - 7 rengasatomia, ja jossa A^2 ja A^3 , jotka voivat olla samoja tai erilaisia, ovat kumpikin metyleeni, etyleeni tai trimetyleni, ja X^2 on oksi, ja renkaassa voi olla yksi
 10 tai kaksi substituenttia, jotka on valittu seuraavista: hydroksi, metyyli, etyyli, propyyli, metoksi ja etoksi; ja Ar^1 :llä, A^1 :llä, X^1 :llä, Ar^2 :lla ja R^1 :llä on jokin tässä edellä määritellyistä merkityksistä; tai

(r) R^1 ja R^2 muodostavat yhdessä ryhmän, jonka
 15 kaava on $-A^2-X^2-A^3-$, joka yhdessä sen happiatomin kanssa, johon A^2 kiinnittyy ja sen hiiliatomin kanssa, johon A^3 kiinnittyy, määrittää renkaan, jossa on 5 - 7 rengasatomia, ja jossa A^2 ja A^3 , jotka voivat olla samoja tai erilaisia, ovat kumpikin metyleeni tai etyleeni, ja X^2 on oksi, ja renkaassa voi olla yksi, kaksi tai kolme substituenttia, jotka on valittu seuraavista: metyyli, etyyli ja propyyli, ja R^3 on metyyli tai etyyli; ja Ar^1 :llä, A^1 :llä, X^1 :llä ja Ar^2 :lla on jokin tässä edellä määritellyistä merkityksistä;

25 tai niiden farmaseuttisesti hyväksyttävä suola.

Keksinnön edullinen yhdiste käsittää kaavan I mukaisen heterosykleenijohdannaisen, jossa

Ar^1 on fenyyli tai naft-2-yyli, jossa voi valinnaisesti olla yksi tai kaksi substituenttia, jotka on valittu seuraavista: fluori, kloori, metyyli, etyyli, isopropyyli, tert-butyyli, metoksi, trifluorimetyyli, 2-syanoprop-2-yyli, fenyyli ja bentsoyyli, ja mainituissa fenyyli- ja bentsoyylisubstituenteissa voi olla valinnaisesti substituentti, joka on valittu kloorista, metyylistä ja
 30 metoksista;

A^1 on suora sidos X^1 :een tai se on metyleeni;

X^1 on oksi, tio, sulfinyyli tai sulfonyyli;

Ar^2 on 2,4-tai 2,5-furyleeni tai 2,4- tai 2,5-tienyleeni;

5 R^1 on metyyli, etyyli, allyyli tai 2-propynyli; ja

R^2 ja R^3 muodostavat yhdessä ryhmän, jonka kaava on $-A^2-X^2-A^3-$, joka yhdessä sen hiiliatomin kanssa, johon A^2 ja A^3 kiinnittyvät, määrittää renkaan, jossa on 5 - 7 rengasatomia, ja jossa A^2 on etyleeni, A^3 on metyleeni tai etyleeni, X^2 on oksi, ja renkaassa voi olla yksi tai kaksi substituenttia, jotka on valittu metyylistä tai etyylistä;

10 tai R^1 ja R^2 muodostavat yhdessä ryhmän, jonka kaava on $-A^2-X^2-A^3-$, joka yhdessä sen happiatomin kanssa, johon A^2 kiinnittyy, ja sen hiiliatomin kanssa, johon A^3 kiinnittyy, määrittää renkaan, jossa on 5 - 7 rengasatomia, ja jossa A^2 on metyleeni, A^3 on metyleeni ja X^2 on oksi, ja renkaassa voi olla yksi, kaksi tai kolme substituenttia, jotka on valittu metyylistä ja etyylistä, ja R^3 on metyyli tai etyyli;

20 tai sen farmaseuttisesti hyväksyttävän suolan.

Edelleen edullinen keksinnön yhdiste käsittää kaavan I mukaisen heterosykleenijohdannaisen, jossa

25 Ar^1 on 2-oksoindolin-5-yyli, 2,3-dioksoindolin-5-yyli, 2-okso-2,3-dihydrobentsimidatsol-5-yyli, 2-okso-2,3-dihydrobentsoksatsol-5-yyli, 2-okso-2,3-dihydrobentsotiat-sol-5-yyli, 2-okso-1,2-dihydrokinolin-3-yyli, 2-okso-1,2-dihydrokinolin-6-yyli, 2-okso-1,2-dihydrokinolin-7-yyli, 3-okso-2,3-dihydro-4H-1,4-bentsoksatsin-7-yyli tai 3-okso-2,3-dihydro-4H-1,4-bentsotiatsol-7-yyli, jossa voi valinnaisesti olla yksi, kaksi tai kolme substituenttia, jotka on valittu seuraavista: fluori, kloori, metyyli, etyyli, 2-fluorietyyli, fenyyli ja bentsyyli;

30

A^1 on suora sidos X^1 :een, tai se on metyleeni;

X^1 on oksi, tio, sulfinyyli tai sulfonyyli;

Ar^2 on 2,4- tai 2,5-furyleeni tai 2,4- tai 2,5-tienyleeni;

R^1 on metyyli, etyyli, allyyli tai 2-propynyli; ja

R^2 ja R^3 muodostavat yhdessä ryhmän, jonka kaava on
5 $-A^2-X^2-A^3-$, joka yhdessä sen hiiliatomin kanssa, johon A^2 ja A^3 kiinnittyvät, määrittää renkaan, jossa on 5 - 7 rengasatomia, ja jossa A^2 on etyleeni, A^3 on metyleeni tai etyleeni ja X^2 on oksi, ja renkaassa voi olla yksi tai kaksi substituenttia, jotka on valittu metyylistä ja etyylistä;

10 tai R^1 ja R^2 muodostavat yhdessä ryhmän, jonka kaava on $-A^2-X^2-A^3-$, joka yhdessä sen happiatomin kanssa, johon A^2 kiinnittyy, ja sen hiiliatomin kanssa, johon A^3 kiinnittyy, määrittää renkaan, jossa on 5 - 7 rengasatomia, ja jossa A^2 on metyleeni, A^3 on metyleeni ja X^2 on oksi, ja renkaassa
15 voi olla yksi, kaksi tai kolme substituenttia, jotka on valittu metyylistä ja etyylistä, ja R^3 on metyyli tai etyyli;

tai sen farmaseuttisesti hyväksyttävän suolan.

Edelleen edullinen keksinnön yhdiste käsittää kaavan I mukaisen heterosykleenijohdannaisen, jossa
20

Ar^1 on fenyyli, jossa voi valinnaisesti olla substituentti, joka on valittu seuraavista: fluori, kloori, metyyli, tert-butyyli, fenyyli ja bentsoyyli, ja jossa mainituissa fenyyli- tai bentsoyylisubstituenteissa voi valinnaisesti olla kloorisubstituentti, tai Ar^1 on naft-2-yyli, jossa voi valinnaisesti olla substituentti, joka on valittu fluorista, kloorista ja metyylistä;

A^1 on suora sidos X^1 :een, tai se on metyleeni;

X^1 on oksi, tio, sulfinyyli tai sulfonyyli;

30 Ar^2 on 2,5-furyleeni tai 2,5-tienyleeni;

R^1 on metyyli, etyyli tai allyyli; ja

R^2 ja R^3 muodostavat yhdessä ryhmän, jonka kaava on
35 $-A^2-X^2-A^3-$, joka yhdessä sen hiiliatomin kanssa, johon A^2 ja A^3 kiinnittyvät, määrittää renkaan, jossa on 5 - 6 rengasatomia, ja jossa A^2 on etyleeni, A^3 on metyleeni tai

etyleeni ja X^2 on oksi, ja renkaassa voi olla substituentti, joka on valittu metyylistä ja etyylistä;

tai sen farmaseuttisesti hyväksyttävän suolan.

Edelleen edullinen keksinnön mukainen yhdiste käsittää kaavan I mukaisen heterosykleenijohdannaisen, jossa
 5 Ar^1 on fenyyli, jossa voi valinnaisesti olla substituentti, joka on valittu seuraavista: fluori, kloori, metyyli, tert-butyyli, fenyyli, bentsoyyli, bentsyyli ja α,α -difluoribentsyyli ja jossa mainituissa fenyyli- ja
 10 bentsoyyli-, bentsyyli- tai α,α -difluoribentsyyli-substitueissa voi valinnaisesti olla fluori- tai kloorisubstituentti, tai Ar^2 on naft-2-yyli, jossa voi valinnaisesti olla substituentti, joka on valittu fluorista, kloorista ja metyylistä;

15 A^1 on suora sidos X^1 :een, tai se on metyleeni;

X^1 on oksi, tio, sulfinyyli tai sulfonyyli;

Ar^2 on 2,5-furyleenin tai 2,5-tienyleenin;

R^1 on metyyli, etyyli tai allyyli; ja

R^2 ja R^3 muodostavat yhdessä ryhmän, jonka kaava on
 20 $-A^2-X^2-A^3-$, joka yhdessä sen hiiliatomin kanssa, johon A^2 ja A^3 kiinnittyvät, määrittää renkaan, jossa on 5 - 6 rengasatomia, ja jossa A^2 on etyleeni, A^3 on metyleeni tai etyleeni ja X^2 on oksi, ja renkaassa voi olla substituentti, joka on valittu metyylistä ja etyylistä;

25 tai sen farmaseuttisesti hyväksyttävän suolan.

Edelleen edullinen keksinnön yhdiste käsittää kaavan I mukaisen heterosykleenijohdannaisen, jossa

Ar^1 on fenyyli, jossa voi valinnaisesti olla substituentti, joka on valittu seuraavista: fluori, kloori, metyyli, tert-butyyli, fenyyli, bentsoyyli, bentsyyli, α,α -difluoribentsyyli tai α -hydroksibentsyyli, ja jossa viidessä viimeksi mainitussa substituentissa voi valinnaisesti olla korkeintaan viisi substituenttia, jotka on valittu kloorista ja trifluorimetyylistä, tai Ar^2 on naft-2-yyli,

jossa voi valinnaisesti olla substituentti, joka on valittu fluorista, kloorista ja metyylistä;

A^1 on suora sidos X^1 :een, tai se on metyleeni;

X^1 on oksi, tio, sulfinyyli tai sulfonyyli;

5 Ar^2 on 2,5-furyleeni tai 2,5-tienyleeni;

R^1 on metyyli, etyyli tai allyyli; ja

R^2 ja R^3 muodostavat yhdessä ryhmän, jonka kaava on $-A^2-X^2-A^3-$, joka yhdessä sen hiiliatomin kanssa, johon A^2 ja A^3 kiinnittyvät, määrittää renkaan, jossa on 5 - 6 atomia, ja jossa A^2 on etyleeni, A^3 on metyleeni tai etyleeni
10 ja X^2 on oksi, ja renkaassa voi olla substituentti, joka on valittu metyylistä ja etyylistä;

tai sen farmaseuttisesti hyväksyttävän suolan.

Edelleen edullinen keksinnön yhdiste käsittää kaavan I mukaisen heterosykleenijohdannaisen, jossa
15

Ar^1 on 1,3,3-trimetyyli-2-oksoindolin-5-yyli, 1,3-dimetyyli-2-okso-2,3-dihydrobentsimidatsol-5-yyli, 3-metyyli-2-okso-2,3-dihydrobentsotiatsol-6-yyli, 1-metyyli-2-okso-1,2-dihydrokinolin-6-yyli, 1-etyyli-2-okso-1,2-dihydrokinolin-6-yyli, 4-metyyli-3-okso-2,3-dihydro-4H-1,4-bentsoksatsin-7-yyli tai 2,2,4-trimetyyli-3-okso-2,3-dihydro-4H-1,4-bentsoksatsin-7-yyli;
20

A^1 on suora sidos X^1 :een, tai se on metyleeni;

X^1 on oksi, tio, sulfinyyli tai sulfonyyli;

25 Ar^2 on 2,5-furyleeni tai 2,5-tienyleeni;

R^1 on metyyli, etyyli tai allyyli; ja

R^2 ja R^3 muodostavat yhdessä ryhmän, jonka kaava on $-A^2-X^2-A^3-$, joka yhdessä sen hiiliatomin kanssa, johon A^2 ja A^3 kiinnittyvät, määrittää renkaan, jossa on 5 tai 6 rengasatomia, ja jossa A^2 on etyleeni, A^3 on metyleeni tai etyleeni, ja X^2 on oksi, ja renkaassa voi olla substituentti, joka on valittu metyylistä ja etyylistä;
30

tai sen farmaseuttisesti hyväksyttävän suolan.

Edelleen edullinen keksinnön yhdiste käsittää kaavan I mukaisen heterosykleenijohdannaisen, jossa Ar^1 on 1-
35

- metyyli-2-okso-1,2-dihydrokinolin-6-yyli, 1-etyyli-2-okso-1,2-dihydrokinolin-6-yyli, 1-metyyli-2-okso-1,2,3,4-tetrahydrokinolin-6-yyli, 1-etyyli-2-okso-1,2,3,4-tetrahydrokinolin-6-yyli tai vastaavat 2-tioksojohdannaiset, tai Ar^1 on
- 5 4-metyyli-3-okso--2,3-dihydro-4H-1,4-bentsoksatsin-7-yyli;
 A^1 on suora sidos X^1 :een;
 X^1 on oksi, tio, sulfinyyli tai sulfonyyli;
 Ar^2 on 2,5-tienyyli;
 R^1 on metyyli, etyyli tai allyyli; ja
- 10 R^2 ja R^3 muodostavat yhdessä ryhmän, jonka kaava on $-A^2-X^2-A^3-$, joka yhdessä sen hiiliatomin kanssa, johon A^2 ja A^3 kiinnittyvät, määrittää renkaan, jossa on 5 tai 6 rengasatomia, ja jossa A^2 on etyleeni, A^3 on metyleeni tai etyleeni ja X^2 on oksi, ja renkaassa voi olla substituentti, joka on valittu metyylistä ja etyylistä;
- 15 tai sen farmaseuttisesti hyväksyttävän suolan.
 Erityisesti edullinen keksinnön yhdiste käsittää kaavan I mukaisen heterosykleenijohdannaisen, jossa Ar^1 on 4-tert-butyyylifenyyli tai naft-2-yyli;
- 20 A^1 on suora sidos X^1 :een;
 X^1 on tio;
 Ar^2 on 2,5-tienyleeni;
 R^1 on metyyli; ja
- R^2 ja R^3 muodostavat yhdessä ryhmän, jonka kaava on
- 25 $-A^2-X^2-A^3-$, joka yhdessä sen hiiliatomin kanssa, johon A^2 ja A^3 kiinnittyvät, määrittää renkaan, jossa on 5 tai 6 rengasatomia, ja jossa A^2 on etyleeni, A^3 on metyleeni tai etyleeni ja X^2 on oksi, ja renkaassa voi olla metyyli-substituentti alfa-asemassa X^2 :een nähden;
- 30 tai sen farmaseuttisesti hyväksyttävän suolan.
 Erityisesti edullinen keksinnön yhdiste käsittää kaavan I mukaisen heterosykleenijohdannaisen, jossa Ar^1 on 1-metyyli-2-okso-1,2-dihydrokinolin-6-yyli, 1-metyyli-2-tiokso-1,2-dihydrokinolin-6-yyli, 1-metyyli-2-okso-1,2,3,4-tetrahydrokinolin-6-yyli, 1-metyyli-2-tiokso-
- 35

1,2,3,4-tetrahydrokinolin-6-yyli tai 4-metyyli-3-okso-2,3-dihydro-4H-1,4-bentsoksatsin-7-yyli;

A^1 on suora sidos X^1 :een;

X^1 on tio;

5 Ar^2 on 2,5-tienyleeni;

R^1 on metyyli; ja

R^2 ja R^3 muodostavat yhdessä ryhmän, jonka kaava on $-A^2-X^2-A^3-$, joka yhdessä sen hiiliatomin kanssa, johon A^2 ja A^3 kiinnittyvät, määrittää renkaan, jossa on 6 rengasatomia, ja jossa A^2 on etyleeni, A^3 on etyleeni ja X^2 on oksi, ja renkaassa voi olla metyyli substituentti alfa-asemassa X^2 :een nähden;

tai sen farmaseuttisesti hyväksyttävän suolan.

15 Erittäin erityisen edullinen keksinnön yhdiste on seuraava kaavan I mukainen heterosykleenijohdannainen tai sen farmaseuttisesti hyväksyttävä suola:

4-[5-(4-tert-butyyli fenyyli tio) tien-2-yyli]-4-metoksitetrahydro-pyraani.

20 Edelleen erityinen erityisen edullinen keksinnön yhdiste on mikä tahansa seuraavista kaavan I mukaisista heterosykleenijohdannaisista tai niiden farmaseuttisesti hyväksyttävistä suoloista:

4-metoksi-4-[5-(1-metyyli-2-okso-1,2,3,4-tetrahydrokinolin-6-yyli tio) tien-2-yyli] tetrahydro-pyraani,

25 4-metoksi-4-[5-(1-metyyli-2-okso-1,2-dihydrokinolin-6-yyli tio) tien-2-yyli] tetrahydro-pyraani,

4-metoksi-4-[5-(1-metyyli-2-tiokso-1,2,3,4-tetrahydrokinolin-6-yyli tio) tien-2-yyli] tetrahydro-pyraani,

30 4-metoksi-4-[5-(4-metyyli-3-okso-2,3-dihydro-4H-1,4-bentsoksatsin-7-yyli tio) tien-2-yyli] tetrahydro-pyraani,

(2S,4R)-4-metoksi-2-metyyli-4-[5-(1-metyyli-2-tiokso-1,2,3,4-tetrahydrokinolin-6-yyli tio) tien-2-yyli]-tetrahydro-pyraani.

Edelleen erityinen erityisen edullinen keksinnön yhdiste on seuraava kaavan I mukainen heterosykleenijohdannainen tai sen farmaseuttisesti hyväksyttävä suola;
 4-[5-(4-alfa-hydroksibentsyyli)fenyyllitio)tien-2-yyli]-4-
 5 metoksitetrahydropyraani.

Keksinnön mukaista yhdistettä, joka käsittää kaavan I mukaisen heterosykleenijohdannaisen, tai sen farmaseuttisesti hyväksyttävää suolaa voidaan valmistaa kaikilla tunnetuilla menetelmillä, joita voidaan käyttää valmistettaessa rakenteellisesti vastaavia yhdisteitä. Tällaisia menetelmiä saadaan keksinnön lisänäkökohtana ja niitä valaistaan seuraavilla esimerkeillä, joissa, ellei toisin ole mainittu, Ar^1 :llä, A^1 :llä, X^1 :llä, Ar^2 :lla, R^1 :llä, R^2 :lla ja R^3 :lla on jokin tässä edellä määritellyistä merkityksistä.
 10
 15

(a) Paritusreaktio, edullisesti sopivan emäksen läsnä ollessa, jossa reaktiossa kaavan $Ar^1-A^1-X^1-H$ mukainen yhdiste liitetään kaavan II mukaisen yhdisteen kanssa, jossa kaavassa Z on korvattavissa oleva ryhmä; edellyttäen, että kun Ar^1 :ssä, R^2 :ssa tai R^3 :ssa on amino-, alkyyliamino- tai hydroksiryhmä, mikä tahansa amino-, alkyyliamino- tai hydroksiryhmä voidaan suojata tunnetulla suojar ryhmällä, tai vaihtoehtoisesti yhtäkään tällaista ryhmää ei tarvitse suojata, minkä jälkeen kaikki ei-toivotut suojarahyhmät Ar^1 :ssä, R^2 :ssa tai R^3 :ssa poistetaan tunnetuilla tavoilla.
 20
 25

Sopiva korvattavissa oleva ryhmä Z on esimerkiksi halogeeni- tai sulfonyylioksiryhmä, esimerkiksi fluori, kloori, bromi, jodi, metaanisulfonyylioksi- tai tolueeni-p-sulfonyylioksiryhmä.
 30

Paritusreaktioon sopiva emäs on esimerkiksi alkali-metalli- tai maa-alkalimetallikarbonaatti, -(1-4C)-alkoksidi, -hydroksidi tai -hydridi, esimerkiksi natriumkarbonaatti, kaliumkarbonaatti, natriumetoksidi, natrium-butoksidi, natriumhydroksidi, kaliumhydroksidi, natrium-
 35

hydridi tai kaliumhydridi; tai metallo-orgaaninen emäs, kuten (1-4C)-alkyyli-litium, esimerkiksi n-butyyli-litium. Paritusreaktio suoritetaan tarkoituksenmukaisesti sopivassa inertissä liuottimessa tai laimentimessa, esimerkiksi

5 N,N-dimetyyliformamidissa, N,N-dimetyyliasetamidissa, N-metyylipyrrolidin-2-onissa, dimetyylisulfoksidissa, asetonissa, 1,2-dimetoksietaanissa tai tetrahydrofuraanissa, ja lämpötilassa, joka on esimerkiksi 10 - 150 °C, tarkoituksenmukaisesti 100 °C tai lähellä sitä.

10 Reaktio voidaan tarkoituksenmukaisesti suorittaa sopivan katalyytin, esimerkiksi metallikatalyytin, esimerkiksi palladium(0):n tai kupari(I):n, kuten tetrakis(trifenyylifosfiini)palladiumin, kupari(1)kloridin tai kupari(1)bromidin läsnä ollessa.

15 Sopiva suojaryhmä amino- tai alkyyliaminoryhmälle on esimerkiksi asyyliiryhmä, esimerkiksi (2-4C)-alkanoyyli-ryhmä (erityisesti asetyyli), (1-4C)-alkoksikarbonyyli-ryhmä (erityisesti metoksikarbonyyli, etoksikarbonyyli tai tert-butoksikarbonyyli), aryylietoksikarbonyyli-ryhmä

20 (erityisesti bentsoyloksikarbonyyli) tai aroyyli-ryhmä (erityisesti bentsoyyli). Suojauksen poisto-olosuhteet edellä oleville suojaryhmille vaihtelevat ilman muuta valitun suojaryhmän mukaan. Siten esimerkiksi asyyliiryhmä, kuten alkanoyyli- tai alkoksikarbonyyli- tai aroyyli-ryhmä

25 voidaan poistaa esimerkiksi hydrolyysillä sopivan emäksen, kuten alkalimetallihydroksidin, esimerkiksi litium- tai natriumhydroksidin kanssa. Vaihtoehtoisesti asyyliiryhmä, kuten tert-butoksikarbonyyli-ryhmä voidaan poistaa esimerkiksi käsittelemällä sitä sopivalla hapolla, kuten kloori-

30 vety-, rikki- tai fosforihapolla tai trifluorietikkahapolla, ja aryylietoksikarbonyyli-ryhmä, kuten bentsoyloksikarbonyyli-ryhmä voidaan poistaa esimerkiksi hydraamalla katalyytin, kuten palladioidun hiilen läsnä ollessa.

Sopiva suojaryhmä hydroksiryhmälle on esimerkiksi

35 asyyliiryhmä, esimerkiksi (2-4C)-alkanoyyli-ryhmä (erityise-

sti asetyyli), aroyyliryhmä (erityisesti bentsoyyli) tai
 aryyylimetyyliryhmä (erityisesti bentsyyli). Suojauksen
 poisto-olosuhteet edellä oleville ryhmille vaihtelevat
 ilman muuta valitun suojaryhmän mukaan. Siten esimerkiksi
 5 asyyyliryhmä, kuten alkanoyyli- tai aroyyliryhmä voidaan
 poistaa esimerkiksi hydrolysoimalla sopivan emäksen, kuten
 alkalimetallihydroksidin, esimerkiksi litium- tai natrium-
 hydroksidin kanssa. Vaihtoehtoisesti aryyylimetyyliryhmä,
 kuten bentsyyyliryhmä voidaan poistaa esimerkiksi hydraa-
 10 malla katalyytin, kuten palladioidun hiilen läsnä ollessa.
 Kaavan $-R^1-A^1-X^1-H$ ja kaavan II mukaiset lähtöaineet
 voidaan saada orgaanisen kemian standardimenetelmillä.
 Siten esimerkiksi haluttaessa kaavan Ar^1-SH mukainen lähtö-
 aine, se voidaan saada esimerkiksi saattamalla tässä edel-
 15 lä määritetyn kaavan Ar^1-H mukainen heterosykleenijohdan-
 nainen reagoimaan halogeenisulfonyloivan aineen, esimer-
 kiksi kloorisulfonihapon kanssa sopivassa liuottimessa tai
 laimentimessa, esimerkiksi dikloorimetaanissa tai pyridii-
 nissä, sekä lämpötilassa, joka on esimerkiksi 40 - 150 °C,
 20 tarkoituksenmukaisesti 100 °C tai lähellä sitä. Näin muo-
 dostunut esimerkiksi kaavan Ar^1-SO_2-Cl mukainen välituote
 voidaan pelkistää kaavan Ar^1-SH mukaiseksi yhdisteeksi tun-
 netulla pelkistävällä aineella, esimerkiksi sopivalla pel-
 kistävällä metallisuolalla, kuten metallihalogenidilla,
 25 esimerkiksi tina(2)halogenidilla, tarkoituksenmukaisesti
 tina(2)kloridilla, sopivassa liuottimessa tai laimentimes-
 sa, kuten (2-4C)-alkaanihapossa, esimerkiksi etikkahapos-
 sa, ja lämpötilassa, joka on esimerkiksi 40 - 150 °C, tar-
 koituksenmukaisesti 80 - 100 °C. Vaihtoehtoisesti pelkis-
 30 tävä aine voi olla sopiva pelkistävä metalli, kuten sinkki
 tai rauta, vahvan hapon, kuten kloorivety-, rikki- tai
 fosforihapon läsnä ollessa, ja lämpötilassa, joka on esi-
 merkiksi 10 - 150 °C, tarkoituksenmukaisesti 100 °C tai
 lähellä sitä. Vaihtoehtoisesti pelkistävä aine voi olla
 35 tri-(1-4C)-alkyyilisilyylihalogenidi, tarkoituksenmukaises-

ti trimetyylisilyylijodidi, joka on sopivassa liuottimessa tai laimentimessa, kuten metyleenikloridissa, ja lämpötilassa, joka on ympäristön lämpötila tai lähellä sitä.

5 Kaavan II mukaisia välituotteita, joissa Z, Ar^2 , R^1 , R^2 ja R^3 ovat kuten edellä määritettiin, voidaan tarkoituksenmukaisesti saada kaavan $\text{Z-Ar}^2\text{-Y}$ mukaisten yhdisteiden avulla, jossa kaavassa Z ja Ar^2 ovat kuten edellä määritettiin ja Y on esimerkiksi halogeeni, formyyl-, alkano-
 10 yyli-, nitriili- tai alkoksikarbonyyliryhmä, kuten reaktionkulkukaaviossa I käy esille (esitetään tässä edempänä).

Tulee myös huomata, että kaavan II mukainen väli-
 tuote voidaan saada tarkoituksenmukaisesti edellä määritellyn kaavan $\text{Z-Ar}^2\text{-Y}$ mukaisesta yhdisteestä, kääntämällä
 15 ryhmien R^2 ja R^3 liitântä päinvastaiseksi, mikä esitetään reaktionkulkukaaviossa I.

(b) Paritusreaktio, jossa kaavan $\text{Ar}^1\text{-A}^1\text{-X}^1\text{-Z}$ mukainen yhdiste, jossa Z on tässä edellä määritelty korvattavissa oleva ryhmä, tai vaihtoehtoisesti, kun X^1 on tio-
 20 ryhmä, Z voi olla kaavan $\text{Ar}^1\text{-A}^1\text{-X}^1\text{-}$ mukainen ryhmä, liitetään kaavan III mukaisen metallo-orgaanisen reagenssin kanssa, jossa kaavassa M on alkalimetalli- tai maa-alkalimetalli, kuten litium tai kalsium, tai M kuvaa tunnetun Grignardin reagenssin magnesiumhalogenidiosaa; edellyttäen, että, kun Ar^1 :ssä, R^2 :ssa tai R^3 :ssa on amino-,
 25 alkyyliamino- tai hydroksiryhmä, mikä tahansa amino-, alkyyliamino- tai hydroksiryhmä voidaan suojata tunnetulla tässä edellä määritellyllä suojaryhmällä, tai vaihtoehtoisesti yhtäkään tällaista ryhmää ei tarvitse suojata, minkä
 30 jälkeen kaikki ei-toivotut Ar^1 :ssä, R^2 :ssa tai R^3 :ssa olevat suojaryhmät poistetaan tunnetuilla tavoilla.

Paritusreaktio suoritetaan tarkoituksenmukaisesti sopivassa tässä edellä määritellyssä inertissä liuottimessa ja lämpötilassa, joka on esimerkiksi $-80 - +50\text{ }^\circ\text{C}$, tarkoituksenmukaisesti $-80\text{ }^\circ\text{C}$ - ympäristön lämpötila.
 35

Kaavan $Ar^1-A^1-X^1-Z$ ja kaavan III mukaisten lähtöaineiden valmistus kuvataan mukana olevissa ei-rajoittavissa esimerkeissä, jotka esitetään ainoastaan keksinnön valaisemistarkoituksessa. Vaihtoehtoisesti tällaisia lähtöaineita voidaan saada orgaanisen kemian standardimenetelmillä.

(c) Paritusreaktio, edullisesti sopivan tässä edellä määritetyn emäksen läsnä ollessa, jossa reaktiossa kaavan IV mukainen yhdiste liitetään kaavan Ar^1-A^1-Z - mukaisen yhdisteen kanssa, jossa kaavassa Z on tässä edellä määritetty korvattavissa oleva ryhmä; edellyttäen, että kun Ar^1 :ssä, R^2 :ssa tai R^3 :ssa on amino-, alkyylimino- tai hydroksiryhmä, kukin tällainen amino-, alkyylimino- tai hydroksiryhmä voidaan suojata tunnetulla tässä edellä määritellyllä suojarahmällä, tai vaihtoehtoisesti yhtäkään tällaista ryhmää ei tarvitse suojata, minkä jälkeen kaikki ei-toivotut Ar^1 :ssä, R^2 :ssa tai R^3 :ssa olevat ei-toivotut suojarahmat poistetaan tunnetuilla tavoilla.

Paritusreaktio suoritetaan tarkoituksenmukaisesti sopivassa tässä edellä määritellyssä inertissä liuottimeissa ja lämpötilassa, joka on esimerkiksi 10 - 150 °C, tarkoituksenmukaisesti 100 °C tai lähellä sitä. Reaktio suoritetaan tarkoituksenmukaisesti sopivan tässä edellä määritellyn katalyytin läsnä ollessa.

Kaavan Ar^1-A^1-Z ja kaavan IV mukaiset lähtöaineet voidaan saada orgaanisen kemian standardimenetelmillä. Kaavan IV mukaisia lähtöaineita voidaan saada vastaavilla menetelmillä kuin mitä on kuvattu reaktionkulkukaaviossa II (joka esitetään tässä edempänä) tai niiden muunnelmilla, jotka ovat orgaanisen kemian kemistien tuntemia menetelmiä.

Sopiva suojarahma R^4 , jota käytetään reaktionkulkukaaviossa II, on mikä tahansa monista kemiassa tunnetuista ryhmistä ja se käsittää kaikki tässä edellä määritellyt sopivat suojarahmat. Esimerkkejä tällaisista ryhmistä an-

netaan reaktionkulkukaaviossa II. Olosuhteita tällaisten suojaryhmien liittämiseksi ja poistamiseksi kuvataan orgaanisen kemian standardioppikirjoissa, esimerkiksi teoksessa "Protective Groups in Organic Synthesis", T. W. Green (J. Wiley and Sons, 1991).

(d) Alkylointi, edullisesti sopivan tässä edellä määritetyn emäksen läsnä ollessa, jossa kaavan V mukainen yhdiste alkyloidaan kaavan R^1-Z mukaisen yhdisteen kanssa, jossa kaavassa R^1 :llä ja Z :lla on tässä edellä määritetyt merkitykset; edellyttäen, että kun Ar^1 :ssä, X^1 :ssä, R^2 :ssa tai R^3 :ssa on amino-, imino-, alkyylimino- tai hydroksiryhmä, kukin amino-, imino-, alkyylimino- tai hydroksiryhmä voidaan suojata tunnetulla suojaryhmällä, tai vaihtoehtoisesti yhtäkään tällaista ryhmää ei tarvitse suojata, minkä jälkeen kaikki Ar^1 :ssä, X^1 :ssä, R^2 :ssa tai R^3 :ssa olevat ei-toivotut suojaryhmät poistetaan tunnetuilla tavoilla.

Sopiva suojaryhmä iminoryhmälle on esimerkiksi mikä tahansa tässä edellä amino- tai alkyyliminoryhmälle määritetty suojaryhmä.

Kaavan V mukainen tertiaarinen alkoholilähtöaine voidaan saada orgaanisen kemian standardimenetelmillä. Tällaisten lähtöaineiden valmistus kuvataan mukana olevissa ei-rajoittavissa esimerkeissä, jotka annetaan ainoastaan valaisemaan keksintöä. Tarkoituksenmukaisesti ja kuten reaktionkulkukaaviossa III (joka esitetään tässä edempänä) on kuvattu, kaavan $Ar^1-A^1-X^1-Ar^2-Y$ mukaisia väli tuotteita, joissa Ar^1 :llä, A^1 :llä, X^1 :llä ja Ar^2 :lla on tässä edellä määritellyt merkitykset ja Y on esimerkiksi halogeeni-, formyyl-, alkanoyyli-, nitriili- tai alkoksikarbonyyliryhmä, voidaan käyttää valmistettaessa kaavan V mukaista tertiaarista alkoholilähtöainetta.

(e) Sellaisten kaavan I mukaisten yhdisteiden valmistamiseksi, joissa R^1 ja R^2 muodostavat yhdessä ryhmän, jonka kaava on $-A^2-X^2-A^3-$, joka yhdessä sen happiatomin

kanssa, johon A^2 kiinnittyy, määrittää renkaan, jossa on
 5 - 7 rengasatomia ja jossa A^2 :lla, X^2 :lla ja A^3 :lla on
 tässä edellä määritellyt merkitykset, ja jossa R^3 :lla on
 tässä edellä määritelty merkitys; syklisoidaan kaavan VI
 5 mukainen yhdiste sen jälkeen, kun se on saatettu reagoi-
 maan sopivan aldehydin tai ketonin tai sen hemiasetaalin
 tai asetaalin kanssa, tai kaavan $Z-A^2-Z$ mukaisen yhdisteen
 kanssa, jossa kaavassa Z :lla on tässä edellä määritetty
 merkitys; edellyttäen, että kun Ar^1 :ssä tai X^1 :ssä on
 10 amino-, imino-, alkyylimino- tai hydroksiryhmä, kukin
 tällainen amino-, imino-, alkyylimino- tai hydroksiryhmä
 suojataan tunnetulla suojaryhmällä, minkä jälkeen mikä
 tahansa Ar^1 :ssä tai X^1 :ssä oleva ei-toivottu suojaryhmä
 poistetaan tunnetuilla tavoilla.

15 Kaavan VI mukaisen yhdisteen syklisointi sopivan
 aldehydin tai ketonin tai sen hemiasetaalin tai asetaalin
 kanssa suoritetaan tarkoituksenmukaisesti sopivan hapon
 läsnä ollessa. Sopiva happo syklisointireaktioon on esi-
 merkiksi epäorgaaninen happo, kuten kloorivety-, rikki-
 20 tai fosforihappo, tai esimerkiksi orgaaninen happo, kuten
 p-tolueenisulfonihappo tai trifluorietikkahappo. Syk-
 lisointireaktio suoritetaan tarkoituksenmukaisesti sopi-
 vassa inertissä liuottimessa tai laimentimessa, esimerkiki-
 si 1,2-dimetoksietaanissa tai tetrahydrofuraanissa. Reak-
 25 tio suoritetaan edullisesti käyttäen sopivaa aldehydiä tai
 ketonia tai tällaisen hemiasetaali- tai asetaalijohdan-
 naista sekä reagoivana aineena että laimentimena. Sykli-
 sointi suoritetaan lämpötilassa, joka on esimerkiksi 20 -
 150 °C, tarkoituksenmukaisesti laimentimen tai liuottimen
 30 kiehumispiste tai lähellä sitä.

Kaavan VI mukaisen yhdisteen syklisointi kaavan $Z-A^2-Z$
 mukaisen yhdisteen kanssa suoritetaan
 tarkoituksenmukaisesti sopivan tässä edellä määritellyn
 emäksen läsnä ollessa.

Kaavan VI mukainen tertiaarinen alkoholilähtöaine voidaan saada orgaanisen kemian standardimenetelmillä. Tarkoituksenmukaisesti ja kuten reaktionkulkukaaviossa IV (joka esitetään tässä edempänä) on kuvattu, kaavan $Ar^1-A^1-X^1-Ar^2-Y$ mukaisia välituotteita, jossa kaavassa Ar^1 :llä, A^1 :llä, X^1 :llä, Ar^2 :lla ja Y :llä on tässä edellä määritellyt merkitykset, voidaan käyttää valmistettaessa kaavan VI mukaista tertiaarista alkoholilähtöainetta.

Käytetään sopivaa tässä edellä määritettyä suoja-ryhmää R^4 .

(f) Sellaisten kaavan I mukaisten yhdisteiden valmistamiseksi, joissa X^1 on sulfinyyli- tai sulfonyyliryhmä, jossa R^2 ja R^3 muodostavat yhdessä ryhmän, jonka kaava on $-A^2-X^2-A^3-$ ja X^2 on sulfinyyli- tai sulfonyyliryhmä, tai jossa R^1 ja R^2 muodostavat yhdessä ryhmän, jonka kaava on $-A^2-X^2-A^3-$ ja X^2 on sulfinyyli- tai sulfonyyliryhmä, hape-tetaan kaavan I mukainen yhdiste, jossa X^1 on tioryhmä, jossa R^2 ja R^3 muodostavat yhdessä ryhmän, jonka kaava on $-A^2-X^2-A^3-$ ja X^2 on tioryhmä, tai jossa R^1 ja R^2 muodostavat yhdessä ryhmän, jonka kaava on $-A^2-X^2-A^3-$ ja X^2 tioryhmä.

Sopiva hapettava aine on esimerkiksi mikä tahansa kemiassa tunnettu aine, jota käytetään hapetettaessa tioryhmää sulfinyyli- tai sulfonyyliryhmäksi ja/tai sulfonyyliryhmäksi, esimerkiksi vetyperoksidi, perhappo (kuten 3-klooriperoksi-bentsoe- tai peroksietikkahappo), alkalimetalliperoksisulfaatti (kuten kaliumperoksimonosulfaatti), kromitrioksidi tai kaasumainen happi platinan läsnä ollessa. Hapetus suoritetaan tavallisesti niin lauhkeissa olosuhteissa kuin mahdollista ja siten, että mukana on stökiometrinen määrä hapettavaa ainetta, jolloin vähennetään ylihapettumisen mahdollisuutta sekä muihin funktionaalsiin ryhmiin kohdistuvaa vahinkoa. Yleensä reaktio suoritetaan sopivassa liuottimessa tai laimentimessa, kuten metyleenikloridissa, kloroformissa, asetonissa, tetrahydrofuraanissa tai tert-butyyli-metyyli-etterissä ja lämpötilassa, joka on esimer-

kiksi ympäristön lämpötila tai lähellä sitä, se on 15 - 35 °C. Haluttaessa yhdiste, jossa on sulfinyyli-ryhmä, voidaan myös käyttää heikompaa hapettavaa ainetta, esimerkiksi natrium- tai kaliummetaperjodaattia, tarkoituksenmukaisesti polaarissa liuottimessa, kuten etikkahapossa tai etanolissa. Tulee huomata, että kun halutaan kaavan I mukainen yhdiste, jossa on sulfonyyli-ryhmä, se voidaan saada siten, että hapetetaan vastaava sulfinyyliyhdiste kuin myös vastaava tioyhdiste.

10 (g) Sellaisten kaavan I mukaisten yhdisteiden valmistamiseksi, joissa yhdisteissä Ar^1 :ssä on alkyylisubstituutio tai alkyylisubstituutio vapaa typpi-atomissa, tai joissa Ar^2 :ssä on alkoksisubstituutio, alkyloidaan kaavan I mukainen yhdiste, jossa Ar^1 :ssä on vetätyy- atomi mainitussa vapaassa typpi-atomissa, tai jossa Ar^2 :ssä on hydroksisubstituutio.

Sopiva alkyloiva aine on esimerkiksi mikä tahansa kemiassa tunnettu aine, jota käytetään alkyloitaessa vapaa typpi-atomia tai hydroksi tai alkoksi, esimerkiksi alkyylisubstituutio tai alkyylisubstituutio, esimerkiksi (1-4C)-alkyylisubstituutio, -bromidi tai -jodidi, tai substituutio (1-4C)-alkyylisubstituutio, -bromidi tai -jodidi, sopivan emäksen läsnä ollessa. Alkylointireaktioon sopiva emäs on esimerkiksi alkali- tai maa-alkalimetallikarbonaatti, natriumhydroksidi, kaliumhydroksidi, natriumhydridi tai kaliumhydridi. Alkylointireaktio suoritetaan edullisesti sopivassa inertissä liuottimessa tai laimentimessa, esimerkiksi N,N-dimetyyli-formamidissa, dimetyylisulfoksidissa, asetonissa, 1,2-dimetoksietaanissa tai tetrahydrofuraanissa, sekä lämpötilassa, joka on esimerkiksi 10 - 150 °C, tarkoituksenmukaisesti ympäristön lämpötilassa tai lähellä sitä.

35 (h) Sellaisten kaavan I mukaisten yhdisteiden valmistamiseksi, joissa Ar^1 :ssä on yksi tai useampi tioksisubstituutio, saatetaan kaavan I mukainen heterosykleenijoh-

dannainen, jossa Ar^1 :ssä on yksi tai useampi oksosubstituentti, reagoimaan tiatioivan reagenssin kanssa siten, että kukin oksosubstituentti muutetaan tioksosubstituentiksi; edellyttäen, että kun Ar^1 :ssä, X^1 :ssä, Ar^2 :ssa, R^2 :ssa tai R^3 :ssa on amino-, imino-, alkyylimino- tai hydroksiryhmä, kukin tällainen ryhmä voidaan suojata tunnetulla suojaryhmällä tai vaihtoehtoisesti yhtäkään tällaista ryhmää ei tarvitse suojata, minkä jälkeen kukin ei-toivottu suojaryhmä Ar^1 :ssä, X^1 :ssä, Ar^2 :ssa, R^2 :ssa ja R^3 :ssa poistetaan tunnetuilla tavoilla.

Sopiva tiatioiva reagenssi on esimerkiksi mikä tahansa kemiassa tunnetu aine, jota käytetään muutettaessa oksoryhmää tiokso-ryhmäksi, kuten esimerkiksi 2,4-bis-(4-metoksifenyyli)-1,3-ditia-2,4-difosfetaani-2,4-disulfidi (Lawessonin reagenssi) tai fosfori(3)pentasulfidi. Tiatio-reaktio suoritetaan tavallisesti tarvittavalla stökiometrisellä määrällä tiatioivaa reagenssia, jotta mahdollisuus, että muut funktionaaliset ryhmät vahingoittuisivat, pienenee. Yleensä reaktio suoritetaan sopivassa liuotimessa tai laimentimessa, kuten tolueenissa, ksyleenissä tai tetrahydrofuraanissa, lämpötilassa, joka on esimerkiksi liuottimen tai laimentimen palautusjäähdytyslämpötila tai lähellä sitä, se on 65 - 150 °C.

(i) Sellaisten kaavan I mukaisten yhdisteiden valmistamiseksi, joissa Ar^1 :ssä on yksi tai useampi valinnaisesti substituoitu α -hydroksibentsyyli-substituentti, saatetaan kaavan I mukainen heterosykleenijohdannainen, jossa Ar^1 :ssä on yksi tai useampi halogeenisubstituentti, reagoimaan metallin, kuten magnesiumin, tai (1-4C)-alkyyli-litiumreagenssin, kuten n-butyylilitiumin kanssa, jolloin muodostuu metallo-orgaaninen reagenssi, joka saatetaan reagoimaan valinnaisesti substituoidun bentsaldehydin kanssa; edellyttäen, että kun Ar^1 :ssä, X^1 :ssä, Ar^2 :ssa, R^2 :ssa tai R^3 :ssa on amino-, imino-, alkyylimino- tai hydroksisubstituentti, kukin tällainen ryhmä voidaan suo-

jata tunnetulla suojaryhmällä, tai vaihtoehtoisesti yksikään tällainen ryhmä ei tarvitse suojausta, minkä jälkeen kukin ei-toivottu suojaryhmä Ar^1 :ssä, X^1 .ssä, Ar^2 .ssa, R^2 :ssa ja R^3 :ssa poistetaan tunnetuilla tavoilla.

5 (j) Sellaisten kaavan I mukaisten yhdisteiden valmistamiseksi, joissa Ar^1 :ssä on yksi tai useampi valinnaisesti substituoitu bentsoyylisubstituentti, hapetetaan kaavan I mukainen heterosykleenijohdannainen, jossa Ar^1 :ssä on yksi tai useampi valinnaisesti substituoitu α -hydrok-

10 sibentsyylisubstituentti.

Sopiva hapettava aine on esimerkiksi mikä tahansa kemiassa tunnettu aine, jota käytetään hapetettaessa sekondaarista alkoholia ketoniksi, esimerkiksi kromireagenssi (kuten pyridiniumkloorikromaatti). Yleensä hapetus suoritetaan sopivassa liuottimessa tai laimentimessa, kuten

15 metyleenikloridissa tai kloroformissa ja lämpötilassa, joka on esimerkiksi ympäristön lämpötila tai lähellä sitä, se on 15 - 35 °C.

Kun halutaan kaavan I mukaisen uuden yhdisteen farmaseuttisesti hyväksyttävä suola, se voidaan saada reaktiolla, jossa mainittu yhdiste saatetaan reagoimaan sopivan hapon tai emäksen kanssa, käyttäen tunnettua menetelmää. Kun halutaan kaavan I mukaisen yhdisteen optisesti

20 aktiivinen muoto, se voidaan saada suorittamalla edellä mainitut menetelmät, käyttäen optisesti aktiivista lähtöainetta, tai hajottamalla mainitun yhdisteen raseeminen muoto, käyttäen tunnettua menetelmää.

25

Monet tässä määritellyistä yhdisteistä ovat uusia, esimerkiksi kaavojen V ja VI mukaiset yhdisteet, ja ovat

30 keksinnön lisänäkökohtana.

Kuten aikaisemmin mainittiin, kaavan I mukaiset uudet yhdisteet ovat 5-LO-entsyymin inhibiittoreita. Nämä estovaikutukset voidaan osoittaa käyttäen yhtä tai useampaa tässä jäljessä esitettävää standardimenetelmää:

a) In vitro -spektrofotometrinen entsyymikoejärjestelmä, joka mittaa koeyhdisteen esto-ominaisuuksia soluttomassa systeemissä, käyttäen 5-LO:ta, joka on eristetty marsun neutrofiileistä, D. Aharonyn ja R. L. Steinin mukaan (J. Biol. Chem., 1986, 261(25), 11512-11519). Tämän kokeen avulla saadaan mitta, joka mittaa koeyhdisteen sisäsyntyisiä esto-ominaisuuksia liukenevaa 5-LO:ta vastaan solunulkoisessa ympäristössä.

b) In vitro -koejärjestelmä, jossa inkuboidaan koeyhdistettä heparinisoidussa ihmisen veressä, ennenkuin se joutuu kosketuksiin kalsium-ionifori A23187:n kanssa, ja sitten mitataan epäsuorasti estovaikutukset 5-LO:hon mittaamalla LTB₄:n määrä, käyttäen erityisiä radioimmunokokeita, jotka ovat kuvanneet Carey ja Forder (F. Carey ja R. A. Forder, Prostaglandins, Leukotrienes Med., 1986, 22, 57; Prostaglandins, 1984, 28, 666; Brit. J. Pharmacol. 1985, 84, 34P), ja joissa käytetään proteiini-LTB₄ -konjugaattia, joka on valmistettu käyttäen Young et alia:n menetelmää (Prostaglandins, 1983, 26(4), 605-613). Koeyhdisteen vaikutukset syklo-oksigenaasiensyymiin (joka on mukana arakidonihapon vaihtoehtoisessa metaboliatiesssä ja vaikuttaa prostaglandiinien, tromboksaanien ja vastaavien metaboliittien syntyyn) voidaan mitata samanaikaisesti, käyttäen erityistä radioimmunokoeetta tromboksaani B₂:lle (TxB₂), ja tämän kokeen ovat kuvanneet Carey ja Forder (katso edellä). Tämä koe osoittaa koeyhdisteen vaikutukset 5-LO:ta ja myös syklo-oksigenaasia vastaan verisolujen ja proteiinien läsnä ollessa. Sen avulla on mahdollista määrittää 5-LO:hon tai syklo-oksigenaasiin kohdistuvan esto-vaikutuksen selektiivisyys.

c) Ex vivo -koejärjestelmä, joka on muunnelma edellä olevan kohdan b) kokeesta, ja kokeessa annetaan koeyhdistettä (tavallisesti suuun kautta suspensiona, joka muodostuu, kun liuosta, jossa on koeyhdistettä dimetyylisulfoksidissa, lisätään karboksimeetyyliselluloosaan), otetaan

talteen verta, veri heparinisoidaan, siihen lisätään A23187:ä ja suoritetaan radioimmunokoe LTB_4 :lle ja TxB_2 :lle. Tämän kokeen avulla voidaan osoittaa koeyhdisteen biologinen käytettävyys 5-LO:n tai syklo-oksigenaasin inhibiittorina.

d) In vitro -koejärjestelmä, jossa mitataan koeyhdisteen esto-ominaisuudet LTC_4 :n ja PGE_2 :n vapautumista vastaan, kun LTC_4 ja PGE_2 on aiheutettu tsymosaanilla hiiren residenteissä vatsakalvon makrofaageissa, käyttäen Humesin menetelmää (J L. Humes et alia, Biochem. Pharmacol., 1983, 32, 2319-2322) ja tunnettuja radioimmunokoejärjestelmiä LTC_4 :n ja PGE_2 :n mittaamiseksi. Tämän kokeen avulla voidaan osoittaa estovaikutukset 5-LO:ta ja syklo-oksigenaasia vastaan proteiininittomassa järjestelmässä.

e) In vivo -järjestelmä, jossa mitataan koeyhdisteen vaikutukset estää arakidonihapon aiheuttama tulehdusreaktio kanin ihomallissa, jonka on kehittänyt D. Aked et alia (Brit. J. Pharmacol., 1986, 89, 431-438). Tämän kokeen avulla saadaan in vivo -malli 5-LO -inhibiittoreille, jotka annetaan silmään tai suun kautta.

f) In vivo -järjestelmä, jossa mitataan suun kautta tai suonensisäisesti annettavan koeyhdisteen vaikutukset leukotrieeni-riippuvaiseen keuhkoputken supistukseen, joka on aiheutettu antigeenillä marsuissa, joille on etukäteen annettu antihistamiinia (mepyramiinia), β -adrenergistä salpaajaa (propranololia) ja syklo-oksigenaasi-inhibiittoria (indometasiinia), käyttäen W. H. Anderson et alia:n menetelmää (Brit. J. Pharmacol., 1983, 78(1), 67-574). Tämän kokeen avulla saadaan edelleen in vivo -koe 5-LO -inhibiittoreiden osoittamiseksi.

g) In vivo -järjestelmä, jossa mitataan suun kautta annetun koeyhdisteen vaikutuksia LTB_4 :n vapautumista vastaan, joka on aiheutettu tsymosaanilla ilmapussissa, joka on aiheutettu ihonalaiseen kudokseen urosrottien selkään. Rotat nukutetaan ja ilmapussit muodostetaan ruiskuttamalla

steriiliä ilmaa (20 ml). Kolmen päivän kuluttua annetaan samalla tavoin lisäilmaruiske (10 ml). Kuudentena päivänä ensimmäisen ilmaruiskeen antamisesta annetaan koeyhdistettä (tavallisesti suun kautta suspensiona, joka on muodostunut, kun liuos, jossa on koeyhdistettä dimetyylisulfoksidissa, lisätään hydroksipropyylimetyyliselluloosaan), sen jälkeen annetaan ilmapussiin tsymosaani-ruiske (1 ml, 1 % suspensio fysiologisessa suolaliuoksessa). Kolmen tunnin kuluttua rotat tapetaan, ilmapussit huuhdellaan fysiologisella suolaliuoksella ja huuhteluvesissä olevan LTB_4 :n määrittämiseksi käytetään edellä kuvattua erityistä radioimmunokoeetta. Tämän kokeen avulla voidaan osoittaa estovaikutukset 5-LO:ta vastaan tulehdusympäristössä.

Vaikka kaavan I mukaisten yhdisteiden farmakologiset ominaisuudet vaihtelevat odotetusti rakenteellisten muutosten mukaisesti, kaavan I mukaisilla yhdisteillä on yleisesti 5-LO -estovaikutuksia seuraavina konsentraatioina tai annoksina yhdessä tai useammassa edellä olevassa kokeessa a) - f):

- 20 Koe a): IC_{50} esimerkiksi 0,01 - 30 μM ;
- Koe b): IC_{50} (LTB_4) esimerkiksi 0,01 - 40 μM
 IC_{50} (TxB_4) esimerkiksi 40 - 200 μM ;
- Koe c): suun kautta annettaessa ED_{50} (LTB_4) esimerkiksi 0,1 - 100 mg/kg;
- 25 Koe d): IC_{50} (LTC_4) esimerkiksi 0,001 - 1 μM ,
 IC_{50} (PGE_2) esimerkiksi 20 - 1000 μM ;
- Koe e): tulehduksen esto esimerkiksi 0,3 - 100 μg annettaessa ihoon;
- Koe f): ED_{50} esimerkiksi 0,5 - 10 mg/kg i.v.;
- 30 Koe g): suun kautta annettaessa ED_{50} (LTB_4) esimerkiksi 0,1 - 50 mg/kg.

Mitään selviä toksisia tai muita epäsuotuisia vaikutuksia ei esiinny kokeissa c), e), f) ja/tai g), kun kaavan I mukaiset yhdisteet annetaan minimi-inhibitioannoksen tai konsentraation useina jaettuina annoksina.

Siten esimerkkinä yhdisteen 4-[5-(4-tert-butyyli-fenyyli)tien-2-yyli]-4-metoksitetrahydropyraanin IC_{50} -arvo on 0,15 μM LTB_4 :ä vastaan kokeessa b), ja suun kautta annettaessa ED_{50} -arvo on 1,5 mg/kg LTB_4 :ä vastaan kokeessa g); ja yhdisteen 4-metoksi-4-[5-(1-metyyli-2-okso-1,2,3,4-tetrahydrokinolin-6-yyli)tien-2-yyli]tetrahydropyraanin IC_{50} -arvo on 0,04 μM LTB_4 :ä vastaan kokeessa b) ja suun kautta annettaessa ED_{50} -arvo on <1,5 mg/kg LTB_4 :ä vastaan kokeessa g). Yleisesti niiden kaavan I mukaisten yhdisteiden, jotka ovat erityisesti edullisia, IC_{50} -arvo on <1 μM LTB_4 :ä vastaan kokeessa b), ja suun kautta annettaessa ED_{50} -arvo on <100 mg/kg LTB_4 :ä vastaan kokeissa c) ja/tai g).

Nämä yhdisteet ovat esimerkkeinä keksinnön yhdisteistä, joilla on selektiivisiä esto-ominaisuuksia 5-LO:hon vastakohtana syklo-oksigenaasille, ja selektiivisten ominaisuuksien avulla odotetaan saatavan parannettuja terapeuttisia ominaisuuksia, esimerkiksi mahasuolikanavan sivuvaikutusten, jotka usein liittyvät syklo-oksigenaasi-inhibiittoreihin, kuten indometasiiniin, väheneminen tai niiden häviäminen.

Keksinnön lisänäkökohdan mukaisesti keksinnön avulla saadaan farmaseuttinen koostumus, joka käsittää kaavan I mukaisen heterosykleenijohdannaisen tai sen farmaseuttisesti hyväksyttävän suolan sekä farmaseuttisesti hyväksyttävää laimenninta tai kantaja-ainetta.

Koostumus voi olla muodossa, joka on sopiva annettavaksi suun kautta, esimerkiksi tabletti, kapseli, vesi- tai öljyliuos, suspensio tai emulsio; käytettäväksi paikallisesti, esimerkiksi emulsiovoide, voide, geeli tai vesi- tai öljyliuos tai -suspensio; annettavaksi nenän kautta, esimerkiksi sieraimiin vedettävä muoto, nenäaerosoli tai nenätipat; annettavaksi emättimeen tai peräsuoleen, esimerkiksi lääkepuikko; inhaloitavaksi, esimerkiksi hienojakoinen jauhe tai nestemäinen aerosoli; annettavaksi

kielen alle tai poskeen, esimerkiksi tabletti tai kapseli; tai ruoansulatuskanavan ulkopuolelle (mukaan lukien suonsisäinen, ihon alle tapahtuva, lihakseen, laskimoon tai infuusiona antaminen), esimerkiksi steriili vesi- tai öljyliuos tai -suspensio. Yleisesti edellä olevat koostumukset voidaan valmistaa tunnetulla tavalla, käyttäen tunnettuja apuaineita.

Aktiivisen aineosan (se on kaavan I mukainen heterosykleenijohdannainen tai sen farmaseuttisesti hyväksyttävä suola) määrä, joka yhdistetään yhden tai useamman apuaineen kanssa yksittäisen lääkemuodon valmistamiseksi vaihtelee, riippuen hoidettavasta potilaasta ja tietyistä antamistavasta. Esimerkiksi formulaatio, joka on tarkoitus antaa suun kautta ihmisille, sisältää tavallisesti, esimerkiksi 0,5 mg - 2 g aktiivista ainetta yhdistettynä sopivan ja tarkoituksenmukaisen määrän kanssa apuaineita, joita voi olla noin 5 - noin 98 paino-% koostumuksen kokonaispainosta. Lääkemuodot sisältävät tavallisesti noin 1 mg - noin 500 mg aktiivista aineosaa.

Keksinnön lisänäkökohdan mukaisesti keksinnön avulla saadaan kaavan I mukainen heterosykleenijohdannainen tai sen farmaseuttisesti hyväksyttävä suola, jota käytetään menetelmässä, jolla hoidetaan lääkehoidon avulla ihmistä tai eläintä.

Keksintö käsittää myös menetelmän, jolla hoidetaan sairautta tai lääketieteellistä tilaa, joka on yksistään tai osittain yhden tai useamman leukotrieenin välittämä, ja menetelmässä annetaan tällaisen hoidon tarpeessa olevalle lämmänveriselle eläimelle tehokas määrä edellä määritettyä aktiivista aineosaa. Keksintö käsittää myös tällaisen aktiivisen aineosan käytön valmistettaessa uutta lääketta, jota käytetään leukotrieeni-välitteisessä sairaudessa tai lääketieteellisessä tilassa.

Kaavan I mukaista yhdistettä sisältävän annoksen koko terapeutiksi tai ennalta ehkäiseviin tarkoituksiin

riippuu luonnollisesti tilojen luonteesta ja vakavuudesta, eläimen tai potilaan iästä ja sukupuolesta ja sekä antamistavasta lääketieteessä hyvin tunnettujen sääntöjen mukaisesti. Kuten edellä mainittiin, kaavan I mukaiset yhdisteet ovat käyttökelpoisia hoidettaessa sellaisia allergisia tai tulehdustiloja, jotka johtuvat yksistään tai osittain arakidonihapon metaboliittien vaikutuksista, jotka metaboliitit syntyvät lineaarista tietä (5-LO:n katalysoimana), ja erityisesti leukotrieenien, joiden muodostumista välittää 5-LO, vaikutuksista. Kuten aikaisemmin mainittiin, tällaisia tiloja ovat esimerkiksi astmaattiset tilat, allergiset reaktiot, allerginen heinänuha, allerginen shokki, psoriasis, atooppinen ihotauti, sydänverisuoni- ja aivoverisuonihäiriöt, jotka ovat luonteeltaan tulehdusperäisiä, niveltulehduksellinen tai tulehduksellinen nivelsairaus ja tulehduksellinen suolistosairaus.

Käytettäessä kaavan I mukaista yhdistettä terapeutisiin tai ennalta ehkäiseviin tarkoituksiin, sen annetaan tavallisesti siten, että päivittäisenä annoksena saadaan esimerkiksi 0,5 mg - 75 mg kiloa ruumiinpainoa kohden, joka annos voidaan antaa tarvittaessa jaettuina annoksina. Tavallisesti annetaan pienempiä annoksia, kun käytetään ruoansulatuskanavan ulkopuolelle tapahtuvaa antotapaa. Siten esimerkiksi käytettäessä suonensisäistä antotapaa, annos on esimerkiksi 0,5 mg - 30 mg kiloa ruumiinpainoa kohden. Vastaavasti käytettäessä inhalaatiota, annos on esimerkiksi 0,5 mg - 25 mg kiloa ruumiinpainoa kohden.

Vaikka kaavan I mukaiset yhdisteet ovat arvokkaita ensisijaisesti terapeuttisina aineina, joita käytetään lämmilverisillä eläimillä (ihminen mukaan lukien), ne ovat käyttökelpoisia myös aina, kun 5-LO -entsyymiä täytyy estää. Siten ne ovat käyttökelpoisia farmakologisina standardeina, joita käytetään kehitettäessä uusia biologisia testejä uusien farmakologisten aineiden etsimisessä.

Koska kaavan I mukaiset yhdisteet vaikuttavat leukotrieenien tuotantoon, niillä on tiettyjä soluja suojaavia vaikutuksia, esimerkiksi ne ovat käyttökelpoisia vähennettäessä ja estettäessä tiettyjä syklo-oksigenaasi-inhibiittori -ei-steroidisten anti-inflammatoristen aineiden (NSAIA), kuten indometasiinin, asetyylisalisyylihapon, ibuprofeenin, sulindaakin, tolmetiinin ja piroksikaamin mahasuolikanavan sivuvaikutuksia. Edelleen annettaessa kaavan I mukaista 5-LO -inhibiittoria samanaikaisesti NSAIA:n kanssa, voi olla mahdollista vähentää viimeksi mainitun aineen määrää, joka tarvitaan terapeutin tehon saavuttamiseksi, ja siten voidaan vähentää vastaavasti sivuvaikutuksia. Keksinnön lisänäkökohdan mukaisesti keksinnön avulla saadaan farmaseuttinen koostumus, joka käsittää kaavan I mukaisen heterosykleenijohdannaisen tai sen edellä määritellyn farmaseuttisesti hyväksyttävän suolan seoksena syklo-oksigenaasi-inhibiittori -ei-steroidisen anti-inflammatorisen aineen (kuten edellä mainittiin), sekä farmaseuttisesti hyväksyttävän laimentimen tai kantaja-aineen kanssa.

Kaavan I mukaisten yhdisteiden solua suojaavat vaikutukset voidaan osoittaa esimerkiksi standardilaboratoriomallilla, joka määrittää suojan indometasiinilla tai etanolilla aiheutettuun haavaumaan rottien mahasuolikanavassa.

Keksinnön mukaiset koostumukset voivat lisäksi sisältää yhden tai useamman terapeutin tai ennalta ehkäisevän aineen, jonka tiedetään olevan arvokas hoidettavassa sairaudessa. Siten esimerkiksi tunnettua verihitaleiden kasautumisen estäjää, hypolipideemistä ainetta, verenpainetta alentavaa ainetta, beta-adrenergistä salpaajaa tai verisuonta laajentavaa ainetta voi käyttökelpoisesti olla mukana keksinnön mukaisessa farmaseuttisessa koostumuksessa, jota käytetään sydän- tai verisuonisairauden tai -tilan hoidossa. Vastaavasti esimerkiksi antihistamiinia,

steroidia (kuten beklometasonidipropionaattia), natriumkromoglikaattia, fosfodiesteraasi-inhibiittoria tai beta-adrenergistä stimulanttia voi käyttökelpoisesti olla mukana keksinnön farmaseuttisessa koostumuksessa, jota käytetään hoidettaessa keuhkosairautta tai -tilaa.

Keksintö valaistaan nyt seuraavilla ei-rajoittavilla esimerkeillä, joissa, ellei toisin ole mainittu:

(i) haihdutukset suoritettiin pyörivässä haihduttimessa tyhjössä ja käsittelymenetelmät suoritettiin sen jälkeen, kun jäljelle jääneet kiinteät aineet oli poistettu suodattamalla;

(ii) toimenpiteet suoritettiin huoneenlämpötilassa, se on 18 - 25 °C, ja inertissä kaasuatmosfäärissä, kuten argonissa;

(iii) pylväskromatografia (tuikemenetelmällä) ja keskipainenestekromatografia (MPLC) suoritettiin Merck Kieselgel -piidioksidilla (Art. 9385) tai Merck Lichroprep RP-18 (Art. 9303) -käänteisfaasipiidioksidilla, jota valmistaa E. Merck, Darmstadt, Saksa;

(iv) saannot annetaan ainoastaan valaisemistarkoituksessa, eivätkä ne ole välttämättä suurimmat mahdolliset saannot;

(v) kaavan I mukaisilla lopputuotteilla oli tyydyttävät mikroanalyysiarvot ja niiden rakenteet vahvistettiin NMR- ja massaspektrimenetelmin;

(vi) välituotteita ei karakterisoitu täydellisesti ja puhtaudet määritettiin ohutkerrokromatograafisesti, infrapuna- (IR) tai NMR-analyysillä;

(vii) sulamispisteet ovat korjaamattomia ja ne määritettiin, käyttäen Mettler SP62 -automaattista sulamispisteen määrityslaitetta tai öljyhaudelaitetta; kaavan I mukaisten lopputuotteiden sulamispisteet määritettiin sen jälkeen, kun ne oli kiteytetty tunnetusta orgaanisesta liuottimesta, kuten etanolista, metanolista, asetonista,

eetteristä tai heksaanista yksistään tai näiden liuot-
timien seoksesta; ja

(viii) käytettiin seuraavia lyhenteitä:

THF tetrahydrofuraani;

5 DMSO dimetyylisulfoksidi;

DMF dimetyyliformamidi;

DMA N,N-dimetyyliasetamidi.

Esimerkki 1

10 Natriumhydridiä (60 % massa/massa dispersio mine-
raaliöljyssä, 0,065 g) lisättiin vähitellen liuokseen,
jossa oli 4-[5-(4-tert-butyylifenyylitio)tien-2-yyli]-4-
hydroksitetrahydropyraania (0,285 g) THF:ssa (10 ml), ja
lisättiin jodidia (0,213 g) ja seosta sekoitettiin ympä-
15 ristön lämpötilassa 12 tuntia. Seos kaadettiin kylmään
kylläiseen ammoniumkloridin vesiliuokseen ja uutettiin
etyyliasetaatilla. Orgaaninen faasi kuivattiin (MgSO₄) ja
haihdutettiin. Jäännös puhdistettiin pylväskromatografioi-
malla, käyttäen eluenttina seosta, jossa oli tilavuussuh-
teessa 19:1 metyleenikloridia ja dietyylieetteriä. Näin
20 saatiin 4-[5-(tert-butyylifenyylitio)tien-2-yyli]-4-metok-
sitetrahydropyraania (0,275 g, 95 %) öljynä.
NMR-spektri (CDCl₃, δ-arvot) 1,3 (s, 9H), 1,9-2,15 (m, 4H),
3,05 (s, 3H), 3,7-3,9 (m, 4H), 6,8-7,4 (m, 6H).

25 Lähtöaineena käytetty 4-[5-(4-tert-butyylifenyylitio)tien-2-yyli]-4-hydroksitetrahydropyraani saatiin seu-
raavasti:

Seosta, jossa oli 4-tert-butyylifenyylitiolin [2,5
g; saatu kuumentamalla seosta, jossa oli kupari(I)oksidia
(4,3 g), 4-tert-butyylifenyylitiolia (5 g) ja etanolia (25
30 ml), palautusjäähdytyslämpötilassa kolme tuntia, ja suo-
dattamalla], 2-joditiofeeniä (2,3 g), pyridiiniä (0,5 ml)
ja kinoliinia (10 ml); kuumennettiin 200 °C:ssa 2,5 tun-
tia. Seos jäähdytettiin ympäristön lämpötilaan ja jaettiin
6 N kloorivetyhapon vesiliuoksen ja etyyliasetaatin kes-
35 ken. Orgaaninen kerros kuivattiin (MgSO₄) ja haihdutettiin.

Jäännös puhdistettiin pylväskromatografioimalla, käyttäen eluenttina seosta, jossa oli tilavuussuhteessa 19:1 metyleenikloridia ja petroolieetteriä (k.p. 40 - 60 °C). Näin saatiin 4-tert-butyylifenyylili-2-tienyyli-sulfidia (1,15 g, 43 %) öljynä.

n-butyyli-litiumia (1,6 M heksaanissa, 1,25 ml) lisättiin tipoittain liuokseen, jossa oli näin saatua tuotetta (0,5 g) THF:ssä (10 ml) ja joka oli jäädytetty

-30 °C:seen. Seosta sekoitettiin -20 °C:ssa yksi tunti.

Seos jäädytettiin -78 °C:seen ja lisättiin tipoittain tetrahydropyran-4-onia (0,2 g). Seosta sekoitettiin 58 tuntia ja sen annettiin lämmetä ympäristön lämpötilaan.

Seos jaettiin kylmän kylläisen ammoniumkloridin vesiliuoksen ja etyyliasetaatin kesken. Orgaaninen kerros kuivat-

tiin (MgSO₄) ja haihdutettiin. Jäännös puhdistettiin pylväskromatografioimalla, käyttäen eluenttina seosta, jossa oli tilavuussuhteessa 9:1 metyleenikloridia ja dietyyli-eetteriä. Näin saatiin haluttu lähtöaine (0,305 g, 44 %); s.p. 112 °C.

Esimerkki 2

Käyttäen esimerkissä 1 kuvattua menetelmää, 4-hydroksi-4-[5-(nattf-2-yyli)tien-2-yyli]tetrahydropyraani saatettiin reagoimaan metyylijodidin kanssa, ja näin saatiin 4-metoksi-4-[5-(nattf-2-yyli)tien-2-yyli]tetrahydropyraania 81 % saannolla, s.p. 70 °C.

Lähtöaineena käytetty 4-hydroksi-4-[5-(nattf-2-yyli)tien-2-yyli]tetrahydropyraani saatiin seuraavasti:

Esimerkissä 1 kuvatut menetelmät, jotka koskevat lähtöaineiden valmistusta, toistettiin, paitsi että 2-naftaleenitiolia käytettiin 4-tert-butyylifenyylitiolin paikalla, ja 2-bromitiofeeniä käytettiin 2-joditiofeenin paikalla.

Näin saatiin vuorostaan:

2-naftyyli-2-tienyyli-sulfidia 45 % saannolla, s.p. 77 - 79 °C; ja haluttu lähtöaine 67 % saannolla; s.p. 130 °C.

Esimerkki 3

Käyttäen esimerkissä 1 kuvattua menetelmää, 4-hydroksi-4-[5-(naft-2-yyli)fur-2-yyli]tetrahydropyraani saatettiin reagoimaan metyylijodidin kanssa, jolloin saatiin 4-metoksi-4-[5-naft-2-yyli)fur-2-yyli]tetrahydropyraania 92 % saannolla öljynä.

NMR-spektri (CD_3COCD_3 , δ -arvot) 1,9-2,3 (m, 4H), 3,05 (s, 3H), 3,45-3,9 (m, 4H), 6,6 (d, 1H), 6,9 (d, 1H), 7,25-8,0 (m, 7H).

Lähtöaineena käytetty 4-hydroksi-4-[5-naft-2-yyli)fur-2-yyli]tetrahydropyraani saatiin seuraavasti:

Seosta, jossa oli 2-naftaleenitiolin kupari(I)suola [2,1 g; saatu kuumentamalla seosta, jossa oli kupari(I)oksidia (0,71 g), 2-naftaleenitiolia (1,6 g) ja etanolia (10 ml), palautusjäähdytyslämpötilassa kolme tuntia ja suodattamalla], 2-bromifuraania (1,47 g; Tetrahedron, 1985, 41, 1919), pyridiiniä (0,5 ml) ja kinoliinia (7 ml), kuumennettiin 200 °C:ssa kolme tuntia. Seos kaadettiin seokseen, jossa oli jäämurskaa ja 6 N suolahapon vesiliuosta, ja uutettiin etyyliasetaatilla. Orgaaninen faasi pestiin vedellä ja suolaliuoksella, kuivattiin (MgSO_4) ja haihdutettiin. Jäännös puhdistettiin pylväskromatografioimalla, käyttäen eluenttina seosta, jossa oli tilavuussuhteessa 19:1 petroolieetteriä (k.p. 40 - 60 °C) ja metyleenikloridia. Näin saatiin 2-furyyli-2-naftyylisulfidia (1,15 g) 52 % saannolla öljynä.

n-butyyli-litiumia (1,6 M heksaanissa, 1,9 ml) lisättiin tipoittain liuokseen, jossa oli osa (0,68 g) näin saatua tuotetta THF:ssa (5 ml) ja joka oli jäähdytetty 0 °C:seen jäähauteella. Seosta sekoitettiin 0 °C:ssa 2,5 tuntia, sitten lisättiin tetrahydropyra-4-onia (0,3 g) tipoittain. Seosta sekoitettiin ja sen annettiin lämmetä hitaasti 20 °C:seen. Seosta sekoitettiin ympäristön lämpötilassa 12 tuntia. Seos jaettiin kylmän kylläisen ammoniumkloridin vesiliuoksen ja etyyliasetaatin kesken. Or-

gaaninen kerros kuivattiin (MgSO_4) ja haihdutettiin. Jäännös puhdistettiin pylväskromatografioimalla, käyttäen eluenttina seosta, jossa oli tilavuussuhteessa 9:1 metyleenikloridia ja dietyylieetteriä. Näin saatiin haluttu lähtöaine (0,5 g, 51 %), s.p. 120-122 °C.

Esimerkki 4

Käyttäen esimerkissä 1 kuvattua menetelmää, (2RS,-3RS)-3-hydroksi-2-metyyli-3-[5-(naft-2-yyli)tien-2-yyli]tetrahydrofuraani saatettiin reagoimaan metyylijodidin kanssa, jolloin saatiin (2RS,3RS)-3-metoksi-2-metyyli-3-[5-(naft-2-yyli)tien-2-yyli]tetrahydrofuraania 75 % saannolla öljynä.

NMR-spektri (CDCl_3 , δ -arvot) 1,29 (d, 3H), 2,29-2,60 (m, 2H), 3,23 (s, 3H), 3,7-4,2 (m, 3H), 6,93-7,78 (m, 9H).

Lähtöaineena käytetty (2RS,3RS)-3-hydroksi-2-metyyli-3-[5-(naft-2-yyli)tien-2-yyli]tetrahydrofuraanisäätettiin seuraavasti:

n-butyli-litiumia (2,5 M heksaanissa, 0,512 ml) lisättiin tipoittain liuokseen, jossa oli 2-naftyyli-2-tienyyliisulfidia (0,31 g) THF:ssä (8 ml) ja joka oli jäädytetty -78 °C:seen. Seoksen annettiin lämmetä 0 °C:seen ja sitä sekoitettiin tässä lämpötilassa yksi tunti. Seos jäädytettiin -60 °C:seen ja 2-metyylitetrahydrofuran-3-onia (0,128 g) lisättiin tipoittain. Seoksen annettiin lämmetä ympäristön lämpötilaan ja sitä sekoitettiin 12 tuntia. Seos jaettiin kylmän kylläisen ammoniumkloridin vesiliuoksen ja etyyliasetaatin kesken. Orgaaninen kerros kuivattiin (MgSO_4) ja haihdutettiin. Jäännös puhdistettiin pylväskromatografioimalla, käyttäen eluenttina seosta, jossa oli tilavuussuhteessa 23:2 metyleenikloridia ja dietyylieetteriä. Näin saatiin haluttu lähtöaine (0,23 g, 52 %), s.p. 105-107 °C, jossa 2-metyyli- ja 3-hydroksiryhmät olivat cis-suhteessa.

Esimerkki 5

Liuos, jossa oli 4-(5-bromitien-2-yyli)-4-metok-
 sitetrahidropyraania (0,415 g) THF:ssa (1,5 ml), lisättiin
 tipoittain n-butyyliliitiumiin (1,5 M heksaanissa, 1 ml),
 5 joka oli jäädytetty -78 °C:seen, ja seosta sekoitettiin
 -78 °C:ssa kaksi tuntia. Liuos, jossa oli di-(4-bromife-
 nyyli)disulfidia (0,564 g) THF:ssa (1,5 ml), lisättiin ja
 seosta sekoitettiin -78 °C:ssa kolme tuntia. Seoksen an-
 nettiin lämmetä ympäristön lämpötilaan ja sitä sekoitet-
 10 tiin 16 tuntia. Seos kaadettiin kylmään ammoniumklooridin
 vesiliuokseen (15 % massa/tilavuus) ja uutettiin etyyli-
 asetaatilla. Orgaaninen faasi pestiin vedellä, kuivattiin
 (MgSO₄) ja haihdutettiin. Jäännös puhdistettiin pylväskro-
 matografioimalla, käyttäen eluenttina seosta, jossa oli
 15 tilavuussuhteessa 9:1 petroolieetteriä (k.p. 40 -60 °C) ja
 etyyliasetaattia, sitten seosta, jossa oli tilavuussuh-
 teessa 4:1 petroolieetteriä ja etyyliasetaattia. Näin saa-
 tiin 4-[5-(4-bromifenyyli)tien-2-yyli]-4-metoksiteta-
 hidropyraania (0,217 g, 38 %), s.p. 62 - 63 °C.
 20 NMR-spektri (CDCl₃, δ-arvot) 2,0-2,4 (m, 4H), 3,06 (s, 3H),
 3,6-3,85 (m, 4H), 7,05-7,6 (m, 6H).

Lähtöaineena käytetty 4-(5-bromitien-2-yyli)-4-
 metoksitetrahidropyraani saatiin seuraavasti:

n-butyyliliitiumia (1,6 M heksaanissa, 31 ml) li-
 25 sätettiin tipoittain sekoitettuun liuokseen, jossa oli 2,5-
 bromitiofeeniä (12,1 g) THF:ssa (40 ml) ja joka oli jääh-
 dytetty -40 °C:seen. Seoksen annettiin lämmetä -20 °C:seen
 ja sitä sekoitettiin tässä lämpötilassa yksi tunti. Seos
 jäädytettiin -78 °C:seen ja lisättiin tipoittain tetra-
 30 hidropyran-4-onia (5 g). Seoksen annettiin lämmetä ympä-
 ristön lämpötilaan ja sitä sekoitettiin 12 tuntia. Seos
 kaadettiin kylmään ammoniumklooridin vesiliuokseen (15 %
 massa/tilavuus) ja uutettiin etyyliasetaatilla. Orgaaninen
 faasi pestiin vedellä, kuivattiin (MgSO₄) ja haihdutettiin.
 35 Jäännös puhdistettiin pylväskromatografioimalla, käyttäen

eluenttina seosta, jossa oli tilavuussuhteessa 17:3 metyleenikloridia ja dietyylieetteriä. Näin saatiin 4-(5-bromitien-2-yyli)-4-hydroksitetrahydropyraania (4,16 g, 32 %), s.p. 100-102 °C.

5 Osa (2,48 g) näin saatua tuotetta saatettiin reagoimaan metyylijodidin kanssa, käyttäen esimerkissä 1 kuvattua menetelmää. Näin saatiin haluttu lähtöaine (2,1 g, 80 %), s.p. 57 - 59 °C.

10 NMR-spektri (CDCl₃, δ-arvot) 1,9-2,2 (m, 4H), 3,06 (s, 3H), 3,6-3,85 (m, 4H), 6,87 (d, 1H), 7,03 (d, 1H).

Lähtöaineena käytetty di-(4-bromifenyyli)disulfidi saatiin seuraavasti, käyttäen menetelmää, joka on kuvattu julkaisussa J. Org. Chem., 1963, 28, 3246-:

15 Liuosta, jossa oli 4-bromifenyylioli (2 g) DMSO:ssa (5 ml), kuumennettiin 100 °C:ssa 16 tuntia. Seos kaadettiin seokseen, jossa oli jäätä ja vettä. Saostuma eristettiin ja kuivattiin. Näin saatiin haluttu lähtöaine (1,9 g, 95 %).

Esimerkki 6

20 n-butyylilitiumia (1,6 M heksaanissa, 1,23 ml) lisättiin tipoittain sekoitettuun liuokseen, jossa oli diisopropyliamiinia (0,275 ml) THF:ssa (2 ml) ja joka oli jäädytetty -78 °C:seen, ja seosta sekoitettiin 20 minuuttia. Liuos, jossa oli 4-metoksi-4-(3-tienyyli)tetrahydropyraania (0,37 g) THF:ssa (1,5 ml), lisättiin tipoittain. 25 Syntyneen seoksen annettiin lämmitä hitaasti -30 °C:seen noin kahden tunnin aikana. Seos jäädytettiin uudelleen -70 °C:seen ja liuos, jossa oli di-(4-tert-butyylifenyylidisulfidia (0,595 g) THF:ssa (2 ml), lisättiin tipoit- 30 tain. Seoksen annettiin lämmitä ympäristön lämpötilaan ja sitä sekoitettiin 12 tuntia. Seos kaadettiin kylmään ammoniumkloridin vesiliuokseen (15 % massa/tilavuus) ja uutettiin metyleenikloridilla. Orgaaninen faasi pestiin vedellä, kuivattiin (MgSO₄) ja haihdutettiin. Jäännös puh- 35 distettiin pylväskromatografioimalla, käyttäen eluenttina

polaarisuudeltaan kasvavia seoksia, joissa oli metyleenikloridia ja dietyylieetteriä. Näin saatiin 4-[2-(4-tert-butyylifenyylitio)tien-4-yyli]-4-metokситetrahydropyraania (0,133 g, 20 %) öljynä.

- 5 NMR-spektri (CDCl_3 , δ -arvot) 1,28 (s, 9H), 1,9-2,15 (m, 4H), 3,03 (s, 3H), 3,7-3,95 (m, 4H), 7,0-7,45 (m, 6H).

Lähtöaineena käytetty 4-metoksi-4-(3-tienyyli)tetrahydropyraani saatiin seuraavasti:

- Käyttäen julkaisussa Bull. Soc. Chim. Fr., 1955, 84, 424 kuvattua menetelmää, Grignardin reagenssi valmistettiin kuumentamalla palautusjäähdytyslämpötilassa seosta, jossa oli magnesiumia (4,45 g), 3-bromitiofeeniä (10 g), etyylibromidia (14 ml) ja dietyylieetteriä (200 ml) yksi tunti. Seos jäähdytettiin ympäristön lämpötilaan ja lisättiin tipoittain tetrahydropyran-4-onia (1,2 ml). Seosta sekoitettiin ympäristön lämpötilassa 12 tuntia. Seos kaadettiin kylmään ammoniumkloridin vesiliuokseen (15 % massa/tilavuus) ja uutettiin dietyylieetterillä. Orgaaninen faasi pestiin vedellä, kuivattiin (MgSO₄) ja haihdutettiin. Jäännös puhdistettiin pylväskromatografioimalla, käyttäen eluenttina seosta, jossa oli tilavuussuhteessa 9:1 metyleenikloridia ja dietyylieetteriä. Näin saatiin 4-hydroksi-5-(3-tienyyli)tetrahydropyraania (0,5 g, 20 %), s.p. 87 °C (uudelleenkiteytettiin seoksesta, jossa oli pentaania ja dietyylieetteriä).
- 10
15
20
25

Osa näin saatua tuotetta (0,45 g) saatettiin reagoimaan metyylijodidin kanssa, käyttäen esimerkissä 1 kuvattua menetelmää. Näin saatiin haluttu lähtöaine (0,468 g, 97 %), s.p. 44 °C.

- Lähtöaineena käytetty di-(4-tert-butyylifenyyli)disulfidi saatiin 4-tert-butyylifenyylitiolista, käyttäen esimerkin 5 osassa kuvattua menetelmää, joka koski di-(4-bromifenyyli)disulfidin valmistusta. Näin saatiin haluttu disulfidi 96 % saannolla, s.p. 90 °C (uudelleenkiteytettiin etanolista).
- 30
35

Esimerkki 7

Käyttäen esimerkissä 5 kuvattua menetelmää, 4-(5-bromitien-2-yyli)-4-metoksitetrahydropyraani saatettiin reagoimaandi-(1-metyyli-2-okso-1,2,3,4-tetrahydrokinolin-6-yyli)disulfidin kanssa, jolloin saatiin 4-metoksi-[5-(1-metyyli-2-okso-1,2,3,4-tetrahydrokinolin-6-yyli)-tien-2-yyli]tetrahydropyraania 55 % saannolla, s.p. 84 - 86 °C.

NMR-spektri (CD_3COCD_3 , δ -arvot) 1,95-2,20 (m, 4H), 2,4-3,0 (m, 4H), 3,06 (s, 3H), 3,27 (s, 3H), 3,65-3,80 (m, 4H), 7,0-7,3 (m, 5H).

Lähtöaineena käytetty di-(1-metyyli-2-okso-1,2,3,4-tetrahydrokinolin-6-yyli)disulfidi saatiin seuraavasti:

Seosta, jossa oli 1-metyyli-1,2-dihydrokinolin-2-onia (8 g), 10 % palladioitua hiilikatalyyttiä (2 g) ja etanolia (60 ml), sekoitettiin 3,5 atmosfäärin vetypaineessa 24 tuntia. Seos suodatettiin ja haihdutettiin. Jäännös puhdistettiin pylväskromatografioimalla, käyttäen eluenttina seosta, jossa oli tilavuussuhteessa 9:1 metyleenikloridia ja dietyylieetteriä. Näin saatiin 1-metyyli-1,2,3,4-tetrahydrokinolin-2-onia (7,88 g, 98 %) öljynä.

Osa (1,6 g) näin saatua tuotetta lisättiin tipoit-
tain kloorisulfonihappoon (8 ml), ja seosta kuumennettiin 80 °C:ssa 2,5 tuntia. Seos jäädytettiin ympäristön lämpötilaan, se kaadettiin seokseen, jossa oli jäätä ja vettä ja uutettiin etyyliasetaatilla. Orgaaninen faasi pestiin vedellä, kuivattiin (MgSO_4) ja haihdutettiin, jolloin saatiin 1-metyyli-2-okso-1,2,3,4-tetrahydrokinolin-6-yyli-sulfonyylikloridia (1,97 g, 76 %), s.p. 137 - 139 °C.

NMR-spektri (CDCl_3 , δ -arvot) 2,7-3,25 (m, 4H), 3,41 (s, 3H), 7,13 (d, 1H), 7,80-8,10 (m, 2H).

Trimetyylisilyylijodidia (5 g) lisättiin tipoit-
tain liuokseen, jossa oli osa (1,2 g) näin saatua tuotetta metyleenikloridissa (40 ml), ja seosta sekoitettiin ympäristön lämpötilassa 16 tuntia. Seos pestiin kylläisellä nat-

riumbikarbonaatin vesiliuoksella ja kylläisellä natrium-sulftiin vesiliuoksella, se kuivattiin (MgSO_4) ja haih-
dutettiin. Jäännös puhdistettiin pylväskromatografioimal-
la, käyttäen elueanttina seosta, jossa oli tilavuussuh-
teessa 9:1 metyleenikloridia ja dietyylieetteriä. Näin
saatiin haluttu disulfidi (9,418 g, 43 %), s.p. 130 °C.
NMR-spektri (CD_3COCD_3 , δ -arvot) 2,40-3,0 (m, 4H), 3,26 (s,
3H), 6,84 (d, 1H), 7,15-7,40 (m, 2H).

Esimerkki 8

Käyttäen esimerkissä 5 kuvattua menetelmää, 4-(5-bromitien-2-yyli)-4-metoksitetrahydropyraani saatettiin reagoimaan di-(1-metyyli-2-okso-1,2-dihydrokinolin-6-yyli)disulfidin kanssa, jolloin saatiin 4-metoksi-3-[5-(1-metyyli-2-okso-1,2-dihydrokinolin-6-yyli)tien-2-yyli]-tetrahydropyraania 19 % saannolla, s.p. 119-120 °C.
NMR-spektri (CD_3COCD_3 , δ -arvot) 1,95-2,15 (m, 4H), 3,06 (s, 3H), 3,64-3,8 (m, 4H), 3,69 (s, 3H), 6,6 (d, 1H), 7,05 (d, 1H), 7,27 (d, 1H), 7,5-7,7 (m, 3H), 7,75 (d, 1H).

Lähtöaineena käytetty di-(1-metyyli-2-okso-1,2-dihydrokinolin-6-yyli)disulfidi saatiin 1-metyyli-1,2-dihydrokinolin-2-onista, käyttäen menetelmää, joka on kuvattu esimerkin 7 osassa, joka käsitteli di-(1-metyyli-2-okso-1,2,3,4-tetrahydrokinolin-6-yyli)disulfidin valmistusta, paitsi että hydrausvaihetta ei tarvittu. Näin saatiin haluttu lähtöaine 83 % saannolla, s.p. 222 - 223 °C.

Esimerkki 9

Käyttäen esimerkissä 5 kuvattua menetelmää, 4-(5-bromitien-2-yyli)-4-metoksitetrahydropyraani saatettiin reagoimaan di-(1-metyyli-2-tiokso-1,2,3,4-tetrahydrokinolin-6-yyli)disulfidin kanssa, jolloin saatiin 4-metoksi-4-[-5-(1-metyyli-2-tiokso-1,2,3,4-tetrahydrokinolin-6-yyli)tien-2-yyli]tetrahydropyraania 62 % saannolla, s.p. 100 - 102 °C.

NMR-spektri (CD_3COCD_3 , δ -arvot) 2,0-2,2 (m, 4H), 2,7-3,3 (m, 4H), 3,07 (s, 3H), 3,65-3,85 (m, 4H), 3,87 (s, 3H), 7,04-7,30 (m, 5H).

5 Lähtöaineena käytetty di-(1-metyyli-2-tiokso-1,2,3,4-tetrahydrokinolin-6-yyli)disulfidi saatiin seuraavasti:

Seosta, jossa oli di-(1-metyyli-2-okso-1,2,3,4-tetrahydrokinolin-6-yyli)disulfidia (1 g), 2,4-bis(4-metoksifenyyli)-1,3-ditia-2,4-difosfetaani-2,4-disulfidia
10 (Lawessonin reagenssi, 0,65 g) ja tolueenia (10 ml), kuumennettiin palautusjäähdytyslämpötilassa yksi tunti. Seos haihdutettiin ja jäännös puhdistettiin pylväskromatografioimalla, käyttäen eluenttina metyleenikloridia. Näin saatiin haluttu lähtöaine (0,86 g, 709 %), s.p. 180 -
15 182 °C.

Esimerkki 10

Käyttäen esimerkissä 5 kuvattua menetelmää, 4-(5-bromitien-2-yyli)-4-metoksitetrahydropyraani saatettiin reagoimaan di-(4-metyyli-3-okso-2,3-dihydro-4H-1,4-bentsoksatsin-7-yyli)disulfidin kanssa, jolloin saatiin 4-metoksi-4-[5-(4-metyyli-3-okso-2,3-dihydro-4H-1,4-bentsoksatsin-7-yyli)tien-2-yyli]tetrahydropyraania 28 % saannolla, s.p. 65 - 69 °C.

25 NMR-spektri (CD_3COCD_3 , δ -arvot) 1,95-2,15 (m, 4H), 3,07 (s, 3H), 3,31 (s, 3H), 3,6-3,85 (m, 4H), 4,58 (s, 2H), 6,8-7,3 (m, 5H).

Lähtöaineena käytetty di-(4-metyyli-3-okso-2,3-dihydro-4H-1,4-bentsoksatsin-7-yyli)disulfidi saatiin seuraavasti:

30 Seosta, jossa oli 5-fluori-2-nitrofenolia (10,05 g), kaliumkarbonaattia (10,6 g) ja asetonia (125 ml), kuumennettiin palautusjäähdytyslämpötilassa 10 minuuttia. Seos jäähdytettiin ympäristön lämpötilaan ja liuos, jossa oli etyylibromiasetaattia (7,8 ml) asetonissa
35 (10 ml), lisättiin tipoitain. Seosta kuumennettiin palau-

tusjäähdytyslämpötilaan 2,5 tuntia. Seos haihdutettiin ja jäännös jaettiin dietyylieetterin ja veden kesken. Orgaaninen faasi pestiin vedellä, kuivattiin (MgSO_4) ja haihdutettiin. Näin saatiin etyyli-2-(5-fluori-2-nitrofenoksi)asetaattia (14,28 g, 92 %), s.p. 44-46 °C.

Seosta, jossa oli etyyli-2-(5-fluori-2-nitrofenoksi)asetaattia (11 g), bentsyyli-merkaptania (5,2 g), trietyyliamiinia (5,08 g) ja DMF:a (50 ml), sekoitettiin ja kuumennettiin 80 °C:ssa 7 tuntia. Seos jäähdytettiin, se kaadettiin veteen ja tehtiin happamaksi lisäämällä laimeaa suolahapon vesiliuosta. Seos uutettiin dietyylieetterillä. Orgaaninen faasi pestiin vedellä ja suolaliuoksella, kuivattiin (MgSO_4) ja haihdutettiin, jolloin saatiin 2-(5-bentsyyli-2-nitrofenoksi)asetaattia (10,6 g, 68 %) kiinteänä aineena.

Seosta, jossa oli osa (8,68 g) näin saatua tuotetta, tina(2)klorididihydraattia (Tet. Lett., 1984, 839; 28,1 g), etyyliasetaattia (5 ml) ja etanolia (50 ml), kuumennettiin palautusjäähdytyslämpötilassa 30 minuuttia. Seos kaadettiin jäihin ja lisättiin kylläistä natriumbikarbonaatin vesiliuosta. Syntynyt saostuma poistettiin suodattamalla ja suodos uutettiin etyyliasetaatilla. Orgaaninen faasi pestiin vedellä ja suolaliuoksella, kuivattiin (MgSO_4) ja haihdutettiin, jolloin saatiin 7-bentsyyli-2-okso-2,3-dihydro-4H-1,4-bentsoksatsiinia (3,32 g, 49 %), s.p. 153 - 154 °C.

Osa (2,7 g) näin saatua tuotetta lisättiin sekoitettuun suspensioon, jossa oli natriumhydridiä (60 % massa/massa dispersio mineraaliöljyssä, 0,52 g; öljy poistettiin pesemällä kiinteä dispersio petroolieetterillä) DMF:ssa (10 ml), ja seosta sekoitettiin ympäristön lämpötilassa 30 minuuttia. Lisättiin metyyli-2-jodidia (2,13 g) ja seosta sekoitettiin ympäristön lämpötilassa 30 minuuttia. Seos jaettiin dietyylieetterin ja veden kesken. Orgaaninen faasi pestiin vedellä ja suolaliuoksella, kuivattiin

(MgSO₄) ja haihdutettiin, jolloin saatiin 7-bentsyyylitio-4-metyyli-3-okso-2,3-dihydro-4H-1,4-bentsoksatsiinia (2,6 g, 91 %) kiinteänä aineena.

5 Liuos, jossa oli 3-klooriperbentsoehappoa (1,72 g) kloroformissa (10 ml), lisättiin tipoittain liuokseen, jossa oli osa (2 g) näin saatua bentsoksatsiinia kloroformissa (15 ml) ja joka oli jäädytetty 0 °C:seen, ja seosta sekoitettiin 0 °C:ssa neljä tuntia. Kalsiumhydroksidia (0,74 g) lisättiin ja seosta sekoitettiin ympäristön lämpötilassa 15 minuuttia. Seos suodatettiin ja suodos haihdutettiin, jolloin saatiin 7-bentsyyylisulfinyyli-4-metyyli-3-okso-2,3-dihydro-4H-1,4-bentsoksatsiinia (2,1 g) kiinteänä aineena, joka käytettiin ilman lisäpuhdistusta.

15 Trifluorietikkahappoa (4,2 g) lisättiin tipoittain sekoitettuun suspensioon, jossa oli osa (1,5 g) näin saatua bentsoksatsiinia metyleenikloridissa (45 ml), ja näin saatua liuosta sekoitettiin ympäristön lämpötilassa 30 minuuttia ja sitten sitä kuumennettiin palautusjäädytyslämpötilassa 30 minuuttia. Seos haihdutettiin ja jäännös jaettiin etyyliasetaatin ja veden kesken. Orgaaninen faasi pestiin vedellä ja kylläisellä natriumbikarbonaatin vesiliuoksella, kuivattiin (MgSO₄) ja haihdutettiin. Jäännös puhdistettiin pylväskromatografioimalla, käyttäen eluentina polaarisuuksiltaan kasvavia seoksia, joissa metyleenikloridia ja dietyylieetteriä. Näin saatiin di-(4-metyyli-3-okso-2,3-dihydro-4H-1,4-bentsoksatsin-7-yyli)disulfidia (0,68 g, 60 %), s.p. 133 -135 °C.

Esimerkki 11

30 Käyttäen esimerkissä 5 kuvattua menetelmää, (2S,4R)-4-(5-bromitien-2-yyli)-4-metoksi-2-metyylitetrahydropyraani saatettiin reagoimaan di-(4-tert-butyyylifenyyli)disulfidin kanssa, jolloin saatiin (2S,4R)-4-[5-(4-tert-butyyylifenyyylitio)tien-2-yyli]-4-metoksi-2-metyylitetrahydropyraania 38 % saannolla öljynä.

NMR-spektri (CD_3COCD_3 , δ -arvot) 1,20 (d, 3H), 1,3 (s, 9H), 1,3-2,3 (m, 4H), 3,1 (s, 3H), 3,6-3,9 (m, 3H), 7,0-7,5 (m, 6H).

5 Lähtöaineena käytetty (2S,4R)-4-(5-bromitien-2-yyli)-4-metoksi-2-metyylitetrahydropyraani saatiin seuraavasti:

10 Liuos, jossa oli 2,5-dibromitiofeenia (1,9 g) ja etyylibromidia (2,56 g) THF:ssä (6 ml), lisättiin tipoittain sekoitettuun suspensioon, jossa oli magnesiumia (0,29 g) dietyylieetterissä (3 ml), ja seosta lämmitettiin varovasti Grignardin reagenssin muodostumisen edistämiseksi. Seosta kuumennettiin 40 °C:ssä yksi tunti. Seos jäähdytettiin jäähauteella, ja liuos, jossa oli (2S)-2-metyylitetrahydropyran-4-onia [Eurooppalainen patenttihakemus 15 EP 0385662 (esimerkki 20); 0,61 g] THF:ssä (5 ml), lisättiin tipoittain. Seoksen annettiin lämmitä ympäristön lämpötilaan ja sitä sekoitettiin 16 tuntia. Seos kaadettiin kylläiseen ammoniumkloridin vesiliuokseen ja uutettiin etyyliasetaatilla. Orgaaninen faasi pestiin vedellä ja 20 suolaliuoksella, kuivattiin (MgSO_4) ja haihdutettiin. Jäänös puhdistettiin pylväskromatografioimalla, käyttäen eluenttina aluksi metyleenikloridia ja sitten polaarisuudeltaan kasvavia seoksia, joissa oli metyleenikloridia ja dietyylieetteriä. Näin saatiin, vähemmän polaarisenä isomeerinä, 25 (2S,4R)-4-(5-bromitien-2-yyli)-4-hydroksi-2-metyylitetrahydropyraania (0,248 g, 19 %) öljynä, jossa yhdisteessä 2-metyyli- ja 4-hydroksiryhmät olivat trans-suhteessa.

30 Näin saatu tuote saatettiin reagoimaan metyylijodidin kanssa, käyttäen esimerkissä 1 kuvattua menetelmää. Näin saatiin haluttu lähtöaine 82 % saannolla öljynä.

Esimerkki 12

35 Käyttäen esimerkissä 5 kuvattua menetelmää, (2S,4R)-4-(5-bromitien-2-yyli)-4-metoksi-2-metyylitetrahydropyraani saatettiin reagoimaan di-(1-metyyli-2-tiokso-

1,2,3,4-tetrahydrokinolin-6-yyli)disulfidin kanssa, jolloin saatiin (2S,4R)-4-metoksi-2-metyyli-4-[5-(1-metyyli-2-tiokso-1,2,3,4-tetrahydrokinolin-6-yyli)tien-2-yyli]-tetrahydropyraania 55 % saannolla öljynä.

- 5 NMR-spektri (CD_3COCD_3 , δ -arvot) 1,15 (d, 3H), 1,25-2,25 (m, 4H), 2,7-3,25 (m, 4H), 3,08 (s, 3H), 3,60-3,90 (m, 3H), 3,85 (s, 3H), 7,0-7,35 (m, 5H).

Esimerkki 13

- Käyttäen esimerkissä 1 kuvattua menetelmää, 4-[5-(4-alfa-tert-butyylidimetyyllisilyylioksibentsyyli)fenyyli-
10 tio)tien-2-yyli]-4-hydroksitetrahydropyraani saatettiin reagoimaan metyylijodidin kanssa, jolloin saatiin 4-[5-(4-alfa-tert-butyylidimetyyllisilyylioksibentsyyli)fenyyli-
15 tio)-tien-2-yyli]-4-metoksitetrahydropyraania 66 % saannolla öljynä.

- Seosta, jossa oli näin saatua tuotetta (0,58 g), tetrabutyyliammoniumfluoridia (0,1 M THF:ssa, 0,4 ml) ja THF:a (1 ml), sekoitettiin ympäristön lämpötilassa 16 tun-
20 tia. Seos haihdutettiin ja jäännös jaettiin etyyliasetaatin ja veden kesken. Orgaaninen faasi pestiin vedellä, kuivattiin (MgSO_4) ja haihdutettiin. Jäännös puhdistettiin pylväskromatografioimalla, käyttäen eluenttina seosta, jossa oli tilavuussuhteessa 47:3 metyleenikloridia ja di-
25 etyylietteriä. Näin saatiin 4-[5-(4-alfa-hydroksibentsyyli)fenyyli)tien-2-yyli]-4-metoksitetrahydropyraania (0,41 g, 91 %), s.p. 109 - 110 °C.

Lähtöaineena käytetty 4-[5-(4-alfa-tert-butyylidimetyyllisilyylioksibentsyyli)fenyyli)tien-2-yyli]-4-hydroksitetrahydropyraani saatiin seuraavasti:

- 30 Seosta, jossa oli 4-bromifenyyliitiolin kupari(I)-suolaa [2,51 g; saatu kumentamalla seosta, jossa oli kupari(1)oksidia (1,86 g), 4-bromifenyyliitiolia (5 g) ja etanolia (30 ml), palautusjäähdytyslämpötilassa kolme tun-
35 niä ja suodattamalla], 2-bromitiofeeniä (1,2 ml), pyridiiniä (0,5 ml) ja kinoliinia (8 ml), kuumennettiin

200 °C:ssa kolme tuntia. Seos jäähdytettiin ympäristön lämpötilaan ja jaettiin 6 N suolahapon vesiliuoksen ja dietyylieetterin kesken. Orgaaninen faasi kuivattiin (MgSO_4) ja haihdutettiin. Jäännös puhdistettiin pylväskromatografioimalla, käyttäen eluenttina seosta, jossa oli tilavuussuhteessa 19:1 petroolieetteriä (k.p. 40 - 60 °C) ja metyleenikloridia. Näin saatiin 4-bromifenyyli-2-tienyylisulfidia (0,926 g, 34 %) öljynä.

Grignardin reagenssi valmistettiin 4-bromifenyyli-2-tienyylisulfidista (1,2 g) lisäämällä tipoittain liuosta, jossa oli mainittua ainetta THF:ssa (2 ml), suspensioon, jossa oli magnesiumia (0,09 g) THF:ssa (2,5 ml), jota lämmitettiin varovasti reaktion alkamisen auttamiseksi. Varovaisuus oli tarpeen reaktion alkamisen varmistamiseksi, ennenkuin suurin osa 4-bromifenyyli-2-tienyylisulfidista oli lisätty, sillä muutoin voi syntyä voimakas eksoterminen reaktio. Kun lisäys oli päättynyt, seosta sekoitettiin ympäristön lämpötilassa, kunnes kaikki magnesium oli käytetty. Bentsaldehydiä (0,38 ml) lisättiin tipoittain ja seosta sekoitettiin ympäristön lämpötilassa 16 tuntia. Seos kaadettiin seokseen, jossa oli jäitä ja ammoniumkloridin vesiliuosta (15 % massa/tilavuus) ja uutettiin etyyliasetaatilla. Orgaaninen faasi pestiin vedellä, kuivattiin (MgSO_4) ja haihdutettiin. Jäännös puhdistettiin, käyttäen eluenttina seosta, jossa oli tilavuussuhteessa 10:1 petroolieetteriä (k.p. 40 - 60 °C) ja dietylieetteriä. Näin saatiin 4-(alfa-hydroksibentsyyli)-fenyyli-2-tienyylisulfidia (0,25 g, 23 %) öljynä.

Kun edellä olevat vaiheet oli toistettu, näin saatua tuotetta (0,413 g), tert-butyylidimetyylisilyylikloridia (0,521 g), imidatsolia (0,472 g) ja DMF:a (1,5 ml) sekoitettiin ympäristön lämpötilassa kolme tuntia. Seos jaettiin dietylieetterin ja kylmän veden kesken, se kuivattiin (MgSO_4) ja haihdutettiin. Jäännös puhdistettiin pylväskromatografioimalla, käyttäen eluenttina

petroolieetteriä (k.p. 40 - 60 °C). Näin saatiin 4-(alfa-tert-butyylidimetyylisilyylioksioksibentsyyli)fenyyli-2-tienyyli-sulfidia (0,227 g, 40 %) öljynä.

n-butyyli-litiumia (1,5 M heksaanissa, 0,35 ml)
 5 lisättiin tipoittain liuokseen, jossa oli näin saatua tuotetta (0,225 g) THF:ssa (2 ml) ja joka oli jäähdytetty -78 °C:seen. Seosta sekoitettiin -78 °C:ssa kaksi tuntia. Tetrahydropyran-4-onia (0,06 g) lisättiin seokseen, jota sekoitettiin 16 tuntia ja jonka annettiin hitaasti lämmetä
 10 ympäristön lämpötilaan. Seos jaettiin kylmän kylläisen ammoniumkloridin vesiliuoksen ja etyyliasetaatin kesken. Orgaaninen kerros pestiin vedellä, kuivattiin (MgSO₄) ja haihdutettiin. Jäännös puhdistettiin pylväskromatografioimalla, käyttäen eluenttina seosta, jossa oli tilavuussuhteessa 9:1 metyleenikloridia ja dietyylieetteriä. Näin
 15 saatiin haluttu lähtöaine (0,09 g, 32 %), s.p. 118 - 120 °C.

Esimerkki 14

n-butyyli-litiumia (1,6 M heksaanissa, 2,6 ml) lisättiin tipoittain liuokseen, jossa oli 4-[5-(4-bromifenyylitio)tien-2-yyli]-4-metoksitetrahydropyraania (1,58 g, THF:ssa (16 ml) ja joka oli jäähdytetty -110 °C:seen. Seosta sekoitettiin -110 °C:ssa kaksi tuntia. 4-fluoribentsaldehydiä (0,44 ml) lisättiin tipoittain. Seosta sekoitettiin ja sen annettiin hitaasti lämmetä ympäristön
 25 lämpötilaan. Seos kaadettiin kylläiseen ammoniumkloridin vesiliuokseen ja uutettiin etyyliasetaatilla. Orgaaninen faasi pestiin vedellä, kuivattiin (MgSO₄) ja haihdutettiin. Jäännös puhdistettiin pylväskromatografioimalla, käyttäen eluenttina seosta, jossa oli tilavuussuhteessa 2:3 petroolieetteriä (k.p. 40 - 60 °C) ja dietyylieetteriä. Näin
 30 saatiin 4-[5-(4-(4-fluori-alfa-hydroksibentsyyli)fenyyli-tio)tien-2-yyli]-4-metoksitetrahydropyraania (1,29 g, 73 %) öljynä.

NMR-spektri (CDCl_3 , δ -arvot) 1,85-2,15 (m, 4H), 3,05 (s, 3H), 3,6-3,8 (m, 4H), 4,9 (s, 1H), 5,85 (s, 1H), 6,75-7,5 (m, 10H).

Esimerkki 15

5 Esimerkissä 14 kuvattu menetelmä toistettiin, pait-
si että 2,4-difluoribentsaldehydiä käytettiin 4-fluori-
bentsaldehydin sijaan. Näin saatiin 4-[5-(4-(2,4-difluori-
alfa-hydroksibentsyyli)fenyyloitio)tien-2-yyli]-4-metoksi-
tetrahydropyraania 33 % saannolla öljynä.

10 NMR-spektri (CD_3COCD_3 , δ -arvot) 1,85-2,15 (m, 4H), 3,05 (s, 3H), 3,6-3,8 (m, 4H), 6,7-7,5 (m, 9H).

Esimerkki 16

15 Esimerkissä 14 kuvattu menetelmä toistettiin, pait-
si että pentafluoribentsaldehydiä käytettiin 4-fluori-
bentsaldehydin sijaan. Näin saatiin 4-[5-(4-(2,3,4,5,6-
pentafluori-alfa-hydroksibentsyyli)fenyyloitio)tien-2-
yyli]-4-metoksitetrahydropyraania 49 % saannolla öljynä.

NMR-spektri (CD_3COCD_3 , δ -arvot) 1,8-2,15 (m, 4H), 3,05 (s, 3H), 3,6-3,8 (m, 4H), 6,25 (s, 1H), 7,0-7,5 (m, 6H).

20 **Esimerkki 17**

Esimerkissä 14 kuvattu menetelmä toistettiin, pait-
si että 4-trifluorimetyylibentsaldehydiä käytettiin 4-
fluoribentsaldehydin sijaan. Näin saatiin 4-[5-(4-alfa-
hydroksi-4-trifluorimetyylibentsyyli)fenyyloitio)tien-2-
25 yyli]-4-metoksitetrahydropyraania 79 % saannolla öljynä.

NMR-spektri (CD_3COCD_3 , δ -arvot) 1,8-2,1 (m, 4H), 3,05 (s, 3H), 3,5-3,75 (m, 4H), 5,05 (d, 1H), 5,8 (d, 1H), 7,0-7,75 (m, 10H).

Esimerkki 18

30 Pyridiniumkloorikromaattia (1,19 g) lisättiin vähi-
tellen sekoitettuun liuokseen, jossa oli 4-[5-(4-(4-fluo-
ri-alfa-hydroksibentsyyli)fenyyloitio)tien-2-yyli]-4-metok-
sitetrahydropyraania (0,95 g) metyleenikloridissa (20 ml),
ja seosta sekoitettiin ympäristön lämpötilassa 12 tuntia.
35 Seos suodatettiin ja suodos haihdutettiin. Jäännös puhdis-

tettiin pylväskromatografioimalla, käyttäen eluenttina seosta, jossa oli tilavuussuhteessa 3:2 petroolieetteriä (k.p. 40 - 60 °C) ja dietyylieetteriä. Näin saatiin 4-(5-(4-(4-fluoribentsoyyli)fenyyilitio)tien-2-yyli]-4-metoksitetrahydropyraania (0,683 g, 72 %), s.p. 81 °C.

Esimerkki 19

Käyttäen esimerkissä 18 kuvattua menetelmää, 4-[5-(4-(2,4-difluori-alfa-hydroksibentsyyli)fenyyilitio)tien-2-yyli]-4-metoksitetrahydropyraani saatettiin reagoimaan pyridiniumkloorikromaatin kanssa, jolloin saatiin 4-[5-(4-(2,4-difluoribentsoyyli)fenyyilitio)tien-2-yyli]-4-metoksitetrahydropyraania 77 % saannolla öljynä.

NMR-spektri (CD_3COCD_3 , δ -arvot) 1,9-2,15 (m, 4H), 3,1 (s, 3H), 3,6-3,8 (m, 4H), 7,0-7,8 (m, 9H).

Esimerkki 20

Käyttäen esimerkissä 18 kuvattua menetelmää, 4-[5-(4-2,3,4,5,6-pentafluori-alfa-hydroksibentsyyli)fenyyilitio)tien-2-yyli]-4-metoksitetrahydropyraani saatettiin reagoimaan pyridiniumkloorikromaatin kanssa, jolloin saatiin 4-[5-(4-(2,3,4,5,6-pentafluoribentsoyyli)fenyyilitio)tien-2-yyli]-4-metoksitetrahydropyraania 75 % saannolla, s.p. 93 -94 °C.

Esimerkki 21

Käyttäen esimerkissä 18 kuvattua menetelmää, 4-[5-(4-(alfa-hydroksi-4-trifluorimetyyllibentsyyli)fenyyilitio)tien-2-yyli]-4-metoksitetrahydropyraani saatettiin reagoimaan pyridiniumkloorikromaatin kanssa, jolloin saatiin 4-[5-(4-(4-trifluorimetyyllibentsoyyli)fenyyilitio)tien-2-yyli]-4-metoksitetrahydropyraania 75 % saannolla, s.p. 86 - 87 °C.

Esimerkki 22

Litium-di-isopropyylamidia valmistettiin lisäämällä n-butyylilitiumia (1,6 M heksaanissa, 2,44 ml) liuokseen, jossa oli di-isopropyylamiinia (0,394 g) THF:ssä (5 ml) ja joka oli jäähdytetty -78 °C:seen. Seosta sekoitet-

tiin -78 °C:ssa 15 minuuttia ja jäähdytettiin sitten -85 °C:seen. Liuos, jossa oli 4-(5-bromitien-2-yyli)-4-metoksitetrahydropyraania (1 g) THF:ssa (15 ml), lisättiin tipoittain ja seosta sekoitettiin -85 °C:ssa kaksi tuntia.

5 Liuos, jossa oli di-(1-metyyli-2-okso-1,2,3,4-tetrahydrokinolin-6-yyli)disulfidia (1,5 g) THF:ssa (3 ml), lisättiin tipoittain ja seosta sekoitettiin neljä tuntia ja sen annettiin lämmetä ympäristön lämpötilaan. Seos jaettiin kylläisen ammoniumkloridin vesiliuoksen ja etyyliasetaatin

10 kesken. Orgaaninen faasi pestiin vedellä, kuivattiin (MgSO₄) ja haihdutettiin. Jäännös puhdistettiin pylväskromatografioimalla, käyttäen eluenttina dietyylieetteriä. Näin saatiin 4-[4-bromi-5-(1-metyyli-2-okso-1,2,3,4-tetrahydrokinolin-6-yyli)tien-2-yyli]-4-metoksitetrahydro-

15 pyraania (0,43 g, 26 %) vaahtona.

NMR-spektri (CD₃COCD₃, δ-arvot) 1,9-2,2 (m, 4H), 2,5-3,05 (m, 4H), 3,1 (s, 3H), 3,3 (s, 3H), 3,65-3,7 (m, 4H), 7,0-7,35 (m, 4H).

Esimerkki 23

20 Käyttäen esimerkissä 5 kuvattua menetelmää, (2RS,4SR)-4-(5-bromitien-2-yyli)-4-metoksi-2-metyyllitetrahydropyraani saatettiin reagoimaan di-(4-tert-butyyli-fenyyli)disulfidin kanssa, jolloin saatiin (2RS,4SR)-4-[5-(4-tert-butyylifenyylitio)tien-2-yyli]-4-metoksi-2-metyyllitetrahydropyraania 77 % saannolla öljynä.

25 NMR-spektri (CD₃COCD₃, δ-arvot) 1,20 (d, 3H), 1,3 (s, 9H), 1,3-2,3 (m, 4H), 3,1 (s, 3H), 3,6-3,9 (m, 3H), 7,0-7,5 (m, 6H).

Lähtöaineena käytetty (2RS,4SR)-4-(5-bromitien-2-yyli)-4-metoksi-2-metyyllitetrahydropyraani saatiin seuraavasti:

30

Esimerkissä 11 kuvatun menetelmän osa, joka koski lähtöaineiden valmistusta, toistettiin, paitsi että (2RS)-2-metyyllitetrahydropyran-4-onia (J. Amer. Chem. Soc., 1982, 104, 4666) käytettiin (2S)-2-metyyllitetrahydropyran-

35

4-onin sijaan. Näin saatiin, vähemmän polaarisenä isomeerina, (2RS,4SR)-4-(5-bromitien-2-yyli)-4-hydroksi-2-metyyllitetrahydropyraania 20 % saannolla öljynä.

5 Näin saatu tuote saatettiin reagoimaan metyylijodidin kanssa, käyttäen esimerkissä 1 kuvattua menetelmää. Näin saatiin haluttu lähtöaine 74 % saannolla öljynä.

Esimerkki 24

10 Käyttäen esimerkissä 5 kuvattua menetelmää, (2RS,4SR)-4-(5-bromitien-2-yyli)-4-metoksi-2-metyyllitetrahydropyraani saatettiin reagoimaan di-(1-metyyli-2-tiokso-1,2,3,4-tetrahydrokinolin-6-yyli)disulfidin kanssa, jolloin saatiin (2RS,4SR)-4-metoksi-2-metyyli-4-[5-(1-metyyli-2-tiokso-1,2,3,4-tetrahydrokinolin-6-yyli)tien-2-yyli]tetrahydropyraania 72 % saannolla öljynä.

15 NMR-spektri (CD_3COCD_3 , δ -arvot) 1,15 (d, 3H), 1,25-2,25 (m, 4H), 2,7-3,25 (m, 4H), 3,08 (s, 3H), 3,60-3,90 (m, 3H), 3,85 (s, 3H), 7,0-7,35 (m, 5H).

Esimerkki 25

20 Esimerkissä 6 kuvattua menetelmää käyttäen, 4-metoksi-4-(3-tienyyli)tetrahydropyraani saatettiin reagoimaan di-(1-metyyli-2-okso-1,2,3,4-tetrahydrokinolin-6-yyli)disulfidin kanssa, jolloin saatiin 4-metoksi-4-[2-(1-metyyli-2-okso-1,2,3,4-tetrahydrokinolin-6-yyli)tien-4-yyli]-tetrahydropyraania 26 % saannolla, s.p. 106 -
25 108 °C.

Esimerkki 26

30 Seuraavat esimerkit valaisevat farmaseuttisia lääkekemuotoja, jotka sisältävät kaavan I mukaista yhdistettä tai sen farmaseuttisesti hyväksyttävää suolaa (tästä eteenpäin yhdistettä X), joita lääkekemuotoja käytetään terapeuttisesti tai ennalta ehkäisevästi ihmisille:

	(a)	Tabletti I	mg/tabletti
		Yhdiste X	100
		Laktoosi Ph. Eur.	182,75
5		Ristisidottu natrium- karboksimeetyyliselluloosa	12,0
		Maissitärkkelyspasta (5 % massa/tilavuus -pasta)	2,25
		Magnesiumstearaatti	3,0
10	(b)	Tabletti II	mg/tabletti
		Yhdiste X	50
		Laktoosi Ph. Eur.	223,75
		Ristisidottu natrium- karboksimeetyyliselluloosa	6,0
15		Maissitärkkelys	15,0
		Polyvinyylipyrrolidoni (5 % massa/tilavuus -pasta)	2,25
		Magnesiumstearaatti	3,0
20	(c)	Tabletti III	mg/tabletti
		Yhdiste X	1,0
		Laktoosi Ph. Eur.	93,25
		Ristisidottu natrium- karboksimeetyyliselluloosa	4,0
25		Maissitärkkelyspasta (5 % massa/tilavuus -pasta)	0,75
		Magnesiumstearaatti	
	(d)	Kapseli	mg/kapseli
		Yhdiste X	10
30		Laktoosi Ph. Eur.	488,5
		Magnesiumstearaatti	1,5

	(e)	Injektio I	(50 mg/ml)
		Yhdiste X	5,0 % massa/tilavuus
		1 M Natriumhydroksidiliuos	15,0 % tilav/tilav
		0,1 M Suolahappo	
5		(pH:n säätämiseksi arvoon 7,6)	
		Polyetyleeniglykoli 400	4,5 % massa/tilavuus
		Injektiokelpoinen vesi ad 100 %	
	(f)	Injektio II	(10 mg/ml)
10		Yhdiste X	1,0 % massa/tilavuus
		Natriumfosfaatti BP	3,6 % massa/tilavuus
		0,1 M Natriumhydroksidiliuos	15,0 % tilav/tilav
		Injektiokelpoinen vesi ad 100 %	
15	(g)	Injektio III	(1 mg/ml, pusku- roitu pH6:een)
		Yhdiste X	0,1 % massa/tilavuus
		Natriumfosfaatti BP	2,26 % massa/tila- vuus
20		Sitruunahappo	0,38 % massa/tila- vuus
		Polyetyleeniglykoli 400	3,5 % massa/tilavuus
		Injektiokelpoinen vesi ad 100 %	
25	(h)	Aerosoli I	mg/ml
		Yhdiste X	10,0
		Sorbitaanitrioleaatti	13,5
		Trikloorifluorimetaani	910,0
		Diklooridifluorimetaani	490,0
30	(i)	Aerosoli II	mg/ml
		Yhdiste X	0,2
		Sorbitaanitrioleaatti	0,27
		Trikloorifluorimetaani	70,0
		Diklooridifluorimetaani	280,0
35		Diklooritetrafluorietani	1094,0

	(j)	Aerosoli III	mg/ml
		Yhdiste X	2,5
		Sorbitaanitrioleaatti	3,38
		Trikloorifluorimetaani	67,5
5		Diklooridifluorimetaani	1086,0
		Diklooritetrafluorietaani	191,6
	(k)	Aerosoli IV	mg/ml
		Yhdiste X	2,5
10		Soijalesitiini	2,7
		Trikloorifluorimetaani	67,5
		Diklooridifluorimetaani	1086,0
		Diklooritetrafluorietaani	191,6

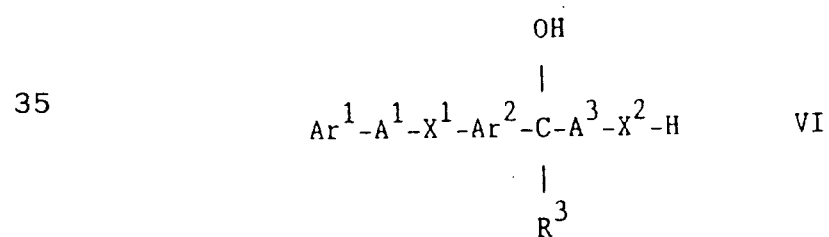
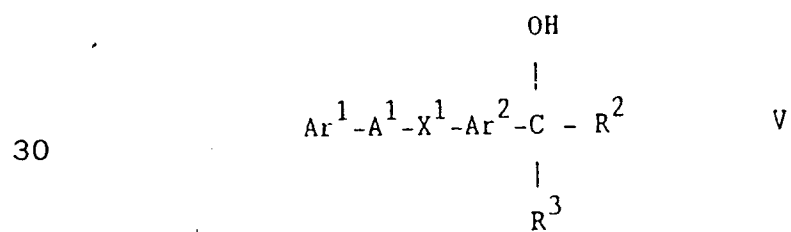
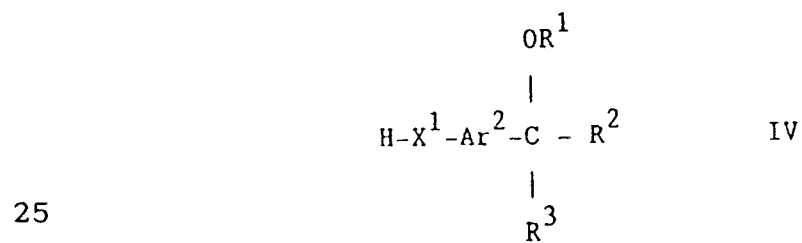
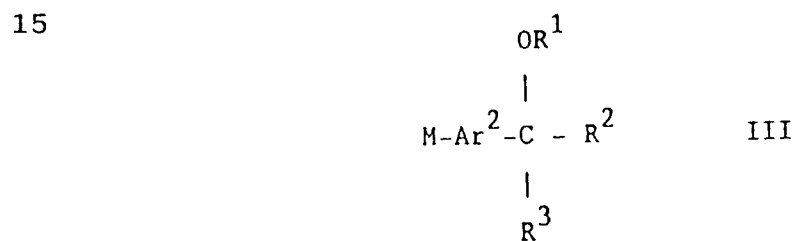
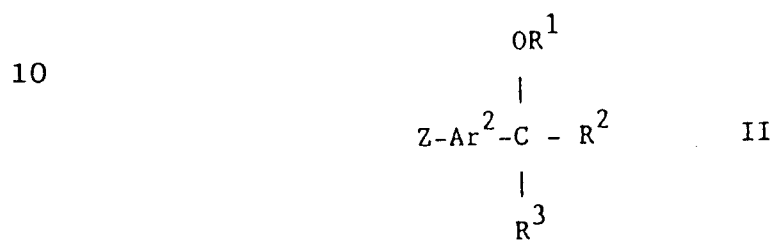
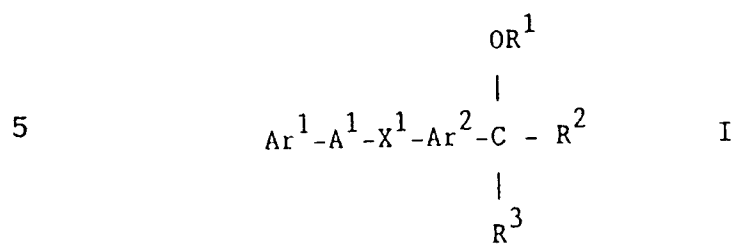
15 **Huomautus**

Edellä olevat formulaatiot voidaan saada tunnetuilla farmasian teknologian menetelmillä. Tabletit (a)-(c) voidaan päällystää suolessa hajoaviksi tunnetuilla tavoilla, esimerkiksi ne voidaan päällystää selluloosa-asetatiftalaatilla. Aerosoliformulaatioita (h)-(k) voidaan käyttää yhdessä standardien, mitattujen annosaerosolipainesumuttimien yhteydessä, ja suspensioivat aineet, sorbitaanitrioleaatti ja soijalesitiini, voidaan korvata vaihtoehtoisesti sellaisilla suspensioivilla aineilla, kuten

20 sorbitaanimononoleaatilla, sorbitaaniseskvioleaatilla,

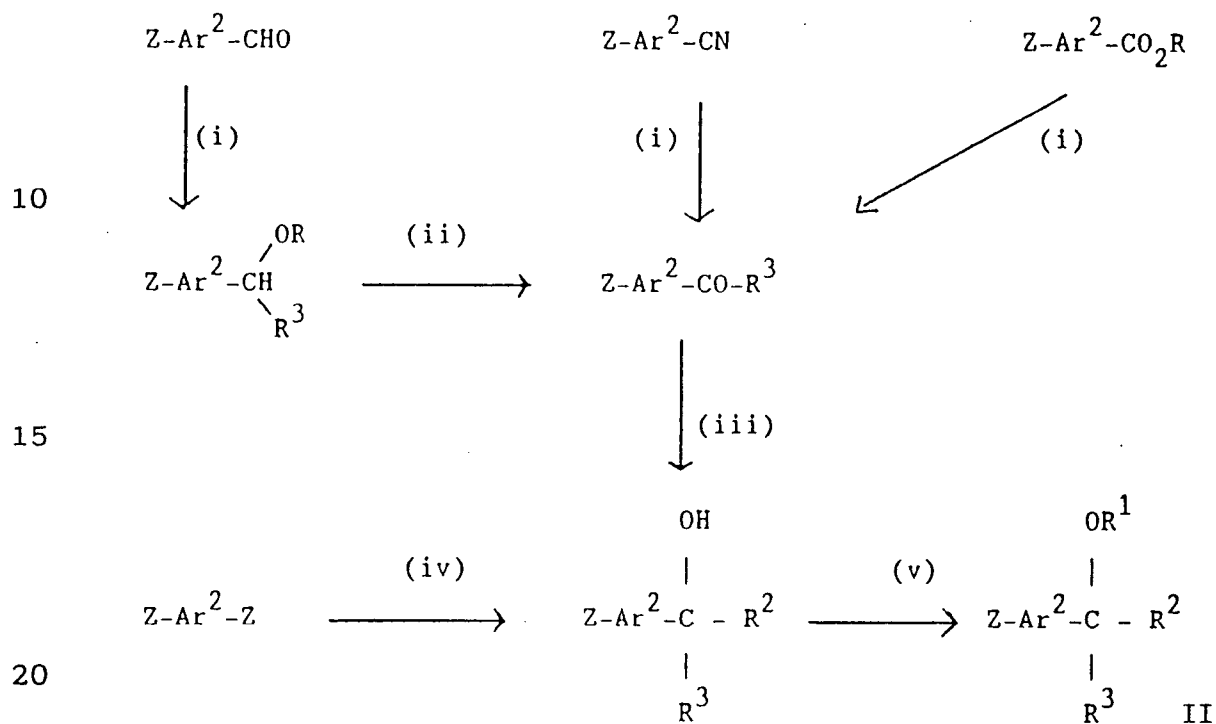
25 polysorbaatti 80:llä, polyglyserolioleaatilla tai oleiinihapolla.

Kemiallisia kaavoja



Reaktionkulkukaavio I

5



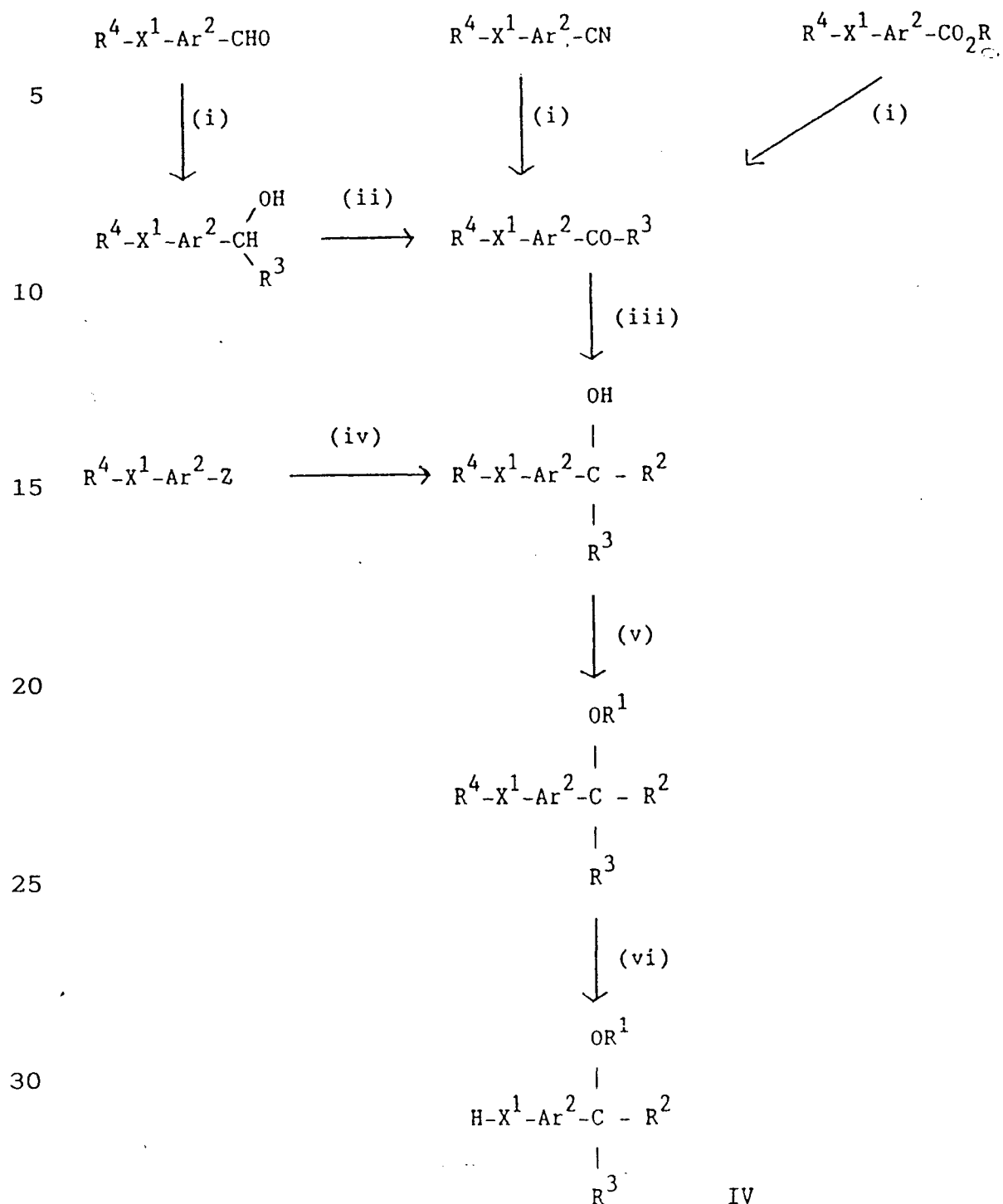
25

Reagenssit:

- 30 (i) R^3Li tai R^3MgZ , THF
- (ii) DDO tai MnO_2
- (iii) R^2Li tai R^2MgZ , THF
- (iv) BuLi tai Mg , THF; R^2COR^3 , THF
- (v) R^1Z , emäs
- Huom. $\text{R} = (1\text{-}4\text{C})\text{-alkyyli}$, kuten Me tai Et

35

Reaktionkulkukaavio II



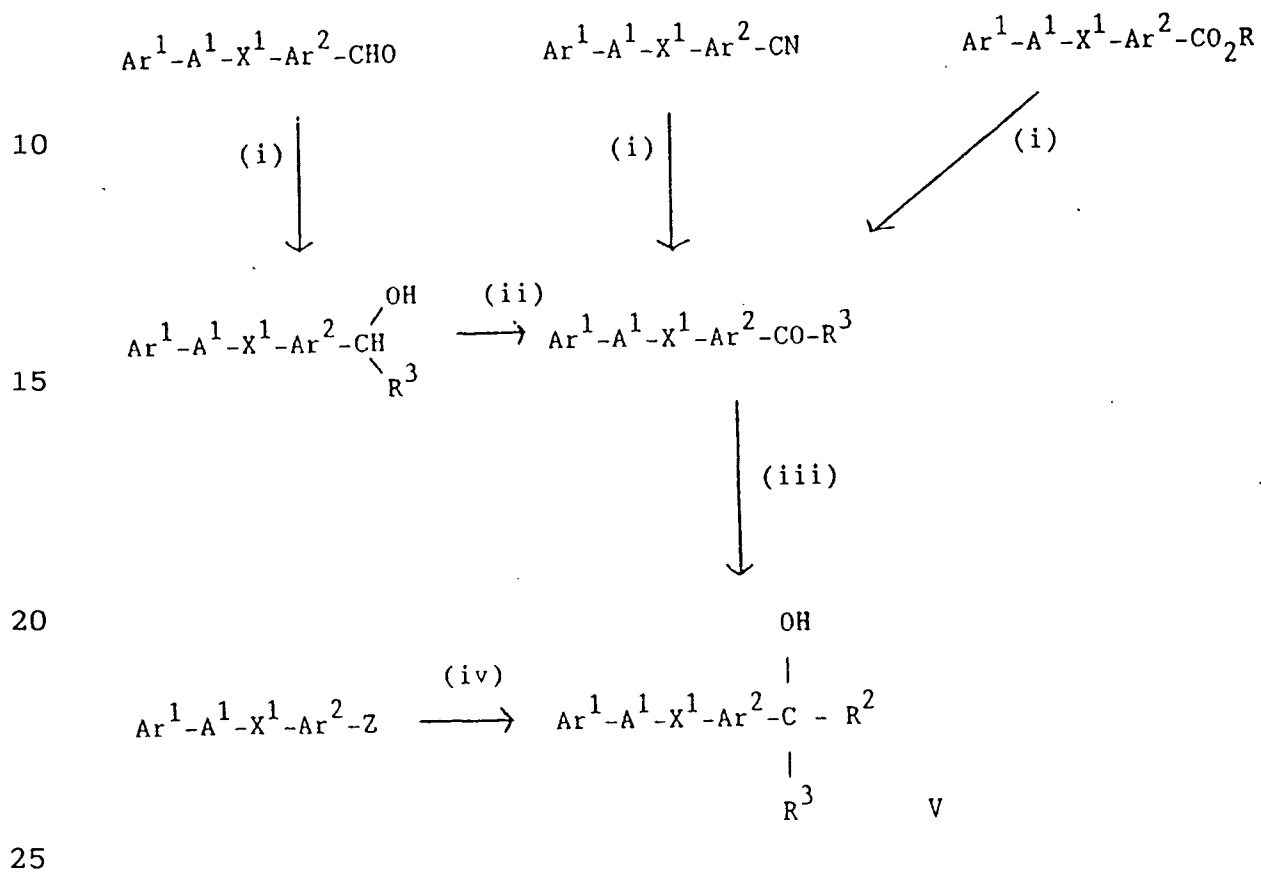
35 Reagenssit:

(i) - (v) kuten reaktionkulkukaaviossa I

(vi) Tavanomainen suojaryhmän R^4 , joka on esim. COMe, THP, CH_2Ph tai Me, poisto.

Reaktionkulkukaavio III

5



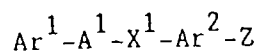
Reagenssit.

(i) - (iv) Kuten reaktionkulkukaaviossa I

35

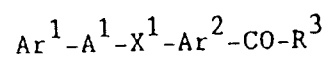
Reaktionkulkukaavio IV

5



(i)

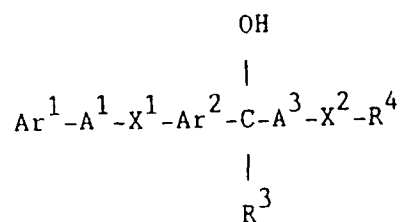
10



(ii)

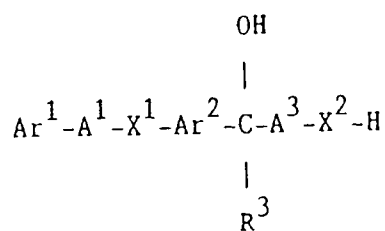


15



(iii)

20



25

VI

30

Reagenssit:

(i) BuLi tai Mg, THF; $\text{R}^3-\text{CO}-\text{A}^3-\text{X}^2-\text{R}^4$ (ii) $\text{R}^4-\text{X}^2-\text{A}^3-\text{Li}$ tai(iii) Tavanomainen suojaryhmän R^4 , joka on esim. COMe,

35

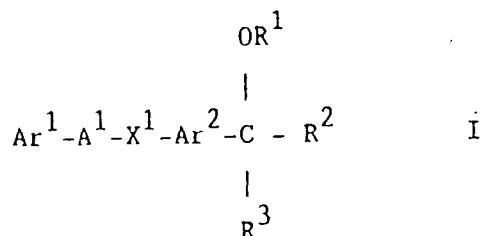
THP, CH_2Ph tai Me, poisto.

Patenttivaatimukset:

1. Kaavan I mukainen heterosykleenijohdannainen

5

10



15

20

25

30

35

jossa Ar^1 on fenyyli tai naftyyli, tai 9- tai 10-atominen bisyklinen heterosyklinen osa, jossa on yksi tai kaksi typpiheteroatomia ja jossa on valinnaisesti lisäheteroatomia, joka on valittu tyydestä, hapestä ja rikistä, ja Ar^1 :ssä voi valinnaisesti olla korkeintaan viisi substituenttia, jotka on valittu seuraavista: amino, halogeeni, hydroksi, syano, okso, tiokso, (1-4C)-alkyyli, (1-4C)-alkoksi, (1-4C)-alkyyliitio, (1-4C)-alkyyliisulfinyyli, (1-4C)-alkyyliisulfonyyli, (1-4C)-alkyyliamino, di-[(1-4C)-alkyyli]-amino, (2-4C)-alkanoyyli, fluori-(1-4C)-alkyyli, syano-(1-4C)-alkyyli, fenyyli, bentsoyyli ja fenyyli-(1-4C)-alkyyli, ja jossa mainituissa fenyyli-, bentsoyyli- tai fenyyli-(1-4C)-alkyyliisubstituenteissa voi valinnaisesti olla substituentti, joka on valittu seuraavista: halogeeni, (1-4C)-alkyyli ja (1-4C)-alkoksi;

jossa A^1 on suora sidos X^1 :een, tai se on (1-3C)-alkyleeni;

jossa X^1 on oksi, tio, sulfinyyli, sulfonyyli tai imino;

Ar^2 on 5-atominen heterosykleeniosa, jossa on yksi heteroatomia, joka on valittu tyydestä, hapestä ja rikistä, jossa voi valinnaisesti olla yksi substituentti, joka on valittu seuraavista: halogeeni, (1-4C)-alkyyli ja (1-4C)-alkoksi; jossa R^1 on (1-4C)-alkyyli, (3-4C)-alkenyyli tai (3-4C)-alkynyyli; ja

- jossa R^2 ja R^3 muodostavat yhdessä ryhmän, jonka kaava on $-A^2-X^2-A^3-$, joka yhdessä sen hiiliatomin kanssa, johon A^2 ja A^3 kiinnittyvät, määrittää renkaan, jossa on 5 - 7 rengasatomia, ja jossa A^2 ja A^3 , jotka voivat olla samoja tai erilaisia, ovat kumpikin (1-3C)-alkyleeni, ja X^2 on oksi, tio, sulfinyyli tai sulfonyyli, ja jossa renkaassa voi olla yksi, kaksi tai kolme substituenttia, jotka voivat olla samoja tai erilaisia ja jotka on valittu seuraavista: hydroksi, (1-4C)-alkyyli ja (1-4C)-alkoksi; tai
- 10 jossa R^2 ja R^3 muodostavat yhdessä ryhmän, jonka kaava on $-A^2-X^2-A^3-$, joka yhdessä sen happiatomin kanssa, johon A^2 kiinnittyy, ja sen hiiliatomin kanssa, johon A^3 kiinnittyy, määrittää renkaan, jossa on 5 - 7 rengasatomia, ja jossa A^2 ja A^3 , jotka voivat olla samoja tai erilaisia, ovat kumpikin (1-3C)-alkyleeni, ja X^2 on oksi, tio, sulfinyyli tai sulfonyyli, ja renkaassa voi olla yksi, kaksi tai kolme (1-4C)-alkyyli-substituenttia, ja jossa R^3 on (1-4C)-alkyyli, (2-4C)-alkenyli tai (2-4C)-alkynyli; tai sen farmaseuttisesti hyväksyttävä suola.
- 20 2. Patenttivaatimuksen 1 mukainen heterosykleenijohdannainen, jonka kaava on I, jossa Ar^1 :ssä oleva valinnainen lisäsubstituentti voi olla α,α -difluoribentsyyli, α -hydroksibentsyyli ja α -[(1-4C)-alkoksi]bentsyyli, joissa substituentteissa voi valinnaisesti olla substituentti, joka on valittu seuraavista: halogeeni, (1-4C)-alkyyli ja (1-4C)-alkoksi.
- 25 3. Patenttivaatimuksen 1 mukainen heterosykleenijohdannainen, jonka kaava on I, jossa Ar^1 on fenyyli tai naftyyli, tai 9- tai 10-atominen bisyklinen heterosyklinen
- 30 osa, jossa on yksi tai kaksi typpiheteroatomia ja jossa on valinnaisesti lisäheteroatomi, joka on valittu tyydestä, hapestä ja rikistä, ja Ar^1 :ssä voi valinnaisesti olla korkeintaan viisi substituenttia, jotka on valittu seuraavista: halogeeni, hydroksi, syano, okso, tiokso, (1-4C)-alkyyli, (1-4C)-alkoksi, (1-4C)-alkyyli-tio, (1-4C)-alkyy-
- 35

- lisulfinyyli, (1-4C)-alkyylisulfonyyli, (1-4C)-alkyyli-amino, di-[(1-4C)-alkyyli]amino, (2-4C)-alkanoyyli, fluori-(1-4C)-alkyyli, syano-(1-4C)-alkyyli, fenyyli, bentsoyyli, fenyyli-(1-4C)-alkyyli, α,α -difluoribentsyyli, α -hydroksibentsyyli ja α -[(1-4C)-alkoksi]bentsyyli, ja jossa
- 5 kuudessa viimeksi mainitussa substituentissa voi valinnaisesti olla korkeintaan viisi substituenttia, jotka on valittu seuraavista: halogeeni, trifluorimetyyli, (1-4C)-alkyyli ja (1-4C)-alkoksi;
- 10 jossa A^1 on suora sidos X^1 :een, tai se on (1-3C)-alkyleeni; jossa X^1 on oksi, tio, sulfinyyli, sulfonyyli tai imino; Ar^2 on 5-atominen heterosykleeniosa, jossa on yksi hetero-
 atomi, joka on valittu tyydestä, hapestä ja rikistä, jossa
 voi valinnaisesti olla yksi substituentti, joka on valittu
- 15 seuraavista: halogeeni, (1-4C)-alkyyli ja (1-4C)-alkoksi; jossa R^1 on (1-4C)-alkyyli, (3-4C)-alkenyli tai (3-4C)-alkynyli; ja
 jossa R^2 ja R^3 muodostavat yhdessä ryhmän, jonka kaava on $-A^2-X^2-A^3-$, joka yhdessä hiiliatomin kanssa, johon A^2 ja A^3
- 20 kiinnittyvät, määrittää renkaan, jossa on 5 - 7 rengas-
 atomia, ja jossa A^2 ja A^3 , jotka voivat olla samoja tai erilaisia, ovat kumpikin (1-3C)-alkyleeni, ja X^2 on oksi, tio, sulfinyyli tai sulfonyyli, ja renkaassa voi olla yksi, kaksi tai kolme substituenttia, jotka voivat olla sa-
- 25 moja tai erilaisia ja jotka on valittu seuraavista: hydroksi, (1-4C)-alkyyli ja (1-4C)-alkoksi; tai
 jossa R^2 ja R^3 muodostavat yhdessä ryhmän, jonka kaava on $-A^2-X^2-A^3$, joka yhdessä sen happiatomin kanssa, johon A^2 kiinnittyy, ja sen hiiliatomin kanssa, johon A^3 kiinnittyy,
- 30 määrittää renkaan, jossa on 5 - 7 rengasatomia, ja jossa A^2 ja A^3 , jotka voivat olla samoja tai erilaisia, ovat kumpikin (1-3C)-alkyleeni, ja X^2 on oksi, tio, sulfinyyli tai sulfonyyli, ja renkaassa voi olla yksi, kaksi tai kolme (1-4C)-alkyylisubstituenttia, ja jossa R^3 on (1-4C)-alkyy-

li, (2-4C)-alkenylyli tai (2-4C)-alkynylyli; tai sen farmaseuttisesti hyväksyttävä suola.

4. Patenttivaatimuksen 1 mukainen heterosykleenijohdannainen, jonka kaava on I, jossa Ar^1 on 1,3,3,-trime-
 5 tyyli-2-oksoindolin-5-yyli, 1,3-dimetyyli-2-okso-2,3-dihydrobentsimidatsol-5-yyli, 3-metyyli-2-okso-2,3-dihydrobentsotiatsol-6-yyli, 1-metyyli-2-okso-1,2-dihydrokinolin-
 6-yyli, 1-etyyli-2-okso-1,2-dihydrokinolin-6-yyli, 4-metyyli-3-okso-2,3-dihydro-4H-1,4-bentsoksatsin-7-yyli tai
 10 2,2,4-trimetyyli-3-okso-2,3-dihydro-4H-1,4-bentsoksatsin-7-yyli;

A^1 on suora sidos X^1 :een, tai se on metyleeni;

X^1 on oksi, tio, sulfinyyli tai sulfonyyli;

Ar^2 on 2,5-furyleeni tai 2,5-tienyleeni;

15 R^1 on metyyli, etyyli tai allyyli; ja

R^2 ja R^3 muodostavat yhdessä ryhmän, jonka kaava on
 $-A^2-X^2-A^3-$, joka yhdessä sen hiiliatomin kanssa, johon A^2 ja
 A^3 kiinnittyvät, määrittää renkaan, jossa on 5 tai 6 ren-
 gasatomia, ja jossa A^2 on etyleeni, A^3 on metyleeni tai
 20 etyleeni ja X^2 on oksi, ja renkaassa voi olla substituentti, joka on valittu metyylistä ja etyylistä; tai sen farmaseuttisesti hyväksyttävä suola.

5. Patenttivaatimuksen 1 mukainen heterosykleenijohdannainen, jonka kaava on I, jossa Ar^1 on 1-metyyli-2-
 25 okso-1,2-dihydrokinolin-6-yyli, 1-etyyli-2-okso-1,2-dihydrokinolin-6-yyli, 1-metyyli-2-okso-1,2,3,4-tetrahydrokinolin-6-yyli, 1-etyyli-2-okso-1,2,3,4-tetrahydrokinolin-6-yyli tai vastaavat 2-tioksojohdannaiset, tai Ar^1 on 4-metyyli-3-okso-2,3-dihydro-4H-1,4-bentsoksatsin-7-yyli;

30 A^1 on suora sidos X^1 :een;

X^1 on oksi, tio, sulfinyyli tai sulfonyyli;

Ar^2 on 2,5-tienyleeni;

R^1 on metyyli, etyyli tai allyyli; ja

R^2 ja R^3 muodostavat yhdessä ryhmän, jonka kaava on

-A²-X²-A³-, joka yhdessä sen hiiliatomin kanssa, johon A² ja A³ kiinnittyvät, määrittää renkaan, jossa on 5 tai 6 rengasatomia, ja jossa A² on etyleeni, A³ on metyleeni tai etyleeni ja X² on oksi, ja renkaassa voi olla substituentti, joka on valittu metyylistä ja etyylistä; tai sen farmaseuttisesti hyväksyttävä suola.

6. Patenttivaatimuksen 1 mukainen heterosykleenijohdannainen, jonka kaava on I, jossa Ar¹ on 4-tert-butyylifenyylili tai naft-2-yyli;
 10 A¹ on suora sidos X¹:een;
 X¹ on tio;
 Ar² on 2,5-tienyleeni;
 R¹ on metyyli; ja
 R² ja R³ muodostavat yhdessä ryhmän, jonka kaava on
 15 -A²-X²-A³-, joka yhdessä sen hiiliatomin kanssa, johon A² ja A³ kiinnittyvät, määrittää renkaan, jossa on 5 tai 6 rengasatomia, ja jossa A² on etyleeni, A³ on metyleeni tai etyleeni ja X² on oksi, ja renkaassa voi olla metyyli substituentti, joka on alfa-asemassa X²:een nähden;
 20 tai sen farmaseuttisesti hyväksyttävä suola.

7. Patenttivaatimuksen 1 mukainen heterosykleenijohdannainen, jonka kaava on I, jossa Ar¹ on 1-metyyli-2-okso-1,2-dihydrokinolin-6-yyli, 1-metyyli-2-tiokso-1,2-dihydrokinolin-6-yyli, 1-metyyli-2-okso-1,2,3,4-tetrahydrokinolin-6-yyli, 1-metyyli-2-tiokso-1,2,3,4-tetrahydrokinolin-6-yyli tai 4-metyyli-3-okso-2,3-dihydro-4H-1,4-bentsoksatsin-7-yyli;
 25 A¹ on suora sidos X¹:een;
 X¹ on tio;
 30 Ar² on 2,5-tienyleeni;
 R¹ on metyyli; ja
 R² ja R³ muodostavat yhdessä ryhmän, jonka kaava on
 -A²-X²-A³-, joka yhdessä sen hiiliatomin kanssa, johon A² ja A³ kiinnittyvät, määrittää renkaan, jossa on 6 rengasatomia, ja jossa A² on etyleeni, A³ on etyleeni ja X² on oksi,
 35

ja renkaassa voi olla metyyli substituentti, joka on alfa-
asemassa X^2 :een nähden; tai sen farmaseuttisesti hyväksyt-
tävä suola.

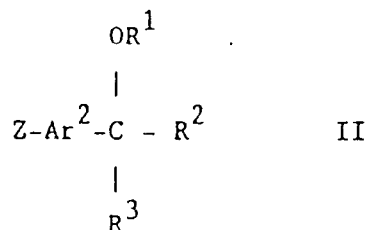
8. Patenttivaatimuksen 1 mukainen heterosykleenijohdannainen, jonka kaava on I, tai sen farmaseuttisesti hyväksyttävä suola, joka on valittu ryhmästä, joka koostuu seuraavista:

4-metoksi-4-[5-(1-metyyli-2-okso-1,2,3,4-tetrahydrokinolin-6-yyli)tien-2-yyli]tetrahydropyraani,
4-metoksi-4-[5-(1-metyyli-2-okso-1,2-dihydrokinolin-6-yyli)tien-2-yyli]tetrahydropyraani,
4-metoksi-4-[5-(1-metyyli-2-tiokso-1,2,3,4-tetrahydrokinolin-6-yyli)tien-2-yyli]tetrahydropyraani,
4-metoksi-4-[5-(4-metyyli-3-okso-2,3-dihydro-4H-1,4-bentsoksatsin-7-yyli)tien-2-yyli]tetrahydropyraani,
(2S,4R)-4-metoksi-2-metyyli-4-[5-(1-metyyli-2-tiokso-1,2,3,4-tetrahydrokinolin-6-yyli)tien-2-yyli]tetrahydropyraani.

9. Menetelmä, jolla valmistetaan patenttivaatimuksen 1 mukaista heterosykleenijohdannaista, jonka kaava on I, tai sen farmaseuttisesti hyväksyttävää suolaa, t u n n e t t u siitä, että se käsittää seuraavaa:

(a) suoritetaan paritusreaktio yhdisteelle, jonka kaava on $Ar^1-A^1-X^1-H$, kaavan II mukaisen yhdisteen kanssa

25



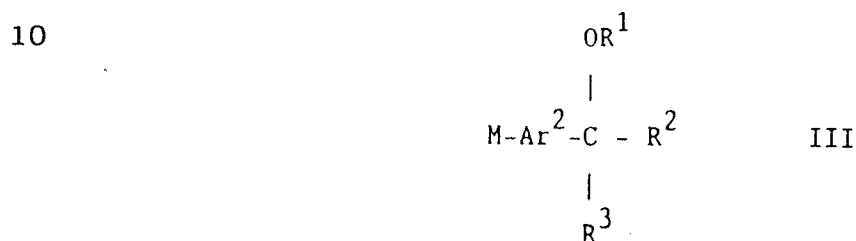
30

jossa Z on korvattavissa oleva ryhmä; edellyttäen, että kun Ar^1 :ssä, R^2 :ssa tai R^3 :ssa on amino-, alkyyliamino- tai hydroksiryhmä, kukin amino-, alkyyliamino- tai hydroksiryhmä voidaan suojata tunnetulla suojaryhmällä, tai vaih-

35

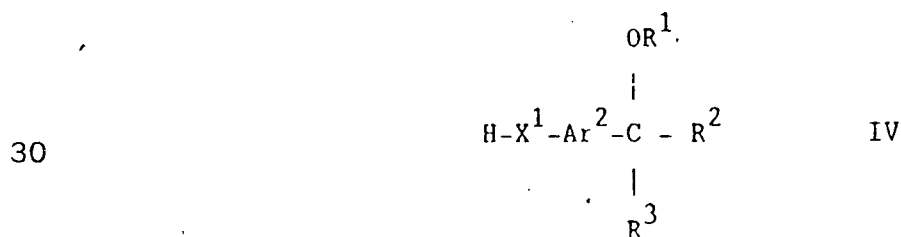
toehtoisesti yhtäkään tällaista ryhmää ei tarvitse suoja-
ta, minkä jälkeen kukin ei-toivottu Ar^1 :ssä, R^2 :ssa tai
 R^3 :ssa oleva suojaryhmä poistetaan tunnetuilla tavoilla;

- (b) suoritetaan paritusreaktio yhdisteelle, jonka
5 kaava on $Ar^1-A^1-X^1-Z$, jossa Z on korvattavissa oleva ryhmä,
tai vaihtoehtoisesti, kun X^1 on tioryhmä, Z voi olla ryhmä,
jonka kaava on $Ar^1-A^1-X^1-$, kaavan III mukaisen metallo-or-
gaanisen reagenssin kanssa



- 15 jossa M on alkalimetalli tai maa-alkalimetalli, tai M on
tunnetun Grignardin reagenssin magnesiumhalogenidiosa;
edellyttäen, että kun Ar^1 :ssä, R^2 :ssa tai R^3 :ssa on amino-,
alkyyliamino- tai hydroksiryhmä, kukin amino-, alkyyliami-
20 no- tai hydroksiryhmä voidaan suojata tunnetulla suoja-
ryhmällä, tai vaihtoehtoisesti yhtäkään tällaista ryhmää
ei tarvitse suojata, minkä jälkeen kaikki ei-toivotut suo-
jaryhmät Ar^1 :ssä, R^2 :ssa tai R^3 :ssa poistetaan tunnetuilla
tavoilla;

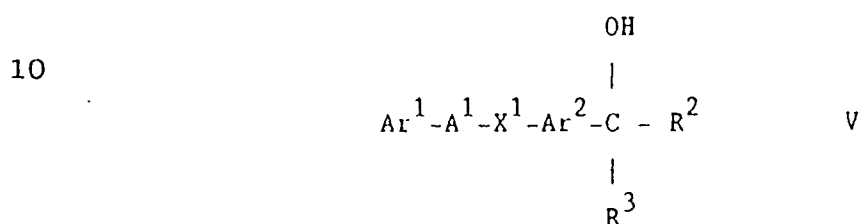
- 25 (c) suoritetaan paritusreaktio kaavan IV mukaisel-
le yhdisteelle



- 35 kaavan Ar^1-A^1-Z mukaisen yhdisteen kanssa, jossa Z on kor-
vattavissa oleva ryhmä; edellyttäen, että kun Ar^1 :ssä,

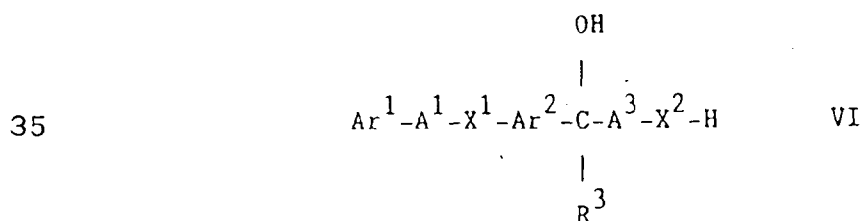
R²:ssa tai R³:ssa on imino-, alkyylimino- tai hydroksiryhmä, kukin amino-, alkyylimino- tai hydroksiryhmä voidaan suojata tunnetulla suojaryhmällä, tai vaihtoehtoisesti yksikään tällainen ryhmä ei tarvitse suojausta, minkä
 5 jälkeen kaikki ei-toivotut suojaryhmät Ar¹:ssä, R²:ssa tai R³:ssa poistetaan tunnetuilla tavoilla.

(d) alkyloidaan kaavan V mukainen yhdiste



15 kaavan R¹-Z mukaisen yhdisteen kanssa, jossa yhdisteessä R¹:llä ja Z:lla on tässä edellä määritellyt merkitykset; edellyttäen, että kun Ar¹:ssä, X¹:ssä, R²:ssa tai R³:ssa on amino-, imino-, alkyylimino- tai hydroksiryhmä, kukin
 20 amino-, imino-, alkyylimino- tai hydroksiryhmä voidaan suojata tunnetulla suojaryhmällä, tai vaihtoehtoisesti yhtäkään tällaista ryhmää ei tarvitse suojata, minkä jälkeen kaikki ei-toivotut suojaryhmät Ar¹:ssä, X¹:ssä, R²:ssa tai R³:ssa poistetaan tunnetuilla tavoilla;

(e) selllaisten kaavan I mukaisten yhdisteiden valmistamiseksi, joissa R¹ ja R² muodostavat yhdessä ryhmän, jonka kaava on -A²-X²-A³-, joka yhdessä sen happiatomin kanssa, johon A² kiinnittyy, määrittää renkaan, jossa on
 5 - 7 rengasatomia, ja jossa A²:lla, X²:lla ja A³:lla on tässä edellä määritellyt merkitykset, ja jossa R³:lla on
 30 tässä edellä määritetty merkitys; syklisoidaan kaavan VI mukainen yhdiste



sen jälkeen, kun se on saatettu reagoimaan sopivan aldehyn-
 din tai ketonin tai tällaisen yhdisteen hemiasetaalin tai
 asetaalin kanssa, tai kaavan $Z-A^2-Z$ mukaisen yhdisteen
 kanssa, jossa Z:lla on tässä edellä määritetty merkitys;
 5 edellyttäen, että kun Ar^1 :ssä tai X^1 :ssä on amino-, imino-,
 alkyylimino- tai hydroksiryhmä, kukin amino-, imino-,
 alkyylimino- tai hydroksiryhmä suojataan tunnetulla suo-
 jaryhmällä, minkä jälkeen kaikki Ar^1 :ssä tai X^1 :ssä olevat
 ei-toivotut suojaryhmät poistetaan tunnetuilla tavoilla;

10 (f) sellaisten kaavan I mukaisten yhdisteiden val-
 mistamiseksi, joissa X^1 on sulfinyyli- tai sulfonyyliryhmä,
 jossa R^2 ja R^3 yhdessä muodostavat ryhmän, jonka kaava on -
 $A^2-X^2-A^3$ - ja X^2 on sulfinyyli- tai sulfonyyliryhmä, tai jos-
 sa R^1 ja R^2 yhdessä muodostavat ryhmän, jonka kaava on -
 15 $A^2-X^2-A^3$ - ja X^2 on sulfinyyli- tai sulfonyyliryhmä, hapete-
 taan kaavan I mukainen yhdiste, jossa X^1 on tioryhmä, ja
 jossa R^2 ja R^3 yhdessä muodostavat ryhmän, jonka kaava on -
 $A^2-X^2-A^3$ - ja X^2 on tioryhmä, tai jossa R^1 ja R^2 muodostavat
 yhdessä ryhmän, jonka kaava on $-A^2-X^2-A^3$ - ja X^2 on tioryhmä;

20 (g) sellaisten kaavan I mukaisten yhdisteiden val-
 mistamiseksi, joissa Ar^1 :ssä on alkyylisubstituentti tai
 substituoitu alkyylisubstituentti vapaassa typpiatomissa,
 tai jossa Ar^2 :ssa on alkoksisubstituentti, alkyloidaan kaa-
 van I mukainen yhdiste, jossa Ar^1 :ssä on vetyatomi maini-
 25 tussa vapaassa typpiatomissa, tai jossa Ar^2 :ssa on hydrok-
 sisubstituentti;

(h) sellaisten kaavan I mukaisten yhdisteiden val-
 mistamiseksi, joissa Ar^1 :ssä on yksi tai useampi tiokso-
 substituentti, suoritetaan reaktio, jossa kaavan I mukai-
 30 nen heterosykleenijohdannainen, jossa Ar^1 :ssä on yksi tai
 useampi oksosubstituentti, saatetaan reagoimaan tiatioivan
 reagenssin kanssa siten, että kukin oksosubstituentti muu-
 tetaan tioksosubstituentiksi; edellyttäen, että kun
 Ar^1 :ssä, X^1 :ssä, Ar^2 :ssa, R^2 :ssa tai R^3 :ssa on amino-, imin-
 35 o-, alkyylimino- tai hydroksisubstituentti, kukin tällai-

nen ryhmä voidaan suojata tunnetulla suojaryhmällä, tai vaihtoehtoisesti yhtäkään tällaista ryhmää ei tarvitse suojata, minkä jälkeen kaikki ei-toivotut suojaryhmät $Ar^1:ssä$, $X^1:ssä$, $Ar^2:ssa$, $R^2:ssa$ ja $R^3:ssa$ poistetaan tunnetuilla tavoilla; tai

5 (i) sellaisten kaavan I mukaisten yhdisteiden valmistamiseksi, joissa $Ar^1:ssä$ on yksi tai useampi valinnaisesti substituoitu α -hydroksibentsyyli substituentti, suoritetaan reaktio, jossa kaavan I mukainen heterosykleenijohdannainen, jossa $Ar^1:ssä$ on yksi tai useampi halogeenisubstituentti, saatetaan reagoimaan metallin tai (1-4C)-alkyyli-litiumreagenssin kanssa, jolloin muodostuu metallo-orgaaninen reagenssi, joka saatetaan reagoimaan valinnaisesti substituoitun bentsaldehydin kanssa; edellyttäen,
10 että kun $Ar^1:ssä$, $X^1:ssä$, $Ar^2:ssa$, $R^2:ssa$ tai $R^3:ssa$ on amino-, imino-, alkyyliamino- tai hydroksiryhmä, kukin tällainen ryhmä voidaan suojata tunnetulla suojaryhmällä, tai vaihtoehtoisesti yhtäkään tällaista ryhmää ei tarvitse suojata, minkä jälkeen kaikki ei-toivotut suojaryhmät
15 $Ar^1:ssä$, $X^1:ssä$, $Ar^2:ssa$, $R^2:ssa$ ja $R^3:ssa$ poistetaan tunnetuilla tavoilla; tai

20 (j) sellaisten kaavan I mukaisten yhdisteiden valmistamiseksi, joissa $Ar^1:ssä$ on yksi tai useampi valinnaisesti substituoitu bentsoyylisubstituentti, hapetetaan kaavan I mukainen heterosykleenijohdannainen, jossa $Ar^1:ssä$ on yksi tai useampi valinnaisesti substituoitu α -hydroksibentsyyli substituentti; ja kun halutaan kaavan I mukaisen uuden yhdisteen farmaseuttisesti hyväksyttävä suola, se voidaan saada siten, että saatetaan mainittu yhdiste
25 reagoimaan sopivan hapon tai emäksen kanssa, käyttäen tunnettua menetelmää.

Viitejulkaisuja - Anförda publikationer

Julkisia suomalaisia patenttihakemuksia: - Offentliga finska patentansökningar

918048 (LO70 413/12)

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

FI

CH

DE

DK

FR

GB

NO

SE

US

[illegible]

This image shows a single sheet of white paper with horizontal ruling lines. The lines are evenly spaced and run across the width of the page. There are no margins, text, or other markings on the paper.

12

Allekirjoitus