(19)

SUOMI - FINLAND
(FI)

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

(10) **FI 901009 A7**

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

(21) Patenttihakemus - Patentansökan - Patent application 901009

(51) Kansainvälinen patenttiluokitus - Internationell patentklassifikation - International patent classification
C07D215/227
C07D213/30
C07D241/42

(22) Tekemispäivä - Ingivningsdag - Filing date **28.02.1990**

(23) Saapumispäivä - Ankomstdag - Reception date **28.02.1990**

(41) Tullut julkiseksi - Blivit offentlig - Available to the public **29.08.1990**

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

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

28.02.1989 EP 89400559

(71) Hakija - Sökande - Applicant

1 • **Ici Pharma,** "Le Galien", 1 Rue de Chaussours, BP 127 F-95022 Cergy Cedex, France, RANSKA, (FR)
2 • **Imperial Chemical Industries PLC,** 20 Manchester Square, London W1U 3AN, ISO-BRITANNIA, (GB)

(72) Keksijä - Uppfinnare - Inventor

1 • **Crawley, Graham Charles,** United Kingdom, ISO-BRITANNIA, (GB)
2 • **Girodeau, Jean-Marc Marie Maurice,** France, RANSKA, (FR)

(74) Asiamies - Ombud - Agent

Kolster Oy Ab, Salmisaarenaukio 1, 00180 Helsinki

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

Heterocykliska cyklonalkaner

Heterosyklisiä sykloalkaaneja

Tämä keksintö koskee uusia heterosyklisiä sykloalkaaneja ja tarkemmin sanottuna uusia heterosyklisiä sykloalkaaneja, jotka ovat 5-lipoksigenaasientsyymin (käytetty myöhemmin viittausta 5-LO) inhibiittoreita. Keksintö koskee myös menetelmiä mainittujen heterosyklisten sykloalkaanien ja mainittuja heterosyklisiä sykloalkaaneja sisältävien uusien farmaseuttisten koostumusten valmistamiseksi. Keksintö käsittää myös mainittujen heterosyklisten sykloalkaanien käytön hoidettaessa erilaisia tulehdussairauksia ja/tai allergisia sairauksia, joihin liittyvät arakidonihapon 5-LO-katalysoidun hapetuksen suorat ja epäsuorat tuotteet, ja uusien lääkkeiden tuottamisen tällaiseen käyttöön.

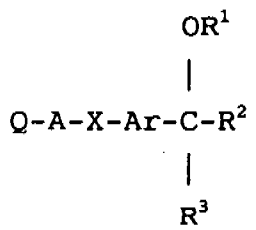
Kuten edellä on mainittu, jäljempänä kuvatut heterosykliset sykloalkaanit ovat 5-LO:n inhibiittoreita, jonka entsyymin tiedetään osallistuvan arakidonihapon hapetuksen katalysoimiseen, jolloin syntyy kaskadiprosessin avulla fysiologisesti aktiivisia leukotrieenejä, kuten leukotrieeniä B_4 (LTB_4), ja peptidilipidileukotrieenejä, kuten leukotrieeniä C_4 (LTC_4) ja leukotrieeniä D_4 (LTD_4) ja erilaisia metaboliitteja.

Leukotrieenien biosynteettisestä suhteesta ja fysiologisista ominaisuuksista on esitetty yhteenveto julkaisussa G.W. Taylor ja S.R. Clarke, Trends in Pharmacological Sciences 7 (1986) s. 100 - 103. Leukotrieenit ja niiden metaboliitit on yhdistetty erilaisten tulehdussairauksien ja allergisten sairauksien, kuten artriittisten sairauksien, astman, allergisen nuhan, atooppisen dermatiitin, psoriasiksen, sydän- ja aivoverisuonten sairauksien ja suolistotulehdussairauksien, syntymiseen ja kehitykseen. Lisäksi leukotrieenit ovat tulehdussairauksien välittäjiä, koska ne pystyvät moduloimaan lymfosyytti- ja leukosyyttitoimintaa. Muut arakidonihapon fysiologisesti

aktiiviset metaboliitit, kuten prostaglandiinit ja tromboksaanit, syntyvät syklo-oksigenaasientsyymin toimiessa arakidonihapossa.

Olemme nyt havainneet, että tietyt heterosykliset sykloalkaanit ovat tehokkaita 5-LO-entsyymin ja siten leukotrieenibiosynteesien inhibiittoreina. Siten tällaiset yhdisteet ovat arvokkaita terapeuttisina aineina hoidettaessa esimerkiksi allergisia tiloja, psoriasista, astmaa, sydän- ja aivoverisuonten sairauksia ja/tai tulehdustiloja ja artriittisia tiloja, jotka ovat pelkästään tai osittain yhden tai useamman leukotrieenin välittämiä.

Keksinnön mukaisesti tarjotaan kaavan I



I

mukainen heterosyklinen sykloalkaani, jossa Q on 6-jäseninen monosyklinen tai 10-jäseninen bisyklinen heterosyklinen ryhmä, joka sisältää yhden tai kaksi typpiatomia ja johon voi mahdollisesti olla liittyneenä yksi, kaksi tai kolme substituenttia ryhmästä, jonka muodostavat halogeeni, hydroksi, okso, karboksi, syaani, amino, (1-4C)alkyyli, (1-4C)alkoksi, fluori(1-4C)alkyyli, (1-4C)alkyyliamino, di[(1-4C)alkyyli]amino, hydroksi(1-4C)alkyyli, amino(1-4C)alkyyli, (1-4C)alkyyliamino(1-4C)alkyyli, di-[(1-4C)alkyyli]amino(1-4C)alkyyli, amino(2-4C)alkoksi, (1-4C)alkyyliamino(2-4C)alkoksi, di[(1-4C)alkyyli]amino(2-4C)alkoksi ja fenyyli(1-4C)alkyyli;

A on (1-6C)alkyleeni, (3-6C)alkenyleeni, (3-6C)alkynyleeni tai syklo(3-6C)alkyleeni;

X on oksi, tio, sulfinyyli, sulfonyyli tai imino;

Ar on fenyleeni, johon voi mahdollisesti olla liittyneenä

yksi tai kaksi substituenttia ryhmästä, jonka muodostavat halogeeni, hydroksi, amino, nitro, syaani, ureido, karbamoyyli, (1-4C)alkyyli, (3-4C)alkenyylioksi, (1-4C)alkoksi, (1-4C)alkyylitio, (1-4C)alkyylisulfinyyli, (1-4C)alkyylisulfonyyli, (1-4C)alkyyliamino, di[(1-4C)alkyyli]amino, fluori(1-4C)alkyyli, (1-4C)alkoksikarbonyyli, N-[(1-4C)alkyyli]karbamoyyli, N,N-di[(1-4C)alkyyli]karbamoyyli, (2-4C)alkanoyyliamino, syaani(1-4C)alkoksi, karbamoyyli(1-4C)alkoksi, amino(2-4C)alkoksi, (1-4C)alkyyliamino-(2-4C)alkoksi, di[(1-4C)alkyyli]amino(2-4C)alkoksi ja (1-4C)alkoksikarbonyyli(1-4C)alkoksi; tai

Ar on 6-jäseninen heterosykleeniryhmä, jossa on korkeintaan kolme typpiatomia ja johon voi mahdollisesti olla liittyneenä yksi tai kaksi substituenttia ryhmästä, jonka muodostavat halogeeni, hydroksi, amino, syaani, (1-4C)alkyyli, (1-4C)alkoksi, (1-4C)alkyyliamino ja di[(1-4C)alkyyli]amino;

R^1 on vety, (1-6C)alkyyli, (3-6C)alkenyyli, (3-6C)alkynyyli, syaani(1-4C)alkyyli tai (2-4C)alkanoyyli, tai R^1 on bentsoyyli, johon voi mahdollisesti olla liittyneenä substituentti ryhmästä, jonka muodostavat halogeeni, (1-4C)-alkyyli ja (1-4C)alkoksi; ja

R^2 ja R^3 muodostavat yhdessä (3-6C)alkyleeniryhmän, joka yhdessä hiiliatomin kanssa, johon R^2 ja R^3 ovat kiinnittyneet, muodostaa renkaan, jossa on 4 - 7 rengasatomia ja johon voi olla liittyneenä yksi tai kaksi substituenttia, jotka voivat olla samat tai erilaiset ja ne on valittu ryhmästä, jonka muodostavat hydroksi, (1-4C)alkyyli, (1-4C)alkoksi, (1-4C)alkyylitio, (1-4C)alkyylisulfinyyli ja (1-4C)alkyylisulfonyyli, tai johon renkaaseen voi olla liittyneenä (1-4C)alkyleenidioksisubstituentti;

tai sen farmaseuttisesti hyväksyttävä suola.

Kemialliset kaavat, joihin on viitattu tässä roomalaisilla numeroilla, on mukavuussyistä esitetty erillisellä sivulla jäljempänä.

Tässä selityksessä yleinen termi "alkyyli" käsittää sekä haarautumattomat että haarautuneet alkyyliryhmät. Kuitenkin viittaukset yksittäisiin alkyyliryhmiin, kuten "propyyliin", tarkoittavat ainoastaan haarautumattomia ketjuja ja viittaukset yksittäisiin haarautuneisiin alkyyliryhmiin, kuten "isopropyyliin", tarkoittavat ainoastaan haarautuneita ketjuja. Muille yleisille termeille käytetään analogista tapaa.

On ymmärrettävä, että sikäli kuin tietyt edellä määritellyt kaavan I mukaiset yhdisteet esiintyvät optisesti aktiivisissa tai raseemisissa muodoissa yhden tai useamman substituentin vuoksi, jossa on asymmetrinen hiiliatomi, keksintö käsittää aktiivisen aineosan määritelmässään minkä tahansa tällaisen optisesti aktiivisen tai raseemisen muodon, jolla on kyky inhiboida 5-LO:a. Optisesti aktiivisten muotojen synteesi voidaan toteuttaa alalla hyvin tunnetuilla orgaanisen kemian standardimenetelmillä, esimerkiksi optisesti aktiivisten lähtöaineiden synteesillä tai raseemisen muodon resoluutiolla. Samoin inhiboivat ominaisuudet 5-LO:a vastaan voidaan määrittää käyttäen tavallisia laboratoriomenetelmiä, joihin on viitattu jäljempänä.

On myös ymmärrettävä, että sikäli kuin tietyillä edellä määritellyillä kaavan I mukaisilla yhdisteillä voi esiintyä tautomeriaa, esimerkiksi kaavan I mukaisella yhdisteellä, jossa ryhmässä Q on okso- tai hydroksisubstituentti, ja tässä esitetyt mahdolliset kaavakuvat voivat edustaa ainoastaan yhtä mahdollisista tautomeerisistä muodoista, keksintö käsittää määritelmässään minkä tahansa kaavan I mukaisen yhdisteen tautomeerisen muodon, jolla on kyky inhiboida 5-LO:a, eikä sitä pidä rajoittaa pelkästään yhteen tautomeeriseen muotoon, jota on käytetty kaavakuvissa.

Sopivia merkityksiä yleisille termeille, joihin on viitattu edellä, ovat mm. jäljempänä esitetyt merkitykset.

Sopiva merkitys symbolille Q, kun se on 6-jäseninen monosyklinen tai 10-jäseninen bisyklinen heterosyklinen ryhmä, jossa on yksi tai kaksi typpiatomia, on esimerkiksi pyridyyli, pyridatsinyyli, pyrimidinyyli, pyratsinyyli, kinolyyli, isokinolyyli, kinnolinyyli, kinatsolinyyli, kinoksalinyyli, ftalatsinyyli tai naftyridinyyli tai jonkin niistä hydrattu johdannainen, kuten esimerkiksi 1,2-dihydropyridyyli tai 1,2-dihydrokinolyyli. Heterosyklinen ryhmä voi olla liittynyt minkä tahansa vapaan typpiatomin välityksellä ja sen mihin tahansa vapaaseen asemaan, mukaanlukien minkä tahansa vapaan typpiatomin, voi olla liittyneenä substituentti.

Kun Q on 10-jäseninen bisyklinen heterosyklinen ryhmä, jossa on yksi tai kaksi typpiatomia, on ymmärrettävää, että Q voi olla kiinnittynyt ryhmään A jommasta kummasta bisyklisen heterosyklisen ryhmän kahdesta renkaasta.

Q on sopivasti esimerkiksi 2-pyridyyli, 3-pyridyyli, 4-pyridyyli, 3-pyridatsinyyli, 4-pyridatsinyyli, 2-pyrimidinyyli, 4-pyrimidinyyli, 5-pyrimidinyyli, 2-pyratsinyyli, 2-kinolyyli, 3-kinolyyli, 5-kinolyyli, 6-kinolyyli, 7-kinolyyli, 1-isokinolyyli, 3-isokinolyyli, 6-isokinolyyli, 7-isokinolyyli, 3-kinnolyyli, 6-kinnolyyli, 7-kinnolyyli, 2-kinatsolinyyli, 4-kinatsolinyyli, 6-kinatsolinyyli, 7-kinatsolinyyli, 2-kinoksalinyyli, 5-kinoksalinyyli, 6-kinoksalinyyli, 1-ftalatsinyyli, 6-ftalatsinyyli, 1,5-naftyridin-2-yyli, 1,5-naftyridin-3-yyli, 1,6-naftyridin-3-yyli, 1,6-naftyridin-7-yyli, 1,7-naftyridin-3-yyli, 1,7-naftyridin-6-yyli, 1,8-naftyridin-3-yyli, 2,6-naftyridin-6-yyli tai 2,7-naftyridin-3-yyli.

Sopiva merkitys halogeenisubstituentille, joka voi olla läsnä ryhmässä Q, Ar tai R^1, on esimerkiksi fluori, kloori, bromi tai jodi.

Sopiva merkitys (1-4C)alkyylisubstituentille, joka voi olla läsnä ryhmässä Q, Ar tai R^1, on esimerkiksi metyy-

li, etyyli, propyyli, isopropyyli, butyyli, isobutyyli tai sec-butyyli.

Sopiva merkitys (1-4C)alkoksisubstituentille, joka voi olla läsnä ryhmässä Q, Ar tai R^1, on esimerkiksi metoksi, etoksi, propoksi, isopropoksi tai butoksi.

Sopiva merkitys fluori(1-4C)alkyylisubstituentille, joka voi olla läsnä ryhmässä Q tai Ar, on esimerkiksi fluorimetyyli, difluorimetyyli, trifluorimetyyli, 2-fluorietyyli, 2,2,2-trifluorietyyli tai pentafluorietyyli.

Sopiva merkitys symbolille A, kun se on (1-6C)alkyleeni, on esimerkiksi metyleeni, etyleeni, etylideeni, trimetyleeni, propylideeni, tetrametyleeni tai pentametyleeni; kun se on (3-6C)alkenyleeni, sopiva merkitys on esimerkiksi 1-propenyleeni, 2-metyyliprop-1-enyleeni, 3-metyyliprop-1-enyleeni, 1-butenyleeni tai 2-butenyleeni; ja kun se on (3-6C)alkynyleeni, sopiva merkitys on esimerkiksi 1-propynyleeni, 3-metyyliprop-1-ynyleeni, 1-butynyleeni tai 2-butynyleeni.

Sopiva merkitys symbolille A, kun se on syklo(3-6C)alkyleeni, on esimerkiksi syklopropylideeni, 1,2-syklopropyleeni, syklopentylideeni, 1,2-syklopentyleeni, sykloheksylideeni tai 1,4-sykloheksyleeni.

Sopiva merkitys symbolille Ar, kun se on fenyleeni, on esimerkiksi 1,3-fenyleeni tai 1,4-fenyleeni.

Sopiva merkitys symbolille Ar, kun se on 6-jäseninen heterosykleeniryhmä, jossa on korkeintaan kolme typpiatomia, on esimerkiksi pyridyleeni, pyrimidinyleeni, pyridatsinyleeni, pyratsinyleeni tai 1,3,5-triatsinyleeni. Kun Ar on 6-jäseninen heterosykleeniryhmä, jossa on korkeintaan kolme typpiatomia, se on sopivasti esimerkiksi 2,4-, 2,5-, 3,5-tai 2,6-pyridyleeni, 2,4-, 2,5- tai 4,6-pyrimidinyleeni, 3,5- tai 3,6-pyridatsinyleeni tai 2,5- tai 2,6-pyratsinyleeni.

Sopivia merkityksiä substituenteille, jotka voivat olla läsnä ryhmässä Q tai Ar, ovat esimerkiksi:

(1-4C)alkyyliaminolle: metyyliamino, etyyliamino, propyyliamino ja butyyliamino;
di[(1-4C)alkyyli]aminolle: dimetyyliamino, dietyyliamino ja dipropyyliamino;
amino(2-4C)alkoksille: 2-aminoetoksi, 3-aminopropoksi ja 4-aminobutoksi;
(1-4C)alkyyliamino(2-4C)-alkoksille: 2-metyyliaminoetoksi, 3-metyyliaminopropoksi ja 2-etyyliaminoetoksi;
di[(1-4C)alkyyli]amino(2-4C)alkoksille: 2-dimetyyliaminoetoksi-3-dimetyyliaminopropoksi ja 2-dietyyliaminoetoksi.

Sopivia merkityksiä substituenteille, jotka voivat olla läsnä ryhmässä Q ovat esimerkiksi:
hydroksi(1-4C)alkyylille: hydroksimetyyli, 1-hydroksietyyli, 2-hydroksietyyli, 2-hydroksietyyli, 2-hydroksipropyyli ja 3-hydroksipropyyli;
amino(1-4C)alkyylille: aminometyyli, 1-aminoetyyli, 2-aminoetyyli, 2-aminopropyyli ja aminopropyyli;
(1-4C)alkyyliamino(1-4C)-alkyylille: metyyliaminometyyli, 2-metyyliaminoetyyli, 3-metyyliaminopropyyli, etyyliaminometyyli ja 2-etyyliaminoetyyli;
di[(1-4C)alkyyli]amino(1-4C)alkyylille: dimetyyliaminometyyli, 2-dimetyyliaminoetyyli, 3-dimetyylipropyyli, dietyyliaminometyyli ja 2-dietyyliaminoetyyli;
fenyyli(1-4C)alkyylille: bentsyyli, feenietyyli ja 3-fenyylipropyyli.

Sopivia merkityksiä substituenteille, jotka voivat olla läsnä ryhmässä Ar, ovat esimerkiksi:
(3-4C)alkenyylioksille: allyylioksi, metyyliallyylioksi, but-2-enyylioksi ja but-3-enyylioksi;
(1-4C)alkyylitiolle: metyylitio, etyylitio, propyylitio, isopropyylitio ja butyylitio;
(1-4C)alkyylisulfinyylille: metyylisulfinyyli, etyylisulfinyyli, propyylisulfinyyli, isopropyylisulfinyyli ja butyylisulfinyyli;

(1-4C)alkyylisulfonyylille: metyylisulfonyyli, etyylisulfonyyli, propyylisulfonyyli, isopropyylisulfonyyli ja butyylisulfonyyli;
(1-4C)alkoksikarbonyylille: metoksikarbonyyli, etoksikarbonyyli ja tert-butoksikarbonyyli;
N-[(1-4C)alkyyli]karbamoyylille: N-metyylikarbamoyyli, N-etyylikarbamoyyli ja N-propyylikarbamoyyli;
N,N-di[(1-4C)alkyyli]karbamoyylille:N,N-dimetyylikarbamoyyli ja N,N-dietyylikarbamoyyli;
(2-4C)alkanoyyliaminolle: asetamido, propionamido ja butyyriamido;
syaani(1-4C)alkoksille: syaanimetoksi, 2-syaanietoksi ja 3-syaanipropoksi;
karbamoyyli(1-4C)alkoksille: karbamoyylimetoksi, 2-karbamoyylietoksi ja 3-karbamoyylipropoksi;
(1-4C)alkoksikarbonyyli(1-4C)alkoksille: metoksikarbonyylimetoksi, 2-metoksikarbonyylietoksi, etoksikarbonyylimetoksi ja 2-etoksikarbonyylietoksi.

Sopiva merkitys symbolille R^1, kun se on (1-6C)alkyyli, on esimerkiksi metyyli, etyyli, propyyli, butyyli, pentyyli tai heksyyli.

Sopiva merkitys symbolille R^1, kun se on (3-6C)alkenyyli, on esimerkiksi allyyli, 2-butenyyli tai 3-butenyyli; ja kun se on (3-6C)alkynyyli, sopiva merkitys on esimerkiksi 2-propynyyli tai 2-butynyyli.

Sopiva merkitys symbolille R^1, kun se on (2-4C)alkanoyyli, on esimerkiksi asetyyli, propionyyli tai butyryyli.

Sopiva merkitys symbolille R^1, kun sen on syaani(1-4C)alkyyli, on esimerkiksi syaanimetyyli, 2-syaanietyyli tai 3-syaanipropyyli.

Sopivia merkityksiä symboleille R^2 ja R^3, kun ne muodostavat yhdessä (3-6C)alkyleeniryhmän, joka yhdessä hiiliatomin kanssa, johon R^2 ja R^3 ovat kiinnittyneet, muodostaa renkaan, jossa on 4 - 7 rengasatomia, ovat esimer-

kiksi trimetyleeni, tetrametyleeni, pentametyleeni ja heksametyleeni. Sopivia merkityksiä yhdelle tai kahdelle substituentille, jotka voivat olla läsnä mainitussa 4 - 7 -jäsenisessä renkaassa, ovat esimerkiksi:

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

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

(1-4C)alkyylitiolle: metyylitio, etyylitio, propyylitio, isopropyylitio ja butyylitio;

(1-4C)alkyylisulfinyylille: metyylisulfinyyli, etyylisulfinyyli, propyylisulfinyyli, isopropyylisulfinyyli ja butyylisulfinyyli;

(1-4C)alkyylisulfonyylille: metyylisulfonyyli, etyylisulfonyyli, propyylisulfonyyli,isopropyylisulfonyyli ja butyylisulfonyyli;

(1-4C)alkyleenidioksille: metyleenidioksi ja etyleenidioksi.

Sopiva keksinnön mukaisen heterosyklisen sykloalkaanin farmaseuttisesti hyväksyttävä suola, joka on riittävän emäksinen, on happoadditiosuola esimerkiksi epäorgaanisen tai orgaanisen hapon kanssa, esimerkiksi kloorivety-, bromivety-, rikki-, fosfori-, trifluorietikka-, sitruuna- tai maleiinihapon kanssa. Lisäksi sopiva keksinnön mukaisen heterosyklisen sykloalkaanin farmaseuttisesti hyväksyttävä suola, joka on riittävän hapan (esimerkiksi keksinnön mukainen heterosyklinen sykloalkaani, jossa on karboksiryhmä), on alkalimetallisuola, esimerkiksi natrium-tai kaliumsuola, maa-alkalimetallisuola, esimerkiksi kalsium- tai magnesiumsuola, ammoniumsuola tai suola orgaanisen emäksen kanssa, jolloin aikaansaadaan fysiologisesti hyväksyttävä kationi, esimerkiksi suola metyyliamiinin, dimetyyliamiinin, trimetyyliamiinin, piperidiinin, morfoliinin tai tris-(2-hydroksietyyli)amiinin kanssa.

Kyseessä olevat keksinnön mukaiset uudet yhdisteet ovat esimerkiksi heterosyklisiä sykloalkaaneja, joilla on kaava I, jossa:

(a) Q on 2-pyridyyli, 3-pyridyyli, 3-pyridatsinyyli, 2-pyrimidinyyli tai 2-pyratsinyyli, johon voi mahdollisesti olla liittyneenä yksi substituentti ryhmästä, jonka muodostavat kloori, hydroksi, syaani, metyyli, metoksi ja trifluorimetyyli; ja A, X, Ar, R^1, R^2 ja R^3 ovat edellä määritellyt;

(b) Q on 2-pyridyyli tai 3-pyridyyli; A on 1-propenyleeni tai 1-propynyleeni; ja X on oksi; ja Ar, R^1, R^2 ja R^3 ovat edellä määritellyt;

(c) Q on 2-kinolyyli, 3-kinolyyli, 6-kinolyyli, 7-kinolyyli, 3-isokinolyyli, 6-isokinolyyli, 7-isokinolyyli, 3-kinnolyyli, 2-kinatsolinyyli, 6-kinatsolinyyli, 2-kinoksalinyyli, 6-kinoksalinyyli, 6-ftalatsinyyli, 1,7-naftyridin-3-yyli, 1,7-naftyridin-6-yyli, 1,8-naftyridin-3-yyli tai 2,7-naftyridin-3-yyli, johon voi mahdollisesti olla liittyneenä yksi tai kaksi substituenttia ryhmästä, jonka muodostavat fluori, kloori, hydroksi, okso, syaani, metyyli, metoksi ja trifluorimetyyli; ja A, X, Ar, R^1, R^2 ja R^3 ovat edellä määritellyt;

(d) Q on 3-kinolyyli, 5-kinolyyli, 6-kinolyyli, 7-kinolyyli, 3-isokinolyyli, 2-kinatsolinyyli, 6-kinatsolinyyli tai 6-kinoksalinyyli, johon voi mahdollisesti olla liittyneenä yksi, kaksi tai kolme substituenttia ryhmästä, jonka muodostavat fluori, kloori, hydroksi, okso, metyyli, etyyli, propyyli, trifluorimetyyli, 2-fluorietyyli, 2-dimetyyliaminoetyyli ja bentsyyli; ja A, X, Ar, R^1, R^2 ja R^3 ovat edellä määritellyt;

(e) Q on 1,2-dihydro-2-oksokinolin-3-yyli, 1,2-dihydro-2-oksokinolin-6-yyli, 1,2-dihydro-2-oksokinolin-7-yyli, 3,4-dihydro-4-oksokinatsolin-6-yyli, 1,2-dihydro-2-okso-1,7-naftyridin-3-yyli tai 1,2-dihydro-2-okso-1,8-naftyridin-3-yyli, johon voi mahdollisesti olla liittyneenä

yksi tai kaksi substituenttia ryhmästä, jonka muodostavat fluori, kloori, syaani, metyyli, metoksi ja trifluorimetyyli; ja A, X, Ar, R^1, R^2 ja R^3 ovat edellä määritellyt;

(f) Q on 1,2-dihydro-2-oksokinolin-3-yyli, 1,2-dihydro-2-oksokinolin-5-yyli, 1,2-dihydro-2-oksokinolin-6-yyli tai 1,2-dihydro-2-oksokinolin-7-yyli, johon voi mahdollisesti olla liittyneenä yksi tai kaksi substituenttia ryhmästä, jonka muodostavat fluori, kloori, metyyli, etyyli, propyyli, trifluorimetyyli, 2-fluorietyyli, 2-dimetyyliaminoetyyli ja bentsyyli; ja A, X, Ar, R^1, R^2 ja R^3 ovat edellä määritellyt;

(g) Q on 1,2-dihydro-2-oksokinolin-3-yyli, 1,2-dihydro-2-oksokinolin-5-yyli, 1,2-dihydro-2-oksokinolin-6-yyli tai 1,2-dihydro-2-oksokinolin-7-yyli, johon on liittynyt 1-substituentti ryhmästä, jonka muodostavat metyyli, etyyli, propyyli, 2-fluorietyyli, 2-dimetyyliaminoetyyli ja bentsyyli, ja johon voi mahdollisesti olla liittynyt substituentti ryhmästä, jonka muodostavat fluori, kloori ja trifluorimetyyli; ja A, X, Ar, R^1, R^2 ja R^3 ovat edellä määritellyt;

(h) A on metyleeni, etyleeni, trimetyleeni, 1-propenyleeni, 2-metyyliprop-1-enyleeni tai 1-propynyleeni ja Q, X, Ar, R^1, R^2 ja R^3 ovat edellä määritellyt;

(i) A on metyleeni, 1-propenyleeni tai 1-propynyleeni; ja Q, X, Ar, R^1, R^2 ja R^3 ovat edellä määritellyt;

(j) X on oksi ja Q, A, Ar, R^1, R^2 ja R^3 ovat edellä määritellyt;

(k) Ar on 1,3-fenyleeni tai 1,4-fenyleeni, johon voi mahdollisesti olla liittyneenä yksi substituentti ryhmästä, jonka muodostavat fluori, kloori, hydroksi, amino, nitro, metyyli, metoksi, metyylitio, metyylisulfinyyli, metyylisulfonyyli, metyyliamino, dimetyyliamino, trifluorimetyyli, asetamido, syaanimetoksi ja karbamoyylimetoksi; ja Q, A, X, R^1, R^2 ja R^3 ovat edellä määritellyt;

(l) Ar on 1,3-fenyleeni tai 1,4-fenyleeni, johon voi mahdollisesti olla liittyneenä yksi tai kaksi substi-

tuenttia ryhmästä, jonka muodostavat fluori, kloori, hydroksi, amino, ureido, metoksi ja trifluorimetyyli ja Q, A, X, R^1, R^2 ja R^3 ovat edellä määritellyt;

(m) Ar on 2,4-, 2,5-, 3,5- tai 2,6-pyridyleeni tai 4,6-pyrimidinyleeni, johon voi mahdollisesti olla liittyneenä yksi substituentti ryhmästä, jonka muodostavat kloori, metyyli ja metoksi; ja Q, A, X, R^1, R^2 ja R^3 ovat edellä määritellyt;

(n) Ar on 3,5-pyridyleeni; ja Q, A, X, R^1, R^2 ja R^3 ovat edellä määritellyt;

(o) R^1 on vety, metyyli, etyyli, allyyli, 2-propynyyli tai syaanimetyyli; ja Q, A, X, Ar, R^2 ja R^3 ovat edellä määritellyt;

(p) R^1 on metyyli, etyyli, allyyli tai 2-propynyyli; ja Q, A, X, Ar, R^2 ja R^3 ovat edellä määritellyt;

(q) R^2 ja R^3 muodostavat yhdessä tetrametyleeni- tai pentametyleeniryhmän, joka yhdessä hiiliatomin kanssa, johon R^2 ja R^3 ovat kiinnittyneet, muodostaa renkaan, jossa on 5 tai 6 rengasatomia ja johon voi olla liittyneenä substituentti ryhmästä, jonka muodostavat hydroksi, metyyli, metoksi, etoksi, metyylitio, metyylisulfinyyli, metyylisulfonyyli ja metyleenidioksi; ja Q, A, X, Ar ja R^1 ovat edellä määritellyt; tai

(r) R^2 ja R^3 muodostavat yhdessä tetrametyleeniryhmän, joka yhdessä hiiliatomin kanssa, johon R^2 ja R^3 ovat kiinnittyneet, muodostaa renkaan, jossa on 5 rengasatomia ja johon voi olla liittyneenä substituentti, joka voi olla hydroksi tai metoksi; ja Q, A, X, Ar ja R^1 ovat edellä määritellyt;

tai niiden farmaseuttisesti hyväksyttäviä suoloja.

Erityinen keksinnön mukainen yhdiste käsittää kaavan I mukaisen heterosyklisen sykloalkaanin, jossa Q on pyridyyli, pyrimidinyyli, pyratsinyyli, kinolyyli, isokinolyyli, kinatsolinyyli tai kinoksalinyyli, johon voi mahdollisesti olla liittyneenä yksi, kaksi tai kolme subs-

tituenttia ryhmästä, jonka muodostavat fluori, kloori, hydroksi, okso, metyyli, etyyli, propyyli, trifluorimetyyli, 2-fluorimetyyli, 2-dimetyyliaminoetyyli ja bentsyyli;
A on metyleeni, 1-propenyleeni tai 1-propynyleeni;
X on oksi;
A on 1,3-fenyleeni tai 1,4-fenyleeni, johon voi mahdollisesti olla liittyneenä yksi tai kaksi substituenttia ryhmästä, jonka muodostavat fluori, kloori, hydroksi, amino, ureido, metoksi ja trifluorimetyyli tai
Ar on 3,5-pyridyleeni;
R^1 on metyyli, etyyli, allyyli tai 2-propynyyli; ja
R^2 ja R^3 muodostavat yhdessä tetrametyleeni- tai pentametyleeniryhmän, joka yhdessä hiiliatomin kanssa, johon R^2 ja R^3 ovat kiinnittyneet, muodostaa renkaan, jossa on 5 tai 6 rengasatomia ja johon voi olla liittyneenä substituentti ryhmästä, jonka muodostavat hydroksi, metyyli, metoksi ja etoksi;
tai sen farmaseuttisesti hyväksyttävän suolan.

Toinen erityinen keksinnön mukainen yhdiste käsittää kaavan I mukaisen heterosyklisen sykloalkaanin, jossa Q on 2-pyridyyli, 3-pyridyyli, 3-pyridatsinyyli, 2-pyrimidinyyli tai 2-pyratsinyyli, johon voi mahdollisesti olla liittyneenä yksi substituentti ryhmästä, jonka muodostavat kloori, hydroksi, syaani, metyyli, metoksi ja trifluorimetyyli, tai Q on 2-kinolyyli, 3-kinolyyli, 6-kinolyyli, 7-kinolyyli, 3-isokinolyyli, 6-isokinolyyli, 7-isokinolyyli, 3-kinnolyyli, 2-kinatsolinyyli, 6-kinatsolinyyli, 2-kinoksalinyyli, 6-kinoksalinyyli, 6-ftalatsinyyli, 1,7-naftyridin-3-yyli, 1,7-naftyridin-6-yyli, 1,8-naftyridin-3-yyli tai 2,7-naftyridin-3-yyli, johon voi mahdollisesti olla liittyneenä yksi tai kaksi substituenttia ryhmästä, jonka muodostavat fluori, kloori, hydroksi, okso, syaani, metyyli, metoksi ja trifluorimetyyli;
A on metyleeni, etyleeni, trimetyleeni, 1-propenyleeni, 2-metyyliprop-1-enyleeni tai 1-propynyleeni;
X on oksi;

A on 1,3-fenyleeni tai 1,4-fenyleeni, johon voi mahdollisesti olla liittyneenä yksi substituentti ryhmästä, jonka muodostavat fluori, kloori, hydroksi, amino, nitro, metyyli, metoksi, metyylitio, metyylisulfinyyli, metyylisulfonyyli, metyyliamino, dimetyyliamino, trifluorimetyyli, asetamido, syaanimetoksi ja karbamoyylimetoksi, tai Ar on 2,4-, 2,5-, 3,5- tai 2,6-pyridyleeni tai 4,6-pyrimidinyleeni, johon voi mahdollisesti olla liittyneenä yksi substituentti ryhmästä, jonka muodostavat kloori, metyyli ja metoksi;

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

R^2 ja R^3 muodostavat yhdessä tetrametyleeni- tai pentametyleeniryhmän, joka yhdessä hiiliatomin kanssa, johon R^2 ja R^3 ovat kiinnittyneet, muodostaa renkaan, jossa on 5 tai 6 rengasatomia ja johon voi olla liittyneenä substituentti ryhmästä, jonka muodostavat hydroksi, metyyli, metoksi, etoksi, metyylitio, metyylisulfinyyli, metyylisulfonyyli ja metyleenidioksi;

tai sen farmaseuttisesti hyväksyttävän suolan.

Vielä eräs erityinen keksinnön mukainen yhdiste käsittää kaavan I mukaisen heterosyklisen sykloalkaanin, jossa Q on 2-pyridyyli, 3-pyridyyli, 3-kinolyyli, 5-kinolyyli, 6-kinolyyli, 7-kinolyyli tai 6-kinoksalinyyli, johon voi mahdollisesti olla liittyneenä yksi tai kaksi substituenttia ryhmästä, jonka muodostavat hydroksi, okso, metyyli, etyyli, propyyli, 2-fluorietyyli, 2-dimetyyliaminoetyyli ja bentsyyli;

A on metyleeni, 1-propenyleeni tai 1-propynyleeni;

X on oksi;

A on 1,3-fenyleeni tai 1,4-fenyleeni, johon voi mahdollisesti olla liittyneenä yksi tai kaksi substituenttia ryhmästä, jonka muodostavat fluori, kloori, amino, metoksi ja trifluorimetyyli, tai Ar on 3,5-pyridyleeni;

R^1 on metyyli, etyyli tai allyyli; ja

R^2 ja R^3 muodostavat yhdessä tetrametyleeniryhmän, joka yhdessä hiiliatomin kanssa, johon R^2 ja R^3 ovat kiinnittyneet, muodostaa renkaan, jossa on 5 rengasatomia ja johon voi olla liittyneenä substituentti, joka voi olla hydroksi tai metoksi;
tai sen farmaseuttisesti hyväksyttävän suolan.

Edullinen keksinnön mukainen yhdiste käsittää kaavan I mukaisen heterosyklisen sykloalkaanin, jossa Q on 1,2-dihydro-2-oksokinolin-3-yyli, 1,2-dihydro-2-oksokinolin-5-yyli, 1,2-dihydro-2-oksokinolin-3-yyli, 1,2-dihydro-2-oksokinolin-5-yyli, 1,2-dihydro-2-oksokinolin-6-yyli tai 1,2-dihydro-2-oksokinolin-7-yyli, johon on liittynyt 1-substituentti ryhmästä, jonka muodostavat metyyli, etyyli ja 2-fluorietyyli;
A on metyleeni;
X on oksi;
Ar on 1,3-fenyleeni, johon voi mahdollisesti olla liittyneenä yksi fluorisubstituentti;
R^1 on metyyli; ja
R^2 ja R^3 muodostavat yhdessä tetrametyleeniryhmän, joka yhdessä hiiliatomin kanssa, johon R^2 ja R^3 ovat kiinnittyneet, muodostaa renkaan, jossa on 5 rengasatomia ja johon on liittyneenä metoksisubstituentti;
tai sen farmaseuttisesti hyväksyttävän suolan.

Erityisen edullinen keksinnön mukainen yhdiste käsittää kaavan I mukaisen heterosyklisen sykloalkaanin, jossa Q on 2-pyridyyli, 1,2-dihydro-1-metyyli-2-oksokinolin-3-yyli tai 6-kinoksalinyyli;
A on metyleeni tai 1-propynyleeni;
Ar on 1,3-fenyleeni tai 5-fluori-1,3-fenyleeni;
R^1 on metyyli; ja
R^2 ja R^3 muodostavat yhdessä tetrametyleeniryhmän, joka yhdessä hiiliatomin kanssa, johon R^2 ja R^3 ovat kiinnittyneet, muodostaa renkaan, jossa on 5 rengasatomia ja johon on liittyneenä 2-metoksisubstituentti;
tai sen farmaseuttisesti hyväksyttävän suolan.

Erityisiä erittäin edullisia keksinnön mukaisia yhdisteitä ovat esimerkiksi seuraavat kaavan I mukaiset heterosykliset sykloalkaanit tai niiden farmaseuttisesti hyväksyttävät suolat:

trans-1,2-dimetoksi-1-[3-(3-(2-pyridyyli)prop-2-yn-1-yylioksi)fenyyli]syklopentaani,

(1RS,2SR)-1-[5-fluori-3-(kinoksalin-6-yylimetoksi)fenyyli]-1,2-dimetoksisyklopentaani ja

(1RS,2SR)-1-[5-fluori-3-(1,2-dihydro-1-metyyli-2-oksokinolin-6-yylimetoksi)fenyyli]-1,2-dimetoksisyklopentaani.

Keksinnön mukainen yhdiste, joka käsittää kaavan I mukaisen heterosyklisen sykloalkaanin tai sen farmaseuttisesti hyväksyttävän suolan, voidaan valmistaa millä tahansa menetelmällä, jonka tiedetään soveltuvan rakenteellisesti samankaltaisten yhdisteiden valmistukselle. Tällaiset menetelmät tarjotaan keksinnön eräänä osana ja niitä on havainnollistettu seuraavilla tyypillisillä esimerkeillä, joissa, ellei toisin ole ilmoitettu, Q, A, X, Ar, R^1, R^2 ja R^3 ovat edellä määritellyt.

(a) Kaavan II mukaisen yhdisteen alkylointi sopivan reagenssin läsnäollessa yhdisteen kanssa, jolla on kaava Q-A-Z, jossa Z on korvattavissa oleva ryhmä; edellyttäen, että kun ryhmässä Q, Ar, R^1, R^2 tai R^3 on amino-, alkyyliamino-, hydroksi- tai karboksiryhmä, mahdollinen amino-, alkyyliamino- tai karboksiryhmä suojataan tavanomaisella suojaryhmällä ja mahdollinen hydroksiryhmä voidaan suojata tavanomaisella suojaryhmällä tai vaihtoehtoisesti mahdollista hydroksiryhmää ei tarvitse suojata;

minkä jälkeen mahdollinen ei-toivottu suojaryhmä ryhmässä Q, Ar, R^1, R^2 tai R^3 poistetaan tavanomaisilla keinoilla.

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

Sopiva reagenssi alkylointireaktiolle, kun Z on halogeeni tai sulfonyylioksiryhmä, on esimerkiksi sopiva emäs, esimerkiksi alkali- tai maa-alkalimetallikarbonaatti, -hydroksidi tai -hydridi, esimerkiksi natriumkarbonaatti, kaliumkarbonaatti, natriumhydroksidi, kaliumhydroksidi, natriumhydridi tai kaliumhydridi. Alkylointireaktio suoritetaan edullisesti sopivassa inertissä liuottimessa tai laimentimessa, esimerkiksi, N,N-dimetyyliformamidissa, N,N-dimetyyliasetamidissa, dimetyylisulfoksidissa, asetonissa, 1,2-dimetoksietaanissa tai tetrahydrofuraanissa ja lämpötilassa, joka on esimerkiksi välillä -10 - 150 °C, sopivasti huoneen lämpötilassa tai lähellä sitä.

Sopiva reagenssi alkylointireaktiolle, kun Z on hydroksiryhmä, on esimerkiksi reagenssi, joka aikaansaadaan kun kaavan Q-A-OH mukainen yhdiste saatetaan reagoimaan di(1-4C)alkyyliatsodikarboksylaatin kanssa triaryylifosfiinin läsnäollessa, esimerkiksi dietyyliatsodikarboksylaatin kanssa trifenyylifosfiinin läsnäollessa. Alkylointireaktio suoritetaan edullisesti inertissä liuottimessa tai laimentimessa, esimerkissä asetonissa, 1,2-dimetoksietaanissa tai tetrahydrofuraanissa ja lämpötilassa, joka on esimerkiksi välillä 10 - 80 °C, sopivasti huoneen lämpötilassa tai lähellä sitä.

Sopiva suojaryhmä amino- tai alkyyliaminoryhmälle on esimerkiksi asyyliryhmä, esimerkiksi (1-4C)alkanoyyliryhmä (erityisesti asetyyli), (1-4C)alkoksikarbonyyliryhmä (erityisesti metoksikarbonyyli, etoksikarbonyyli tai t-butoksikarbonyyli), aryylimetoksikarbonyyliryhmä (erityisesti bentsyylioksikarbonyyli) tai aroyyliryhmä (erityisesti bentsoyyli). Suojauksen poisto-olosuhteet edellä esitetyille suojaryhmille vaihtelevat riippuen suojaryhmän valinnasta. Siten esimerkiksi asyyliryhmä, kuten alkanoyyli-, alkoksikarbonyyli- tai aroyyliryhmä voidaan poistaa esimerkiksi hydrolyysillä sopivan emäksen, kuten alkalime-

tallihydroksidin, esimerkiksi litium- tai natriumhydroksidin kanssa. Vaihtoehtoisesti asyyliryhmä, kuten t-butoksikarbonyyliryhmä, voidaan poistaa esimerkiksi käsittelemällä sopivalla hapolla, kuten kloorivety-, rikki- tai fosforihapolla tai trifluorietikkahapolla ja aryylimetoksikarbonyyliryhmä, kuten bentsyylioksikarbonyyliryhmä, voidaan poistaa esimerkiksi hydrauksella käyttäen sopivaa katalyyttiä, kuten palladiumia puuhiilellä.

Sopiva suojaryhmä karboksiryhmälle on esimerkiksi esteröivä ryhmä, esimerkiksi (1-4C)alkyyliryhmä (erityisesti metyyli tai etyyli) tai aryylimetyyliryhmä (erityisesti bentsyyli). Suojauksen poisto-olosuhteet edellä esitetyille suojaryhmille vaihtelevat riippuen suojaryhmän valinnasta. Siten esimerkiksi esteröivä ryhmä, kuten alkyyli- tai aryylimetyyliryhmä, voidaan poistaa esimerkiksi sopivan emäksen, kuten alkalimetallihydroksidin, esimerkiksi litium- tai natriumhydroksidin hydrolyysillä. Vaihtoehtoisesti esteröivä ryhmä, kuten aryylimetyyliryhmä, voidaan poistaa esimerkiksi hydrauksella käyttäen katalyyttiä, kuten palladiumia puuhiilellä.

Sopiva suojaryhmä hydroksiryhmälle on esimerkiksi asyyliryhmä, esimerkiksi (1-4C)alkanoyyliryhmä (erityisesti asetyyli), aroyyliryhmä (erityisesti bentsoyyli) tai aryylimetyyliryhmä (erityisesti bentsyyli). Suojauksen poisto-olosuhteet edellä esitetyille suojaryhmille vaihtelevat riippuen suojaryhmän valinnasta. Siten esimerkiksi asyyliryhmä, kuten alkanoyyli- tai aroyyliryhmä, voidaan poistaa esimerkiksi hydrolyysillä sopivan emäksen, kuten alkalimetallihydroksidin, esimerkiksi litium- tai natriumhydroksidin kanssa. Vaihtoehtoisesti aryylimetyyliryhmä, kuten bentsyyliryhmä, voidaan poistaa esimerkiksi hydrauksella käyttäen katalyyttiä, kuten palladiumia puuhiilellä.

Kaavan II mukaiset lähtöaineet voidaan aikaansaada tavallisilla orgaanisen kemian menetelmillä. Tällaisten lähtöaine-esimerkkien valmistus on kuvattu oheisissa esi-

merkeissä, jotka eivät ole rajoittavia ja jotka on esitetty ainoastaan havainnollistamistarkoituksessa. Muut tarvittavat lähtöaineet voidaan aikaansaada analogisilla menetelmillä menetelmien kanssa, jotka kuuluvat orgaanisen kemian kemistin tavallisiin taitoihin tai jotka ovat niistä modifioituja. Siten kaavan II mukainen lähtöaine voidaan aikaansaada esimerkiksi poistamalla suojaus suojatusta kaavan II mukaisesta heterosyklisestä sykloalkaanista, jossa R^4 on suojaryhmä ja X, Ar, R^1, R^2 ja R^3 ovat edellä määritellyt.

Sopiva suojaryhmä R^4 on esimerkiksi aryylimetyyliryhmä (erityisesti bentsyyli), tri(1-4C)alkyylisilyyliryhmä (erityisesti trimetyylisilyyli tai t-butyylidimetyylisilyyli), aryylidi(1-4C)alkyylisilyyliryhmä (erityisesti dimetyylifenyylisilyyli), (1-4C)alkyyliryhmä (erityisesti metyyli), (1-4C)alkoksimetyyliryhmä (erityisesti metoksimetyyli) tai tetrahydropyranyyliryhmä (erityisesti tetrahydropyran-2-yyli). Suojauksen poisto-olosuhteet edellä esitetyille suojaryhmille vaihtelevat riippuen suojaryhmän valinnasta. Siten esimerkiksi aryylimetyyliryhmä, kuten bentsyyliryhmä, voidaan poistaa esimerkiksi hydrauksella käyttäen katalyyttiä, kuten palladiumia puuhiilellä. Vaihtoehtoisesti trialkyylisilyyli- tai aryylidialkyylisilyyliryhmä, kuten t-butyylidimetyylisilyyli- tai dimetyylifenyylisilyyliryhmä, voidaan poistaa esimerkiksi käsittelemällä sopivalla hapolla, kuten kloorivety-, rikki-, fosfori- tai trifluorietikkahapolla tai alkalimetalli- tai ammoniumfluoridilla, kuten natriumfluoridilla tai edullisesti tetrabutyyliammoniumfluoridilla. Vaihtoehtoisesti alkyyliryhmä voidaan poistaa esimerkiksi käsittelemällä alkalimetalli(1-4C)alkyylisulfidilla, kuten natriumtioetoksidilla, tai esimerkiksi käsittelemällä alkalimetallidiaryylifosfidilla, kuten litiumdifenyylifosfidilla, tai esimerkiksi käsittelemällä boori- tai alumiinitrihalogenidilla, kuten booritribromidilla. Vaihtoehtoisesti (1-4C)-

alkoksimetyyliryhmä tai tetrahydropyranyyliryhmä voidaan poistaa esimerkiksi käsittelemällä sopivalla hapolla, kuten kloorivety- tai trifluorietikkahapolla.

Suojaryhmä R^4 voi olla esimerkiksi tri(1-4C)alkyylisilyyliryhmä, joka voidaan poistaa säilyttämällä samalla mahdollisen amino-, alkyyliamino-, karboksi- tai hydroksiryhmän suojaryhmä ryhmässä Ar, R^1, R^2 tai R^3.

Kaavan III mukainen suojattu lähtöaine voidaan aikaansaada tavallisilla orgaanisen kemian menetelmillä, kuten oheisissa esimerkeissä, jotka eivät ole rajoittavia, on havainnollistettu. Siten esimerkiksi kaavan III mukainen suojattu lähtöaine, jossa R^4 on edellä määritelty, voidaan aikaansaada alkyloimalla kaavan IV mukainen tertiäärinen alkoholi alkyloivalla aineella, jolla on kaava R^1-Z, jossa Z on muu korvattavissa oleva ryhmä, kuten edellä on määritelty, paitsi hydroksi, sopivan emäksen, kuten edellä on määritelty, läsnäollessa edellyttäen, että mahdollinen amino-, alkyyliamino- tai hydroksiryhmä ryhmässä Ar, R^2 tai R^3 suojataan tavanomaisella suojaryhmällä.

Kaavan IV mukainen lähtöaineena käytettävä tertiäärinen alkoholi voidaan aikaansaada saattamalla yhdiste, jolla on kaava R^4-X-Ar-Z, jossa R^4 ja Ar ovat edellä määritellyt ja Z on halogeeniryhmä, kuten edellä on määritelty, ja edellyttäen, että mahdollinen amino-, alkyyliamino- tai hydroksiryhmä ryhmässä Ar suojataan tavanomaisella suojaryhmällä, reagoimaan joko metalliorgaanisen yhdisteen kanssa, jolla on kaava R^5-M, jossa R^5 on (1-6C)alkyyliryhmä, kuten butyyli, ja M on metallinen ryhmä, esimerkiksi litium, jolloin saadaan metalliorgaaninen yhdiste, jolla on kaava R^4-X-Ar-M, tai metallin, kuten magnesiumin, kanssa, jolloin saadaan metalliorgaaninen yhdiste, jolla on kaava R^4-X-Ar-M-Z; minkä jälkeen jompikumpi näistä metalliorgaanisista yhdisteistä voidaan saattaa reagoimaan ketonin kanssa, jolla on kaava R^2-CO-R^3, jossa R^2 ja R^3 ovat edellä määritellyt, edellyttäen, että mahdollinen hydrok-

siryhmä ryhmässä R^2 tai R^3 suojataan tavanomaisella suojaryhmällä.

(b) Kaavan V mukaisen yhdisteen alkylointi sopivan emäksen, kuten edellä on määritelty, läsnäollessa yhdisteen kanssa, jolla on kaava R^1-Z, jossa R^1 ja Z ovat edellä määritellyt, edellyttäen, että kun ryhmässä Q, X, Ar, R^2 tai R^3 on amino-, imino-, alkyyliamino-, hydroksi- tai karboksiryhmä, mahdollinen amino-, imino-, alkyyliamino-, hydroksi- tai karboksiryhmä suojataan tavanomaisella suojaryhmällä; minkä jälkeen mahdollinen ei-toivottu suojaryhmä ryhmässä Q, X, Ar, R^2 tai R^3 poistetaan tavanomaisilla keinoilla.

Kaavan V mukaiset lähtöaineet voidaan aikaansaada tavallisilla orgaanisen kemian menetelmillä. Tällaisten lähtöaine-esimerkkien valmistus on kuvattu oheisissa esimerkeissä, jotka eivät ole rajoittavia ja jotka on esitetty ainoastaan havainnollistamistarkoituksessa. Muut tarvittavat lähtöaineet voidaan aikaansaada analogisilla menetelmillä menetelmien kanssa, jotka kuuluvat orgaanisen kemian kemistin tavallisiin taitoihin tai jotka ovat niistä modifioituja. Siten kaavan V mukainen lähtöaineena käytettävä tertiäärinen alkoholi voidaan aikaansaada esimerkiksi alkyloimalla sopivan emäksen läsnäollessa yhdiste, jolla on kaava HX-Ar-Z, jossa Ar on edellä määritelty ja Z on halogeeniryhmä, kuten edellä on määritelty, yhdisteen kanssa, jolla on kaava Q-A-Z, jossa Q, A ja Z ovat edellä määritellyt, edellyttäen, että mahdollinen amino-, alkyyliamino-, karboksi- tai hydroksiryhmä ryhmässä Q tai Ar suojataan tavanomaisella suojaryhmällä, jolloin saadaan yhdiste, jolla on kaava Q-A-X-Ar-Z. Vaihtoehtoisesti yhdiste, jolla on kaava Q-A-X-Ar-Z, voidaan aikaansaada esimerkiksi alkyloimalla sopivan emäksen läsnäollessa yhdiste, jolla on kaava Q-A-XH, jossa Q, A ja X ovat edellä määritellyt, yhdisteen kanssa, jolla on kaava Z-Ar-Z, jossa Z ja Ar ovat edellä määritellyt. Näin aikaansaatua tuo-

tetta voidaan käsitellä joko metalliorgaanisella yhdisteellä, jolla on kaava R^5-M, jossa R^5 on (1-6C)alkyyliryhmä, kuten butyyli, ja M on metallinen ryhmä, esimerkiksi litium, jolloin saadaan metalliorgaaninen yhdiste, jolla on kaava Q-A-X-Ar-M, tai metallilla, kuten magnesiumilla, jolloin saadaan metalliorgaaninen yhdiste, jolla on kaava Q-A-X-Ar-M-Z. Jompikumpi näistä metalliorgaanisista yhdisteistä voidaan saattaa reagoimaan ketonin kanssa, jolla on kaava R^2-CO-R^3, edellyttäen, että mahdollinen imino- tai hydroksiryhmä ryhmässä X, R^2 tai R^3 suojataan tavanomaisella suojaryhmällä, jolloin aikaansaadaan haluttu kaavan V mukainen lähtöaineena käytettävä tertiäärinen alkoholi.

(c) Heterosyklisen yhdisteen, jolla on kaava Q-Z, jossa Q on edellä määritelty ja Z on halogeeniryhmä, kuten jodi, kytkentäreaktio sopivan metalliorgaanisen katalyytin läsnäollessa etynyyliyhdisteen kanssa, jolla on kaava VI, jossa A^1 on (1-4C)alkyleeni ja X, Ar, R^1, R^2 ja R^3 ovat edellä määritellyt, niiden yhdisteiden tuottamiseksi, joilla on kaava I, jossa A on (3-6C)alkynyleeniryhmä.

Sopiva metalliorgaaninen katalyytti on esimerkiksi mikä tahansa alalla tunnettu tällaiseen kytkentäreaktioon tarkoitettu aine. Siten esimerkiksi sopiva reagenssi muodostuu, kun sekoitetaan esimerkiksi bis(trifenyylifosfiini)palladiumkloridia tai tetrakis(trifenyylifosfiini)palladiumia ja kuparihalogenidia, esimerkiksi kuparijodidia. Kytkentäreaktio toteutetaan yleensä sopivassa inertissä liuottimessa tai laimentimessa, esimerkiksi asetonitriilissä, 1,2-dimetoksietaanissa, tolueenissa tai tetrahydrofuraanissa, lämpötilassa, joka on esimerkiksi välillä 10 - 80 °C, sopivasti lähellä 70 °C:a, ja sopivan emäksen, kuten esimerkiksi tri(1-4C)alkyyliamiinin, kuten trietyyliamiinin, tai syklisen amiinin, kuten piperidiinin, läsnäollessa.

Lähtöaineena käytettävä kaavan VI mukainen etynyyliyhdiste voidaan aikaansaada esimerkiksi alkyloimalla

sopivan emäksen läsnäollessa yhdiste, jolla on kaava II, jossa X, Ar, R^1, R^2 ja R^3 ovat edellä määritellyt, alkyloivan aineen kanssa, jolla on kaava H-C≡C-A^1-Z, jossa A^1 on edellä määritelty ja Z on halogeeniryhmä, edellyttäen, että mahdollinen amino-, alkyyliamino-, karboksi- tai hydroksiryhmä ryhmässä Ar, R^1, R^2 tai R^3 suojataan tavanomaisella suojaryhmällä.

(d) Yhdisteen, jolla on kaava I, jossa ryhmässä Ar on alkyylitiosubstituentti tai R^2 ja R^3 muodostavat yhdessä (3-6C)alkyleeniryhmän, johon on liittyneenä yksi tai kaksi alkyylitioryhmää, hapetus yhdisteiden tuottamiseksi, joilla on kaava I, jossa ryhmässä Ar on alkyylisulfinyyli- tai alkyylisulfonyylisubstituentti, X on sulfinyyli- tai sulfonyyliryhmä tai R^2 ja R^3 muodostavat yhdessä (3-6C)alkyleeniryhmän, johon on liittynyt yksi tai kaksi alkyylisulfinyyli- tai alkyylisulfonyyliryhmää.

Sopiva hapetin on esimerkiksi mikä tahansa alalla tunnettu aine, joka on tarkoitettu tion hapetukseen sulfinyyliksi ja/tai sulfonyyliksi, esimerkiksi vetyperoksidi, perhappo (kuten 3-klooriperoksibentsoe- tai peroksietikkahappo), alkalimetalliperoksisulfaatti (kuten kaliumperoksimonosulfaatti), kromitrioksidi tai happikaasu platinan läsnäollessa. Hapetus toteutetaan yleensä niin miedoissa olosuhteissa kuin mahdollista ja tarvittavan stoikiometrisen määrän kanssa hapetinta ylihapetusvaaran ja muiden funktionaalisten ryhmien vahingoittumisvaaran vähentämiseksi. Yleensä reaktio toteutetaan sopivassa liuottimessa tai laimentimessa, kuten metyleenikloridissa, kloroformissa, asetonissa, tetrahydrofuraanissa tai t-butyylimetyylieetterissä, ja esimerkiksi huoneen lämpötilassa tai lähellä sitä, eli välillä 15 - 35 °C. Kun halutaan aikaansaada yhdiste, jossa on sulfinyyliryhmä, voidaan käyttää myös miedompaa hapetinta, esimerkiksi natrium- tai kaliummetaperiodaattia, sopivasti polaarisessa liuottimessa, kuten etikkahapossa tai etanolissa. On ymmärrettävä,

että tarvittaessa kaavan I mukainen yhdiste, jossa on sulfinyyliryhmä, voidaan aikaansaada sekä hapettamalla vastaava sulfinyyliyhdiste, että vastaava tioyhdiste.

(e) Yhdisteen, jolla on kaava I, jossa ryhmässä Ar on aminosubstituentti, asylointi niiden yhdisteiden tuottamiseksi, joilla on kaava I, jossa ryhmässä Ar on alkanoyyliaminosubstituentti.

Sopiva asyloiva aine on esimerkiksi mikä tahansa alalla tunnettu aine, joka on tarkoitettu aminon asyloimiseksi asyyliaminoksi, esimerkiksi asyylihalogenidi, esimerkiksi (2-6C)alkanoyylikloridi tai -bromidi, sopivan emäksen läsnäollessa, alkaanihappoanhydridi, esimerkiksi (2-6C)alkaanihappoanhydridi, tai alkaanihapon seka-anhydridi, esimerkiksi seka-anhydridi, joka on muodostunut alkaanihapon ja (1-4C)alkoksikarbonyylihalogenidin, esimerkiksi (1-4C)alkoksikarbonyylikloridin, reaktiolla sopivan emäksen läsnäollessa. Yleensä reaktio toteutetaan sopivassa liuottimessa tai laimentimessa, kuten metyleenikloridissa, asetonissa, tetrahydrofuraanissa tai t-butyylimetyylieetterissä, ja esimerkiksi huoneen lämpötilassa tai lähellä sitä, eli välillä 15 - 35 °C. Sopiva emäs sitä tarvittaessa on esimerkiksi pyridiini, 4-dimetyyliaminopyridiini, trietyyliamiini, etyylidi-isopropyyliamiini, N-metyylimorfoliini, alkalimetallikarbonaatti, esimerkiksi kaliumkarbonaatti, tai alkalimetallikarboksylaatti, esimerkiksi natriumasetaatti.

(f) Yhdisteen, jolla on kaava I, jossa R^1 on vety, asylointi niiden kaavan I mukaisten yhdisteiden tuottamiseksi, joissa R^1 on alkanoyyli tai bentsoyyli, johon on mahdollisesti liittyneenä substituentti, joka on edellä määritelty. Asylointireaktio niiden yhdisteiden tuottamiseksi, joilla on kaava I, jossa R^1 on alkanoyyli, voidaan toteuttaa käyttämällä esimerkiksi sopivaa asyloivaa ainetta, joka on edellä määritelty. Asylointi niiden yhdisteiden tuottamiseksi, joilla on kaava I, jossa R^1 on bentsoyy-

li, johon on mahdollisesti liittyneenä substituentti, voidaan toteuttaa käyttämällä esimerkiksi bentsoyylihalogenidia, esimerkiksi bentsoyylikloridia tai -bromidia, kun läsnä on sopiva emäs, joka on edellä määritelty.

(g) Vastaavan yhdisteen, jossa A on alkynyleeni tai R^1 on alkynyleeni, pelkistys niiden yhdisteiden tuottamiseksi, joilla on kaava I, jossa A on alkenyleeni ja R^1 on alkenyyli.

Yleensä käytetään olosuhteita, jotka ovat alalla tavallisia pelkistettäessä alkynyyli- tai alkynyleeniryhmä. Siten pelkistys voidaan toteuttaa esimerkiksi hydraamalla liuos, jonka muodostaa alkynyyli- tai alkynyleeniyhdiste inertissä liuottimessa tai laimentimessa sopivan metallikatalyytin läsnäollessa. Sopiva inertti liuos on esimerkiksi alkoholi, esimerkiksi metanoli tai etanoli, tai eetteri, esimerkiksi tetrahydrofuraani tai t-butyylimetyylieetteri. Sopiva katalyytti on esimerkiksi palladium tai platina inertillä kantaja-aineella, esimerkiksi puuhiilellä tai bariumsulfaatilla. Palladiumin bariumsulfaatilla käyttö katalyyttinä on edullista alkynyyli- tai alkynyleeniryhmän ylipelkistymisen estämiseksi oleellisesti vastaavasti alkyyli- tai alkyleeniryhmäksi. Reaktio toteutetaan yleensä huoneen lämpötilassa tai lähellä sitä, eli välillä 15 - 35 °C.

Vaihtoehtoisesti pelkistys voidaan toteuttaa käsittelemällä liuosta, jonka muodostaa alkynyyli- tai alkynyleeniyhdiste inertissä liuottimessa tai laimentimessa, sopivalla seoksella, kuten metalliorgaanisen hydridin, esimerkiksi di(1-6C)alkyylialumiinihydridin kuten di-isobutyylialumiinihydridin, ja alkyylimetallin, esimerkiksi (1-6C)alkyylilitiumin kuten metyylilitiumin, seoksella (1:1). Sopiva inertti liuotin tai laimennin on esimerkiksi tetrahydrofuraani, dietyylieetteri tai t-butyylimetyylieetteri, ja yleensä reaktio toteutetaan esimerkiksi lämpö-

tilavälillä, joka on -25 °C:sta ympäristön lämpötilaan (erityisesti -10 - 10 °C).

(h) Niiden kaavan I mukaisten yhdisteiden tuottamiseksi, joissa ryhmässä Q on alkyyli- tai substituoitu alkyylisubstituentti vapaassa typpiatomissa tai ryhmässä Ar on alkoksi- tai substituoitu alkoksisubstituentti, yhdisteen alkylointi, jolla on kaava I, jossa ryhmässä Q on vetyatomi mainitussa vapaassa typpiatomissa tai ryhmässä Ar on hydroksisubstituentti.

Sopiva alkyloiva aine on esimerkiksi mikä tahansa alalla tunnettu aine, joka on tarkoitettu vapaan typpiatomin alkylointiin tai hydroksin alkyloimiseksi alkoksihalogenidiksi tai substituoiduksi alkoksihalogenidiksi, esimerkiksi alkyyli- tai substituoiduksi alkyylihalogenidiksi, esimerkiksi (1-6C)alkyylikloridiksi, -bromidiksi tai -jodidiksi tai substituoiduksi (1-4C)alkyylikloridiksi, -bromidiksi tai -jodidiksi, sopivan emäksen läsnäollessa. Sopiva emäs alkylointireaktiota varten on esimerkiksi alkali-tai maa-alkalimetallikarbonaatti, -hydroksidi tai -hydridi, esimerkiksi natriumkarbonaatti, kaliumkarbonaatti, natriumhydroksidi, kaliumhydroksidi, natriumhydridi tai kaliumhydridi. Alkylointireaktio toteutetaan edullisesti sopivassa inertissä liuottimessa tai laimentimessa, esimerkiksi N,N-dimetyyliformamidissa, dimetyylisulfoksidissa, asetonissa, 1,2-dimetoksietaanissa tai tetrahydrofuraanissa, ja lämpötilassa, joka on esimerkiksi välillä 10 - 150 °C, sopivasti huoneen lämpötilassa tai lähellä sitä.

(i) Kaavan I mukaisen yhdisteen, jossa ryhmässä Q tai Ar on nitrosubstituentti, pelkistys niiden kaavan mukaisten yhdisteiden tuottamiseksi, joissa ryhmässä Q tai Ar on aminosubstituentti.

Sopiva pelkistin on esimerkiksi mikä tahansa alalla tunnettu aine, joka on tarkoitettu nitroryhmän pelkistykseen aminoryhmäksi. Siten pelkistys voidaan toteuttaa esi-

merkiksi hydraamalla liuos, jonka muodostaa nitroyhdiste inertissä liuottimessa tai laimentimessa, kun läsnä on sopiva metallikatalyytti, esimerkiksi hienojakoinen platinametalli (aikaansaatu pelkistämällä platinaoksidia in situ). Sopiva inertti liuotin tai laimennin on esimerkiksi alkoholi, esimerkiksi metanoli, etanoli tai isopropanoli, tai eetteri, esimerkiksi tetrahydrofuraani.

Edelleen sopiva pelkistin on esimerkiksi aktivoitu metalli, kuten aktivoitu rauta (valmistettu pesemällä rautajauhetta laimealla happoliuoksella kuten kloorivetyhapolla). Siten pelkistys voidaan toteuttaa esimerkiksi kuumentamalla seos, jonka muodostavat nitroyhdiste ja aktivoitu metalli sopivassa liuottimessa tai laimentimessa, kuten veden ja alkoholin, esimerkiksi metanolin tai etanolin, seoksessa, lämpötilaan, joka on esimerkiksi välillä 50 - 150 °C, sopivasti lähellä 70 °C:a.

Kaavan I mukaisen uuden yhdisteen farmaseuttisesti hyväksyttävä suola voidaan tarvittaessa aikaansaada esimerkiksi saattamalla mainittu yhdiste reagoimaan sopivan hapon tai emäksen kanssa käyttäen tavanomaista menettelyä. Kaavan I mukaisen yhdisteen optisesti aktiivinen muoto voidaan tarvittaessa aikaansaada suorittamalla toinen edellä esitetyistä menetelmistä käyttäen optisesti aktiivista lähtöainetta tai mainitun yhdisteen raseemisen muodon resoluutiolla käyttäen tavanomaista menettelyä.

Useat tässä määritellyt välituotteet ovat uusia, esimerkiksi kaavan V mukaiset välituotteet, ja ne tarjotaan keksinnön eräänä osana.

Kuten edellä on mainittu, kaavan I mukaiset heterosykliset sykloalkaanit ovat 5-LO-entsyymin inhibiittoreita. Tämän inhibiition vaikutuksia voidaan havainnollistaa käyttäen yhtä tai useampaa seuraavaksi esitetyistä tavanomaisista menettelyistä:

a) Spektrofotometrinen in vitro- entsyymikoejärjestely, jolla tutkitaan koeyhdisteen inhiboivia ominaisuuk-

sia soluvapaassa systeemissä käyttäen marsun neutrofiileistä eristettyä 5-LO:a ja joka on kuvattu julkaisussa D. Aharony ja R.L. Stein (J. Biol. Chem. 261(25) (1986) s. 11512 - 11519. Tällä kokeella saadaan mitatuksi aineen sisäiset inhiboivat ominaisuudet liukoista 5-LO:aa vastaan solun ulkopuolisessa ympäristössä.

b) In vitro -koejärjestely, joka käsittää koeyhdisteen inkuboimisen heparinisoidun ihmisveren kanssa ennen ärsytystä kalsiumionoforin A23187 kanssa ja sen jälkeen 5-LO:aa inhiboivien vaikutusten epäsuoran mittauksen tutkimalla LTB_4:n määrää käyttäen spesifistä radioimmunoanalyysiä, jonka ovat kuvanneet Carey ja Forder (F. Carey ja R.A. Forder, Brit. J. Pharmacol. 1985, 84, 34P) ja jossa käytetään proteiini-LTB_4-konjugaattia, joka on valmistettu käyttäen menetelmää, jonka ovat kuvanneet Young et al. (Prostaglandins 26(4) (1983) s. 605 - 613). Koeyhdisteen vaikutukset syklo-oksigenaasientsyymiin (joka sisältyy vaihtoehtoiseen arakidonihapon metaboliatiehen ja nostaa prostaglandiinien, tromboksaanien ja samankaltaisten metaboliittien määrää) voidaan mitata samaan aikaan käyttäen spesifistä radioimmunoanalyysiä tromboksaani-B_2:lle (TxB_2:lle), jonka ovat kuvanneet Carey ja Forder (ks. edellä). Tällä kokeella osoitetaan koeyhdisteen vaikutukset 5-LO:aa sekä syklo-oksigenaasia vastaan verisolujen ja proteiinien läsnäollessa. Se sallii 5-LO:a tai syklo-oksigenaasia inhiboivan vaikutuksen selektiivisyyden tutkimisen.

c) Ex vivo -koejärjestely, joka on muunnelma edellä esitetystä kokeesta b) ja joka käsittää koeyhdisteen antamisen (tavallisesti oraalisesti suspensiona, joka on valmistettu lisäämällä koeyhdistettä dimetyylisulfoksidissa karboksimetyyliselluloosaan), veren keräämisen, heparanisaation, käsittelyn A23187:llä ja LTB_4:n ja TxB_2:n radioimmunoanalyysin. Tällä kokeella osoitetaan koeyhdisteen biokäytettävyys 5-LO:n tai syklo-oksigenaasin inhibiittorina.

d) In vitro -koejärjestely, jossa mitataan koeyhdisteen inhiboivia ominaisuuksia LTC_4:n ja PGE_2:n vapautumista vastaan, jota indusoi zymosan, joka esiintyy hiiren vatsakalvon makrofageissa, käyttäen menetelmää, jonka on kuvannut Humes (J.L. Humes et al., Biochem. Pharmacol. 32 (1983) s. 2319 - 2322) ja tavallisia radioimmunoanalyysejä LTC_4:n ja PGE_2:n mittaamiseksi. Tällä kokeella osoitetaan inhiboivat vaikutukset 5-LO:aa ja syklo-oksigenaasia vastaan proteiinittomassa systeemissä.

e) In vivo -järjestely, jossa mitataan koeyhdisteen inhiboivia vaikutuksia arakidonihapon tulehdusvasteeseen kaniininnahkamallissa, jonka ovat kehittäneet D. Aked et al. (Brit. J. Pharmacol. 89 (1986) s. 431 - 438). Tämä koe tarjoaa in vivo -mallin 5-LO-inhibiittoreille, jotka annetaan paikallisesti tai oraalisesti.

f) In vivo -järjestely, jossa mitataan oraalisesti tai suonensisäisesti annetun koeyhdisteen vaikutuksia leukotrieenistä riippuvaiseen keuhkoputkensupistukseen, jota indusoi antigeeni, jota esiintyy marsuissa, joille on etukäteen annettu antihistamiinia (mepyramiinia), ß-adrenergistä tilavuutta lisäävää ainetta (propranololia) ja syklo-oksigenaasi-inhibiittoria (indometasiinia), käyttäen menetelmää, jonka ovat kuvanneet W.H. Anderson et al. (British J Pharmacology, 78(1) (1983) s. 67 - 574). Tämä koe tarjoaa toisen in vivo -kokeen 5-LO-inhibiittorien toteamiseksi.

Vaikka kaavan I mukaisten yhdisteiden farmakologiset ominaisuudet vaihtelevat riippuen rakennevalinnoista, kuten on odotettavissa, yleensä kaavan I mukaisilla yhdisteillä on 5-LO:aa inhiboivia vaikutuksia seuraavina pitoisuuksina tai annoksina yhdessä tai useammassa edellä esitetyistä kokeista a) - f):

Koe a): IC_{50} esimerkiksi alueella 0,01 - 30 µM;

Koe b): IC_{50} (LTB_4) esimerkiksi alueella 0,01 - 40 µM,
IC_{50} (TxB_2) esimerkiksi alueella 40 - 200 µM;

Koe c): oraalinen ED_{50} (LTB_4) esimerkiksi alueella 1 - 200 mg/kg;

Koe d): IC_{50} (LTC_4) esimerkiksi alueella 0,001 - 1 µM, IC_{50} (PGE_2) esimerkiksi alueella 20 - 1000 µM;

Koe e): tulehduksen inhibitio esimerkiksi alueella 0,3 - 100 µg ihonalaisesti;

Koe f): ED_{50} esimerkiksi alueella 0,5 - 10 mg/kg suonensisäisesti.

Kokeissa c), e) ja/tai f) ei esiinny mitään selvää toksisuutta eikä muita epäsuotuisia vaikutuksia, kun kaavan I mukainen yhdiste annetaan useina erinä sen pienimmästä mahdollisesta inhiboivasta annoksesta tai pitoisuudesta.

Siten esimerkin avulla ilmaistuna yhdisteen trans-1,2-dimetoksi-1-[3-(3-(2-pyridyyli)prop-2-yn-1-yylioksi)-fenyyli]syklopentaanin IC_{50} on 8,0 µM LTB_4:a vastaan ja >40 µM TxB_2:a vastaan kokeessa b), ja oraalinen ED_{50} <100 mg/kg LTB_4:a vastaan kokeessa c). Yleensä niiden kaavan I mukaisten yhdisteiden, jotka ovat erityisen edullisia, IC_{50} on <1 µM LTB_4:a vastaan ja <40 µM TxB_2:a vastaan kokeessa b), ja oraalinen ED_{50} <100 mg/kg LTB_4:a vastaan kokeessa c).

Nämä yhdisteet ovat keksinnön mukaisten heterosyklisten sykloalkaanien esimerkkejä, joilla on selektiivisiä inhiboivia ominaisuuksia 5-LO:aa kohtaan päinvastoin kuin syklo-oksigenaasia kohtaan, joiden selektiivisten ominaisuuksien odotetaan antavan parannettuja terapeuttisia ominaisuuksia, esimerkiksi vähentävän suolistoon kohdistuvia sivuvaikutuksia, jotka usein liittyvät syklo-oksigenaasi-inhibiittoreihin, kuten indometasiiniin, tai poistavan ne kokonaan.

Keksinnön toisen osan mukaisesti tarjotaan farmaseuttinen koostumus, joka käsittää kaavan I mukaisen heterosyklisen sykloalkaanin tai sen farmaseuttisesti hyväksyttävän suolan yhdessä farmaseuttisesti hyväksyttävän laimentimen tai kantajan kanssa.

Koostumus voi olla muodossa, joka sopii annettavaksi oraalisesti, esimerkiksi tablettina, kapselina, vesi- tai öljypitoisena liuoksena, suspensiona tai emulsiona; käytettäväksi paikallisesti, esimerkiksi ihovoiteena, voiteena, geelinä tai vesi- tai öljypitoisena liuoksena tai suspensiona; annettavaksi nenään, esimerkiksi sieraimiin vedettäväksi, nenäsuihkeena tai nenätippoina; käytettäväksi emättimeen tai rektaalisesti, esimerkiksi peräpuikkoina; annettavaksi inhalaationa, esimerkiksi hienojakoisena jauheena tai nestemäisenä aerosolina; annettavaksi kielen alle tai poskeen, esimerkiksi tablettina tai kapselina; tai käytettäväksi parenteraalisesti (käsittää käytön laskimonsisäisesti, ihonalaisesti, lihaksen sisäisesti, valtimonsisäisesti tai infuusiona), esimerkiksi steriilinä vesi- tai öljypitoisena liuoksena tai suspensiona. Edellä esitetyt koostumukset voidaan yleensä valmistaa tavanomaisella tavalla käyttäen tavanomaisia täyteaineita.

Aktiivisen aineosan (eli kaavan I mukaisen heterosyklisen sykloalkaanin tai sen farmaseuttisesti hyväksyttävän suolan) määrä, joka yhdistetään yhden tai useamman täyteaineen kanssa, jolloin aikaansaadaan yksittäisannostusmuoto, vaihtelee riippuen käsiteltävästä kohteesta ja kyseessä olevasta antotavasta. Esimerkiksi koostumus, joka on tarkoitettu annettavaksi oraalisesti ihmiselle, sisältää yleisesti esimerkiksi 0,5 mg - 2 g aktiivista aineosaa sekoitettuna tarkoituksenmukaiseen ja sopivaan määrään täyteaineita, joka määrä voi vaihdella noin 5 painoprosentista noin 98 painoprosenttiin kokonaiskoostumuksesta. Annostusyksikkömuodot sisältävät yleisesti noin 1 mg - noin 500 mg aktiivista aineosaa.

Vielä erään keksinnön osan mukaisesti tarjotaan kaavan I mukainen heterosyklinen sykloalkaani tai sen farmaseuttisesti hyväksyttävä suola käytettäväksi ihmisen tai eläimen ruumiin hoitomenetelmässä terapiana.

Keksintö käsittää myös sairauden tai lääkinnällisen tilan, joka on pelkästään tai osittain yhden tai useamman leukotrieenin välittämä, hoitomenetelmän, joka käsittää aktiivisen aineosan, joka on edellä määritelty, antamisen tehokkaana määränä lämminveriselle eläimelle, joka on tällaisen hoidon tarpeessa. Keksintö tarjoaa myös tällaisen aktiivisen aineosan käytön valmistettaessa uutta lääkettä käytettäväksi leukotrieenin välittämässä sairaudessa tai lääkinnällisessä tilassa.

Kaavan I mukaisen sykloalkaanin annoskoko hoitaviin ja ehkäiseviin tarkoituksiin vaihtelee luonnollisesti riippuen tilojen laadusta ja vakavuudesta, eläimen tai potilaan iästä ja sukupuolesta ja antotavasta hyvin tunnettujen lääketieteen periaatteiden mukaisesti. Kuten edellä on mainittu, kaavan I mukaiset heterosykliset sykloalkaanit ovat käyttökelpoisia hoidettaessa sellaisia allergisia tiloja ja tulehdustiloja, jotka johtuvat pelkästään tai osittain arakidonihapon metaboliittien vaikutuksista, jotka syntyvät lineaarisella (5-LO-katalysoidulla) tavalla, ja erityisesti leukotrieeneistä, joiden muodostuminen on 5-LO:n välittämä. Kuten edellä on mainittu, tällaisia tiloja ovat esimerkiksi astmaattiset tilat, allergiset reaktiot, allerginen nuha, allerginen shokki, psoriasis, atooppinen dermatiitti, tulehdustyyppiset sydän- ja aivoverisuonten sairaudet, artriittinen nivelsairaus ja niveltulehdussairaus ja suoliston tulehdussairaudet.

Käytettäessä kaavan I mukaista yhdistettä hoitaviin tai ehkäiseviin tarkoituksiin se annetaan yleensä niin, että saadaan vuorokausiannos, joka on esimerkiksi välillä 0,5 mg - 75 mg / kg ruumiin painosta ja annettuna tarvittaessa jaettuina annoksina. Yleensä annetaan pienempiä annoksia, kun käytetään parenteraalista antotapaa. Siten kun käytetään esimerkiksi suonensisäistä antotapaa, käytetään yleensä annosta, joka on esimerkiksi välillä

0,5 mg - 30 mg / kg ruumiin painosta. Samalla tavoin, kun käytetään antamista inhalaationa, käytetään annosta, joka on esimerkiksi välillä 0,5 mg - 25 mg / kg ruumiin painosta.

Vaikka kaavan I mukaiset yhdisteet ovat ensisijaisesti arvokkaita hoitavina aineina käytettäväksi lämminverisille eläimille (mukaanlukien ihmisen), ne ovat myös käyttökelpoisia, kun 5-LO-entsyymin inhiboiminen on tarpeen. Ne ovat siten käyttökelpoisia farmakologisina standardeina käytettäväksi uusien biologisten kokeiden kehittämisessä ja uusien farmakologisten aineiden tutkimisessa.

Koska kaavan I mukaiset yhdisteet vaikuttavat leukotrieenituotantoon, niillä on tiettyjä soluja suojaavia vaikutuksia, ne ovat esimerkiksi käyttökelpoisia syklo-oksigenaasia inhiboivien ei-steroidisten anti-tulehduksellisten aineiden (NSAIA), kuten indometasiinin, asetyylisalisyylihapon, ibuprofeenin, sulindacin, tolmetiinin ja piroksikaamin, epäedullisten suolistovaikutusten vähentämisessä tai poistamisessa. Lisäksi kaavan I mukaisen 5-LO-inhibiittorin antaminen NSAIA:n lisäksi voi johtaa jälkimmäisen aineen määrän vähenemiseen, jota ainetta tarvitaan terapeuttisen tehon aikaansaamiseksi, ja siten epäedullisten sivuvaikutusten todennäköisyyden pienenemiseen. Toisen keksinnön osan mukaan tarjotaan farmaseuttinen koostumus, joka käsittää kaavan I mukaisen heterosyklisen sykloalkaanin tai sen farmaseuttisesti hyväksyttävän suolan, kuten edellä on määritelty, yhdessä tai seoksena syklo-oksigenaasia inhiboivan ei-steroidisen anti-tulehduksellisen aineen (kuten edellä on mainittu) kanssa, ja farmaseuttisesti hyväksyttävän laimentimen tai kantajan.

Kaavan I mukaisten yhdisteiden soluja suojaavia vaikutuksia voidaan havainnollistaa esimerkiksi tavallisella laboratoriomallilla, jolla arvioidaan suojaa indometasiinin tai etanolin aiheuttamaa haavaumaa vastaan rottien suolistokanavissa.

Keksinnön mukaiset koostumukset voivat lisäksi sisältää yhden tai useampia hoitavia tai ehkäiseviä aineita, joiden tiedetään olevan arvokkaita sairauden hoitamisessa. Siten esimerkiksi tunnettu verihiutaleaggregaatioinhibiittori, hypolipideeminen aine, anti-hypertensiivinen aine, beta-adrenerginen tilavuutta lisäävä aine tai verisuonia laajentava aine voi edullisesti olla läsnä keksinnön mukaisessa farmaseuttisessa koostumuksessa, joka on tarkoitettu käytettäväksi sydän- tai verisuonisairauden tai -tilan hoidossa. Samoin esimerkin avulla ilmaistuna antihistamiini, steroidi (kuten beclometasonidipropionaatti), natriumkromiglykaatti, fosfodiesteraasi-inhibiittori tai beta-adrenerginen stimulantti voi olla edullisesti läsnä keksinnön mukaisessa koostumuksessa, joka on tarkoitettu käytettäväksi keuhkosairauden tai -tilan hoidossa.

Kaavan I mukaisia yhdisteitä voidaan myös käyttää yhdistelmänä leukotrieeniantagonistien kanssa, jollaisia on kuvattu EP-patenttihakemuksissa 179 619, 199 543, 220 066, 227 241, 242 167, 290 145, 337 765, 337 766 ja 337 767, jotka sisällytetään tähän viittauksella.

Keksintöä havainnollistetaan nyt seuraavilla esimerkeillä, jotka eivät ole rajoittavia ja joissa, ellei toisin ole ilmoitettu:

(i) haihduttamiset toteutettiin kiertohaihduttimella tyhjössä ja käsittelymenetelmät toteutettiin sen jälkeen, kun jäljelle jääneet kiinteät aineet oli poistettu suodattamalla;

(ii) menettelyt toteutettiin huoneen lämpötilassa eli välillä 18 - 20 °C ja käyttäen inerttiä suojakaasua, kuten argonia;

(iii) pylväskromatografia (flash-menettelyllä) ja keskipainenestekromatografia (MPLC) suoritettiin Merck'in Kieselgel-silikalla (Art. 9385), joka saatiin yritykseltä E. Merck, Darmstadt, Länsi-Saksa;

(iv) saannot on ilmoitettu ainoastaan havainnollistamistarkoituksessa eivätkä ne välttämättä ole suurimpia mahdollisia, jotka on mahdollista saavuttaa;

(v) kaavan I mukaisilla lopputuotteilla on tyydyttävät mikroanalyysit, ja niiden rakenteet on vahvistettu NMR- ja massaspektrofotometrisilla menetelmillä;

(vi) välituotteita ei yleisesti täysin karakterisoitu, ja puhtaus arvioitiin ohutlevykromatografialla, infrapuna- (IR-) tai NMR-analyysillä; ja

(vii) sulamispisteet ovat korjaamattomia ja ne määritettiin käyttäen Mettler SP62 automaattista sulamispistelaitetta tai öljyhaudelaitetta; sulamispisteet kaavan I mukaisille lopputuotteille määritettiin sen jälkeen, kun ne oli uudelleenkiteytetty tavanomaisesta orgaanisesta liuottimesta, kuten etanolista, metanolista, asetonista, eetteristä tai heksaanista, yksin tai seoksena.

Esimerkki 1

Seosta, jonka muodostivat 3-bromimetyyli-1,2-dihydrokinolin-2-oni (0,512 g, Chem. Pharm. Bull. 33 (1985) s. 3775), 1-(3-hydroksifenyyli)-trans-1,2-dimetoksisyklopentaani (0,37 g), kaliumkarbonaatti (0,274 g) ja dimetyyliformamidi (3 ml), sekoitettiin ympäristön lämpötilassa 15 tuntia. Seosta jakouutettiin metyleenikloridilla ja vedellä. Orgaaninen kerros pestiin kylläisellä natriumkloridin vesiliuoksella, kuivattiin ($MgSO_4$) ja haihdutettiin. Jäännös puhdistettiin pylväskromatografialla käyttäen tolueenin ja etyyliasetaatin seosta (1:1, tilavuus/tilavuus) eluenttina. Näin aikaansaatiin 1-[3-(1,2-dihydro-2-oksokinolin-3-yylimetoksi)fenyyli]-trans-1,2-dimetoksisyklopentaani (0,53 g, 86 %), s.p. 100 - 102 °C.

1-(3-hydroksifenyyli)-trans-1,2-dimetoksisyklopentaani, jota käytettiin lähtöaineena, aikaansaatiin seuraavasti:

3-metoksimetoksifenyylibromidi valmistettiin 3-bromifenolin ja dimetoksimetaanin reaktiolla käyttäen yleistä

menetelmää, joka on kuvattu julkaisussa Synthesis, 1976, 244. Grignardin reagenssi valmistettiin kuumentamalla seos, jonka muodostivat 3-metoksimetoksifenyylibromidi (5 g), magnesium (0,55 g) ja tetrahydrofuraani (20 ml), 30 °C:seen 2 tunniksi. Reagenssi jäähdytettiin ympäristön lämpötilaan ja siihen lisättiin tipoittain liuos, jonka muodosti 2-metoksisyklopentanoni (2,5 g; Bull. Soc. Chim. France, 1973, 1417) tetrahydrofuraanissa (8 ml). Seosta sekoitettiin ympäristön lämpötilassa 15 tuntia ja haihdutettiin. Jäännöstä jakouutettiin etyyliasetaatilla ja vedellä. Orgaaninen kerros pestiin kylläisellä natriumkloridin vesiliuoksella, kuivattiin ($MgSO_4$) ja haihdutettiin. Jäännös puhdistettiin pylväskromatografialla käyttäen aluksi metyleenikloridia ja sitten polaarisuutta kohottaen metyleenikloridin ja dietyylieetterin seoksia (suhteeseen 1:1, tilavuus/tilavuus), eluenttina. Näin aikaansaatiin 1-hydroksi-2-metoksi-1-(3-metoksimetoksifenyyli)syklopentaani (3,11 g, 56 %) öljynä.

Seosta, jonka muodostivat näin aikaansaatu tuote, natriumhydridi (55-prosenttinen (paino/paino) dispersio mineraaliöljyssä, 1 g) ja dimetyyliformamidi (70 ml), sekoitettiin ympäristön lämpötilassa 15 minuuttia. Lisättiin metyylijodidia (2 ml) ja 1,4,7,10,13-pentaoksasyklopentadekaania (jäljempänä 15-kruunu-5, 0,1 g), ja seosta sekoitettiin ympäristön lämpötilassa 15 tuntia. Seos haihdutettiin ja jäännöstä jakouutettiin metyleenikloridilla ja vedellä. Orgaaninen kerros erotettiin, pestiin vedellä, kuivattiin ($MgSO_4$) ja haihdutettiin. Näin aikaansaatiin 1,2-dimetoksi-1-(3-metoksimetoksifenyyli)syklopentaanin diastereoisomeerien seos, josta vähemmän polaarinen isomeeri, trans-1,2-dimetoksi-1-(3-metoksimetoksifenyyli)syklopentaani (0,9 g, 47 %) aikaansaatiin pylväskromatografialla käyttäen metyleenikloridin ja dietyylieetterin seosta (49:1, tilavuus/tilavuus) eluenttina.

Seosta, jonka muodostivat näin aikaansaatu trans-isomeeri (0,515 g), väkevä kloorivetyhappo (0,1 ml), isopropanoli (1 ml) ja tetrahydrofuraani (5 ml), sekoitettiin ympäristön lämpötilassa 15 tuntia. Seos haihdutettiin ja jäännöstä jakouutettiin etyyliasetaatilla ja vedellä. Orgaaninen kerros pestiin kylläisellä natriumkloridin vesiliuoksella, kuivattiin ($MgSO_4$) ja haihdutettiin. Jäännös puhdistettiin pylväskromatografialla käyttäen metyleenikloridin ja dietyylieetterin seosta (9:1, tilavuus/tilavuus) eluenttina. Näin aikaansaatiin 1-(3-hydroksifenyyli)-trans-1,2-dimetoksisyklopentaani (0,24 g, 57 %), s.p. 73 - 74 °C.

Esimerkki 2

Esimerkissä 1 kuvattu menettely toistettiin sillä poikkeuksella, että 3-bromimetyyli-1,2-dihydrokinolin-2-onin sijasta käytettiin 3-(2-pyridyyli)prop-2-yn-1-yylibromidin vetybromidia. Näin aikaansaatiin trans-1,2-dimetoksi-1-[3-(3-(2-pyridyyli)prop-2-yn-1-yylioksi)fenyyli]-syklopentaani öljynä 72 %:n saannolla.
NMR spektri: ($CDCl_3$, delta-arvot) 1,56 - 2,26 (m, 6H), 2,96 (s, 3H), 2,97 (s, 3H), 3,6 (d, 1H), 4,94 (s, 2H), 6,99 - 7,64 (m, 7H), 8,59 (d, 1H).

3-(2-pyridyyli)prop-2-yn-1-yylibromidin vetybromidi, jota käytettiin lähtöaineena, aikaansaatiin seuraavasti:

2-propynyylialkoholia (35 ml) lisättiin tipoittain seokseen, jonka muodostivat 2-bromipyridiini (23,7 g), bis(trifenyylifosfiini)palladiumkloridi (1,54 g), trietyyliamiini (21 ml), kuparijodidi (1,5 g) ja asetonitriili (150 ml) ja jota sekoitettiin, ja seosta sekoitettiin ympäristön lämpötilassa 30 minuuttia ja sen jälkeen kuumennettiin 60 °C:seen 2 tunniksi. Seos jäähdytettiin ympäristön lämpötilaan, kaadettiin veteen (200 ml) ja neutraloitiin lisäämällä laimeaa suolahappoa. Seosta uutettiin me-

tyleenikloridilla (2 x 500 ml), ja yhdistetyt uutteet pestiin vedellä (500 ml), kuivattiin ($MgSO_4$) ja haihdutettiin. Jäännös puhdistettiin pylväskromatografialla eluoiden metyleenikloridin ja etyyliasetaatin seoksella (1:1, tilavuus/tilavuus), jolloin saatiin 3-(2-pyriyyli)prop-2-yn-1-yylialkoholi (14 g, 70 %), s.p. 78 - 80 °C (uudelleenkiteytetty heksaanin ja etyyliasetaatin seoksesta).

Bromin (3,1 ml) liuos metyleenikloridissa (3 ml) lisättiin trifenyylifosfiinin (10,1 g) ja metyleenikloridin (72 ml) seokseen, joka oli jäähdytetty -8 °C:seen suolatussa jäähauteessa. Lisättiin juuri edellä aikaansaadun alkoholin (4,8 g) liuos metyleenikloridissa (36 ml), ja seosta sekoitettiin 10 minuuttia ja se jäähdytettiin suunnilleen -10 °C:seen. Seos suodatettiin, jolloin saatiin 3-(2-pyridyyli)prop-2-yn-1-yylibromidin vetybromidi (5,8 g, 58 %), s.p. 112 - 114 °C, joka käytettiin ilman jatkopuhdistusta.

Esimerkki 3

Käyttäen esimerkissä 1 kuvattua menettelyä 3-(2-pyridyyli)prop-2-yn-1-yylibromidin vetybromidi saatettiin reagoimaan (1RS,2SR)-1-(5-fluori-3-hydroksifenyyli)-1,2-dimetoksisyklopentaanin kanssa, jolloin saatiin (1RS,2SR)-1-[5-fluori-3-(2-pyridyyli)prop-2-yn-1-yylioksi)fenyyli]-1,2-dimetoksisyklopentaania 83 %:n saannolla öljynä. NMR-spektri ($CDCl_3$, delta-arvot) 1,6 - 2,25 (m, 6H), 2,94 (s, 3H), 2,97 (s, 3H), 3,55 (m, 1H), 5,21 (s, 2H), 6,55 - 8,0 (m, 10H).

(1RS,2SR)-1-(5-fluori-3-hydroksifenyyli)-1,2-dimetoksisyklopentaani, jota käytettiin lähtöaineena, aikaansaatiin seuraavasti:

Bentsyylialkoholia (1,0 g) lisättiin suspensioon, jonka muodosti natriumhydridi [60-prosenttinen (paino/paino) dispersio mineraaliöljyssä, 0,48 g] dimetyyliasetamidissa (15 ml), ja seosta sekoitettiin ympäristön lämpötilassa 5 minuuttia. Seos jäähdytettiin jäähauteessa ja li-

sättiin 3,5-difluoribromibentseeniä (1,15 ml). Seosta sekoitettiin ympäristön lämpötilassa 30 minuuttia ja sen jälkeen sitä jakouutettiin dietyylieetterillä ja vedellä. Orgaaninen faasi pestiin vedellä, kuivattiin ($MgSO_4$) ja haihdutettiin. Jäännös puhdistettiin pylväskromatografialla käyttäen metyleenikloridia eluenttina. Näin aikaansaatiin 3-bentsyylioksi-5-fluoribromibentseeni (2,34 g, 83 %) öljynä.

Edellä esitetty reaktio toistettiin, minkä jälkeen 2-metoksisyklopentanonin (12,5 g) liuos tetrahydrofuraanissa (10 ml) lisättiin 3-bentsyylioksi-5-fluorifenyylimagnesiumbromidiliuokseen [valmistettu kuumentamalla seos, jonka muodostivat 3-bentsyylioksi-5-fluoribromibentseeni (31 g), magnesiumjauhe (2,65 g) ja tetrahydrofuraani (20 ml) 40 °C:seen 2 tunniksi], ja seosta sekoitettiin ympäristön lämpötilassa 2 tuntia. Seos haihdutettiin ja jäännöstä jakouutettiin dietyylieetterillä ja vedellä. Orgaaninen kerros pestiin vedellä, kuivattiin ($MgSO_4$) ja haihdutettiin. Jäännös puhdistettiin pylväskromatografialla käyttäen metyleenikloridin ja dietyylieetterin seosta (9:1, tilavuus/tilavuus) eluenttina. Näin aikaansaatiin 1-(3-bentsyylioksi-5-fluorifenyyli)-2-metoksisyklopentanolin diastereoisomeerien seos (21,7 g, 62 %) öljynä.

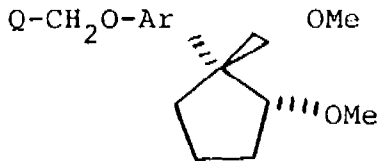
Käyttäen esimerkin 1 osan toisessa kappaleessa kuvattua menettelyä, joka koski lähtöaineiden valmistusta, erä (18,2 g) näin aikaansaatua tuotetta saatettiin reagoimaan metyylijodidin kanssa, jolloin saatiin 1-(3-bentsyylioksi-5-fluorifenyyli)-1,2-dimetoksisyklopentaanin diastereoisomeerien seos. Diastereoisomeerit erotettiin pylväskromatografialla käyttäen metyleenikloridin ja dietyylieetterin seosta (49:1, tilavuus/tilavuus) eluenttina. Näin aikaansaatiin puhtaassa muodossa diastereoisomeeri, jossa metoksiryhmät ovat trans-suhteessa, so. (1RS,2SR)-1-(3-bentsyylioksi-5-fluorifenyyli)-1,2-dimetoksisyklopentaani (12,7 g, 67 %).

Seosta, jonka muodostivat erä (6,5 g) näin aikaansaatua tuotetta, 10 % palladium puuhiilellä -katalyytti (0,65 g) ja etanoli (100 ml), sekoitettiin vetyatmosfäärissä 3 tuntia. Seos suodatettiin ja suodos haihdutettiin. Näin aikaansaatiin haluttu lähtöaine (4,58 g, 95 %), s.p. 94 - 95 °C.

Esimerkki 4

Käyttäen esimerkissä 1 kuvattua menettelyä sopiva alkyylibromidi saatettiin reagoimaan sopivan syklopentanolin kanssa, jolloin aikaansaatiin yhdisteet, jotka on kuvattu seuraavassa taulukossa:

Taulukko 1



Esim. 4 Yhdiste nro	Q	Ar	Saanto (%)	s.p. (°C)
1[a]	6-kinoksalinyyli	5-fluori-1,3-fenyleeni	75	60-61
2[b]	1,2-dihydro-1-metyyli-2-oksokinolin-6-yyli	5-fluori-1,3-fenyleeni	57	85
3[c]	1,2-dihydro-1-metyyli-2-oksokinolin-5-yyli	5-fluori-1,3-fenyleeni	75	137-139
4[d]	1,2-dihydro-1-metyyli-2-oksokinolin-7-yyli	5-fluori-1,3-fenyleeni	76	116-118
5[e]	1,2-dihydro-1-(2-fluorietyyli)-2-oksokinolin-6-yyli	5-fluori-1,3-fenyleeni	61	109-112
6[f]	1,2-dihydro-1-etyyli-2-oksokinolin-6-yyli	5-fluori-1,3-fenyleeni	59	115-116

Huomautuksia

a. 6-bromimetyylikinoksaliini, jota käytettiin alkyloivana aineena, on kuvattu julkaisussa J. Het. Chem. 11 (1974) s. 595.

b. 6-bromimetyyli-1,2-dihydro-1-metyylikinolin-2-oni, jota käytettiin lähtöaineena, aikaansaatiin seuraavasti:

Seosta, jonka muodostivat 1,2-dihydro-1,6-dimetyylikinolin-2-oni (4,4 g; Helv. Chim. Acta, 53 (1970) s. 1903), N-bromisukkinimidi (4,53 g), atsobisisobutyyrinitriili (0,01 g) ja hiilitetrakloridi (75 ml), kuumennettiin palautusjäähdyttäen 3 tuntia ja valaistiin 275 W:n lampun valolla. Seos haihdutettiin ja jäännöstä jakouutettiin etyyliasetaatilla ja vedellä. Orgaaninen faasi pestiin vedellä, kuivattiin ($MgSO_4$) ja haihdutettiin. Jäännös puhdistettiin vedellä, kuivattiin ($MgSO_4$) ja haihdutettiin. Jäännös puhdistettiin pylväskromatografialla käyttäen tolueenin ja etyyliasetaatin seosta (2:1, tilavuus/tilavuus) eluenttina. Näin aikaansaatiin haluttu lähtöaine (4,8 g, 75 %) kiinteänä aineena, s.p. 108 - 108 °C.
NMR-spektri ($CDCl_3$, delta-arvot) 3,7 (s, 3H), 4,57 (s, 2H), 6,7 - 7,5 (d, 1H), 7,25 - 7,65 (m, 4H).

c. 5-bromimetyyli-1,2-dihydro-1-metyylikinolin-2-oni, jota käytettiin lähtöaineena, aikaansaatiin seuraavasti:

1,2-dihydro-5-metyylikinolin-2-onia (1,59 g; Synthesis, 1975, 739) lisättiin suspensioon, jonka muodosti natriumhydridi [55-prosenttinen (paino/paino) dispersio mineraaliöljyssä, 0,264 g] dimetyyliformamidissa (40 ml) ja jota sekoitettiin, ja seos kuumennettiin 50 °C:seen 45 minuutiksi. Seos jäähdytettiin 0 °C:seen ja lisättiin tipoittain metyylijodidia (0,93 ml). Seosta sekoitettiin ympäristön lämpötilassa 16 tuntia. Seos haihdutettiin ja jäännöstä jakouutettiin etyyliasetaatilla ja vedellä. Orgaaninen faasi pestiin kylläisellä natriumkloridin vesiliuoksella, kuivattiin ($MgSO_4$) ja haihdutettiin. Jäännös puhdistettiin pylväskromatografialla käyttäen metyleenikloridin ja metanolin seosta (19:1, tilavuus/tilavuus) eluenttina. Näin aikaansaatiin 1,2-dihydro-1,5-dimetyylikinolin-2-oni (1,5 g, 87 %), s.p. 107 - 108 °C.

Seosta, jonka muodostivat erä (1,21 g) näin aikaansaatua tuotetta, N-bromisukkinamidi (1,37 g), bentsoyyli-

peroksidi (0,035 g) ja hiilitetrakloridi (25 ml), kuumennettiin palautusjäähdyttäen 40 minuuttia ja säteilytettiin 275 W:n lampun valolla. Seos haihdutettiin ja jäännöstä jakouutettiin etyyliasetaatilla ja vedellä. Orgaaninen faasi pestiin kylläisellä natriumkloridin vesiliuoksella, kuivattiin ($MgSO_4$) ja haihdutettiin. Jäännös puhdistettiin pylväskromatografialla käyttäen peräkkäin metyleenikloridia ja sitten tolueenin ja etyyliasetaatin seosta (4:1, tilavuus/tilavuus) eluenttina. Näin aikaansaatiin haluttu lähtöaine (1,09 g, 59 %), s.p. 169 °C.

d. 7-bromimetyyli-1,2-dihydro-1-metyylikinolin-2-oni, jota käytettiin lähtöaineena, aikaansaatiin käyttäen seuraavanlaista menettelyä:

1,2-dihydro-7-metyylikinolin-2-oni (Synthesis, 1975, 739) saatettiin reagoimaan metyylijodidin kanssa käyttäen menettelyä, joka on kuvattu juuri edellä huomautuksessa c. Näin aikaansaatiin 1,2-dihydro-1,7-dimetyylikinolin-2-oni 79 %:n saannolla, s.p. 111 - 112 °C.

Näin aikaansaatu tuote bromattiin käyttäen juuri edellä huomautuksessa c kuvattua menettelyä, jolloin saatiin haluttu lähtöaine 57 %:n saannolla, s.p. 170 °C.

e. 6-bromimetyyli-1,2-dihydro-1-(2-fluorietyyli)-kinolin-2-oni, jota käytettiin alkyloivana aineena, aikaansaatiin 1,2-dihydro-6-metyylikinolin-2-onista käyttäen juuri edellä huomautuksessa c kuvattua menettelyä sillä poikkeuksella, että metyylijodidin sijasta käytettiin 2-fluorietyylibromidia. Näin aikaansaatiin haluttu lähtöaine 48 %:n saannolla kiinteänä aineena.

NMR-spektri ($CDCl_3$, delta-arvot) 4,56 (s, 2H), 4,5 - 4,9 (m, 4H), 6,72 (d, 1H), 7,3 - 7,8 (m, 4H).

f. 6-bromimetyyli-1,2-dihydro-1-etyylikinolin-2-oni, jota käytettiin lähtöaineena, aikaansaatiin 1,2-dihydro-6-metyylikinolin-2-onista käyttäen juuri edellä huomautuksessa c kuvattua menettelyä sillä poikkeuksella,

että metyylijodidin sijasta käytettiin etyylijodidia. Näin aikaansaatiin haluttu lähtöaine 21 %:n saannolla öljynä. NMR-spektri ($CDCl_3$, delta-arvot) 1,38 (t, 3H), 4,35 (q, 2H), 4,57 (s, 2H), 6,72 (d, 1H), 7,63 (d, 1H), 7,1 - 7,6 (m, 3H).

Esimerkki 5

Seuraavaksi kuvataan esimerkinomaisia farmaseuttisia annostusmuotoja, jotka sisältävät kaavan I mukaista yhdistettä tai sen farmaseuttisesti hyväksyttävää suolaa (tästä lähtien yhdiste X), jotka on tarkoitettu hoitavaan tai ehkäisevään käyttöön ihmisille:

(a)	Tabletti I	mg/tabletti
	Yhdistettä X	100
	Laktoosia Ph. Eur	182,75
	Kroskarmeloosinatriumia	12,0
	Maissitärkkelyspastaa [5-prosenttista (paino/tilavuus) pastaa]	2,25
	Magnesiumstearaattia	3,0
(b)	Tabletti II	mg/tabletti
	Yhdistettä X	50
	Laktoosia Ph. Eur	223,75
	Kroskarmeloosinatriumia	6,0
	Maissitärkkelystä	15,0
	Polyvinyylipyrrolidonia [5-prosenttista (paino/tilavuus) pastaa]	2,25
	Magnesiumstearaattia	3,0
(c)	Tabletti III	mg/tabletti
	Yhdistettä X	1,0
	Laktoosia Ph. Eur	93,25
	Kroskarmeloosinatriumia	4,0
	Maissitärkkelyspastaa [5-prosenttista (paino/tilavuus) pastaa]	0,75
	Magnesiumstearaattia	1,0
(d)	Kapseli	mg/kapseli
	Yhdistettä X	10 mg

Laktoosia Ph. Eur..... 488,5
Magnesiumstearaattia..... 1,5

(e) Injektio I (50 mg/ml)
Yhdistettä X..... 5,0 % (paino/tilav.)
1 M natriumhydroksidiliuosta 15,0 % (tilav./tilav.)
0,1 M kloorivetyhappoa
(pH:n säätämiseksi arvoon 7,6)
Polyetyleeniglykoli 400..... 4,5 % (paino/tilav.)
Vettä injektointia varten 100 %:ksi

(f) Injektio II (10 mg/ml)
Yhdistettä X..... 1,0 % (paino/tilav.)
Natriumfosfaattia BP..... 3,6 % (paino/tilav.)
0,1 M natriumhydroksidi-
liuosta..... 15,0 % (tilav./tilav.)
Vettä injektointia varten 100 %:ksi

(g) Injektio III (1 mg/ml, puskuroitu pH-arvoon 6)
Yhdistettä X..... 0,1 % (paino/tilav.)
Natriumfosfaattia BP..... 2,26 % (paino/tilav.)
Sitruunahappoa..... 0,38 % (paino/tilav.)
Polyetyleeniglykoli 400..... 3,5 % (paino/tilav.)
Vettä injektointia varten 100 %:ksi

(h) Aerosoli I mg/ml
Yhdistettä X..... 10,0
Sorbitaanitrioleaattia..... 13,5
Trikloorifluorimetaania..... 910,0
Diklooridifluorimetaania..... 490,0

(i) Aerosoli II mg/ml
Yhdistettä X..... 0,2
Sorbitaanitrioleaattia..... 0,27
Trikloorifluorimetaania..... 70,0
Diklooridifluorimetaania..... 280,0
Diklooritetrafluorietaania..... 1094,0

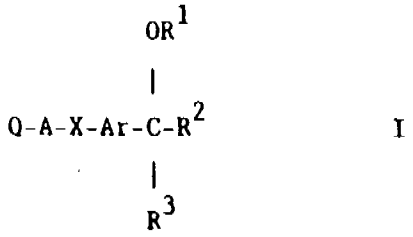
(j) Aerosoli III mg/ml
Yhdistettä X..... 2,5

		Sorbitaanitrioleaattia.....	3,38
		Trikloorifluorimetaania.....	67,5
		Diklooridifluorimetaania.....	1086,0
		Diklooritetrafluorietaania.....	191,6
	(k)	Aerosoli IV	mg/ml
		Yhdistettä X.....	2,5
		Soijalesitiiniä.....	2,7
		Trikloorifluorimetaania.....	67,5
		Diklooridifluorimetaania.....	1086,0
		Diklooritetrafluorietaania.....	191,6

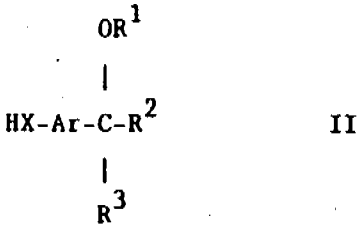
Huomautus

Edellä esitetyt formulaatiot voidaan aikaansaada tavanomaisilla farmaseuttisella alalla hyvin tunnetuilla menetelmillä. Tabletit (a) - (c) voivat olla päällystetyt suolistossa liukeneviksi tavanomaisilla keinoilla, esimerkiksi niin, että muodostetaan selluloosa-asetaattiftalaattipinnoite. Aerosoliformulaatioita (h) - (k) voidaan käyttää tavallisissa aerosolinantolaitteissa, jotka antavat mitatun annoksen aerosolia, ja suspendoivat aineet sorbitaanitrioleaatti ja soijalesitiini voidaan korvata vaihtoehtoisella suspendoivalla aineella, kuten sorbitaanimono-oleaatilla, sorbitaaniseskvioleaatilla, polysorbaatti 80:lla, polyglyseroliolеaatilla tai oleiinihapolla.

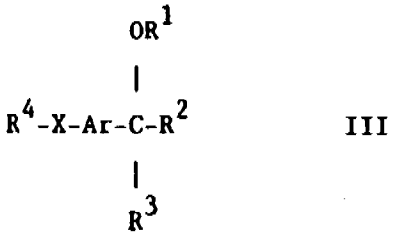
Kemiallisia kaavoja



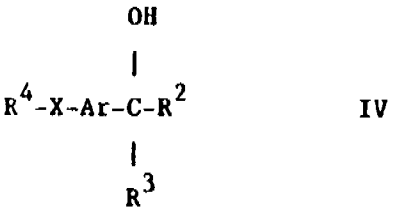
I



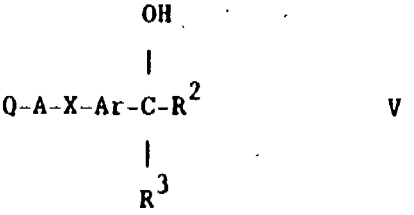
II



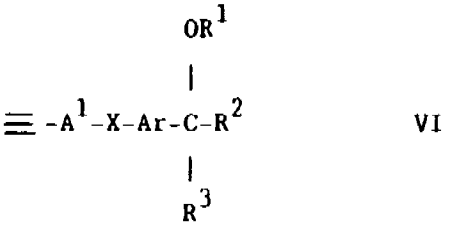
III



IV



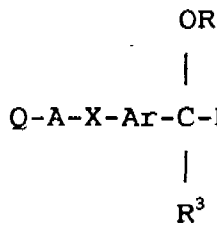
V



VI

Patenttivaatimukset:

1. Heterosyklinen sykloalkaani, jolla on kaava I



I

jossa Q on 6-jäseninen monosyklinen tai 10-jäseninen bisyklinen heterosyklinen ryhmä, joka sisältää yhden tai kaksi typpiatomia ja johon voi mahdollisesti olla liittyneenä yksi, kaksi tai kolme substituenttia ryhmästä, jonka muodostavat halogeeni, hydroksi, okso, karboksi, syaani, amino, (1-4C)alkyyli, (1-4C)alkoksi, fluori(1-4C)alkyyli, (1-4C)alkyyliamino, di[(1-4C)alkyyli]amino, hydroksi(1-4C)alkyyli, amino(1-4C)alkyyli, (1-4C)alkyyliamino(1-4C)-alkyyli, di[(1-4C)alkyyli]amino(1-4C)alkyyli, amino(2-4C)-alkoksi, (1-4C)alkyyliamino(2-4C)alkoksi, di[(1-4C)alkyyli]amino(2-4C)alkoksi ja fenyyli(1-4C)alkyyli;
A on (1-6C)alkyleeni, (3-6C)alkenyleeni, (3-6C)alkynyleeni tai syklo(3-6C)alkyleeni;
X on oksi, tio, sulfinyyli, sulfonyyli tai imino;
Ar on fenyleeni, johon voi mahdollisesti olla liittyneenä yksi tai kaksi substituenttia ryhmästä, jonka muodostavat halogeeni, hydroksi, amino, nitro, syaani, ureido, karbamoyyli, (1-4C)alkyyli, (3-4C)alkenyylioksi, (1-4C)alkoksi, (1-4C)alkyylitio, (1-4C)alkyylisulfinyyli, (1-4C)alkyylisulfonyyli, (1-4C)alkyyliamino, di[(1-4C)alkyyli]-amino, fluori(1-4C)alkyyli, (1-4C)alkoksikarbonyyli, N-[(1-4C)alkyyli]karbamoyyli, N,N-di[(1-4C)alkyyli]karbamoyyli, (2-4C)alkanoyyliamino, syaani(1-4C)alkoksi, karbamoyyli(1-4C)alkoksi, amino(2-4C)alkoksi, (1-4C)alkyyliami-

no(2-4C)alkoksi, di[(1-4C)alkyyli]amino(2-4C)alkoksi ja (1-4C)alkoksikarbonyyli(1-4C)alkoksi; tai

Ar on 6-jäseninen heterosykleeniryhmä, jossa on korkeintaan kolme typpiatomia ja johon voi mahdollisesti olla liittyneenä yksi tai kaksi substituenttia ryhmästä, jonka muodostavat halogeeni, hydroksi, amino, syaani, (1-4C)alkyyli, (1-4C)alkoksi, (1-4C)alkyyliamino ja di[(1-4C)alkyyli]amino;

R^1 on vety, (1-6C)alkyyli, (3-6C)alkenyyli, (3-6C)alkynyyli, syaani(1-4C)alkyyli tai (2-4C)alkanoyyli, tai R^1 on bentsoyyli, johon voi mahdollisesti olla liittyneenä substituentti ryhmästä, jonka muodostavat halogeeni, (1-4C)-alkyyli ja (1-4C)alkoksi; ja

R^2 ja R^3 muodostavat yhdessä (3-6C)alkyleeniryhmän, joka yhdessä hiiliatomin kanssa, johon R^2 ja R^3 ovat kiinnittyneet, muodostaa renkaan, jossa on 4 - 7 rengasatomia ja johon voi olla liittyneenä yksi tai kaksi substituenttia, jotka voivat olla samat tai erilaiset ja ne on valittu ryhmästä, jonka muodostavat hydroksi, (1-4C)alkyyli, (1-4C)alkoksi, (1-4C)alkyylitio, (1-4C)alkyylisulfinyyli ja (1-4C)alkyylisulfonyyli, tai johon renkaaseen voi olla liittyneenä (1-4C)alkyleenidioksisubstituentti;

tai sen farmaseuttisesti hyväksyttävä suola.

2. Patenttivaatimuksen 1 mukainen kaavan I mukainen heterosyklinen sykloalkaani, t u n n e t t u siitä, että

Q on pyridyyli, pyrimidyyli, pyratsinyyli, kinolyyli, isokinolyyli, kinatsolinyyli tai kinoksalinyyli, johon voi mahdollisesti olla liittyneenä yksi, kaksi tai kolme substituenttia ryhmästä, jonka muodostavat fluori, kloori, hydroksi, okso, metyyli, etyyli, propyyli, trifluorimetyyli, 2-fluorimetyyli, 2-dimetyyliaminoetyyli ja bentsyyli;

A on metyleeni, 1-propenyleeni tai 1-propynyleeni;

X on oksi;

A on 1,3-fenyleeni tai 1,4-fenyleeni, johon voi mahdollisesti olla liittyneenä yksi tai kaksi substituenttia ryh-

mästä, jonka muodostavat fluori, kloori, hydroksi, amino, ureido, metoksi ja trifluorimetyyli tai

Ar on 3,5-pyridyleeni;

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

R^2 ja R^3 muodostavat yhdessä tetrametyleeni- tai pentametyleeniryhmän, joka yhdessä hiiliatomin kanssa, johon R^2 ja R^3 ovat kiinnittyneet, muodostaa renkaan, jossa on 5 tai 6 rengasatomia ja johon voi mahdollisesti olla liittyneenä substituentti ryhmästä, jonka muodostavat hydroksi, metyyli, metoksi ja etoksi;

tai sen farmaseuttisesti hyväksyttävä suola.

3. Patenttivaatimuksen 1 mukainen kaavan I mukainen heterosyklinen sykloalkaani, t u n n e t t u siitä, että Q on 2-pyridyyli, 3-pyridyyli, 3-pyridatsinyyli, 2-pyrimidinyyli tai 2-pyratsinyyli, johon voi mahdollisesti olla liittyneenä yksi substituentti ryhmästä, jonka muodostavat kloori, hydroksi, syaani, metyyli, metoksi ja trifluorimetyyli, tai Q on 2-kinolyyli, 3-kinolyyli, 6-kinolyyli, 7-kinolyyli, 3-isokinolyyli, 6-isokinolyyli, 7-isokinolyyli, 3-kinnolyyli, 2-kinatsolinyyli, 6-kinatsolinyyli, 2-kinoksalinyyli, 6-kinoksalinyyli, 6-ftalatsinyyli, 1,7-naftyridin-3-yyli, 1,7-naftyridin-6-yyli, 1,8-naftyridin-3-yyli ja 2,7-naftyridin-3-yyli, johon voi mahdollisesti olla liittyneenä yksi tai kaksi substituenttia ryhmästä, jonka muodostavat fluori, kloori, hydroksi, okso, syaani, metyyli, metoksi ja trifluorimetyyli;

A on metyleeni, etyleeni, trimetyleeni, 1-propenyleeni, 2-metyyliprop-1-enyleeni tai 1-propynyleeni;

X on oksi;

Ar on 1,3-fenyleeni tai 1,4-fenyleeni, johon voi mahdollisesti olla liittyneenä yksi substituentti ryhmästä, jonka muodostavat fluori, kloori, hydroksi, amino, nitro, metyyli, metoksi, metyylitio, metyylisulfinyyli, metyylisulfonyyli, metyyliamino, dimetyyliamino, trifluorimetyyli, asetamido, syaanimetoksi ja karbamoyylimetoksi, tai Ar

on 2,4-, 2,5-, 3,5- tai 2,6-pyridyleeni tai 4,6-pyrimidinyleeni, johon voi mahdollisesti olla liittyneenä yksi substituentti ryhmästä, jonka muodostavat kloori, metyyli ja metoksi;

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

R^2 ja R^3 muodostavat yhdessä tetrametyleeni- tai pentametyleeniryhmän, joka yhdessä hiiliatomin kanssa, johon R^2 ja R^3 ovat kiinnittyneet, muodostaa renkaan, jossa on 5 tai 6 rengasatomia ja johon voi mahdollisesti olla liittyneenä substituentti ryhmästä, jonka muodostavat hydroksi, metyyli, metoksi, etoksi, metyylitio, metyylisulfinyyli, metyylisulfonyyli ja metyleenidioksi;

tai sen farmaseuttisesti hyväksyttävä suola.

4. Patenttivaatimuksen 1 mukainen kaavan I mukainen heterosyklinen sykloalkaani, t u n n e t t u siitä, että

Q on 2-pyridyyli, 3-pyridyyli, 3-kinolyyli, 5-kinolyyli, 6-kinolyyli, 7-kinolyyli tai 6-kinoksalinyyli, johon voi mahdollisesti olla liittyneenä yksi tai kaksi substituenttia ryhmästä, jonka muodostavat hydroksi, okso, metyyli, etyyli, propyyli, 2-fluorietyyli, 2-dimetyyliaminoetyyli ja bentsyyli;

A on metyleeni, 1-propenyleeni tai 1-propynyleeni;

X on oksi;

Ar on 1,3-fenyleeni tai 1,4-fenyleeni, johon voi mahdollisesti olla liittyneenä yksi tai kaksi substituenttia ryhmästä, jonka muodostavat fluori, kloori, amino, metoksi ja trifluorimetyyli, tai Ar on 3,5-pyridyleeni;

R^1 on metyyli, etyyli tai allyyli; ja

R^2 ja R^3 muodostavat yhdessä tetrametyleeniryhmän, joka yhdessä hiiliatomin kanssa, johon R^2 ja R^3 ovat kiinnittyneet, muodostaa renkaan, jossa on 5 rengasatomia ja johon voi mahdollisesti olla liittyneenä substituentti, joka voi olla hydroksi tai metoksi;

tai sen farmaseuttisesti hyväksyttävä suola.

5. Patenttivaatimuksen 1 mukainen kaavan I mukainen heterosyklinen sykloalkaani, t u n n e t t u siitä, että Q on 1,2-dihydro-2-oksokinolin-3-yyli, 1,2-dihydro-2-oksokinolin-5-yyli, 1,2-dihydro-2-oksokinolin-6-yyli tai 1,2-dihydro-2-oksokinolin-7-yyli, johon on liittynyt 1-substituentti ryhmästä, jonka muodostavat metyyli, etyyli tai 2-fluorietyyli;
A on metyleeni;
X on oksi;
Ar on 1,3-fenyleeni, johon voi mahdollisesti olla liittyneenä yksi fluorisubstituentti;
R^1 on metyyli; ja
R^2 ja R^3 muodostavat yhdessä tetrametyleeniryhmän, joka yhdessä hiiliatomin kanssa, johon R^2 ja R^3 ovat kiinnittyneet, muodostaa renkaan, jossa on 5 rengasatomia ja johon on liittynyt metoksisubstituentti;
tai sen farmaseuttisesti hyväksyttävä suola.

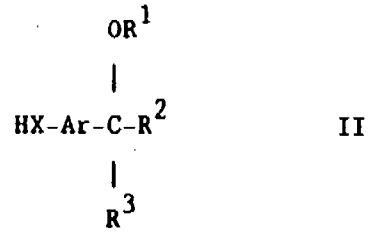
6. Patenttivaatimuksen 1 mukainen kaavan I mukainen heterosyklinen sykloalkaani, t u n n e t t u siitä, että Q on 2-pyridyyli, 1,2-dihydro-1-metyyli-2-oksokinolin-3-yyli tai 6-kinoksalinyyli;
A on metyleeni tai 1-propynyleeni;
Ar on 1,3-fenyleeni tai 5-fluori-1,3-fenyleeni;
R^1 on metyyli; ja
R^2 ja R^3 muodostavat yhdessä tetrametyleeniryhmän, joka yhdessä hiiliatomin kanssa, johon R^2 ja R^3 ovat kiinnittyneet, muodostaa renkaan, jossa on 5 rengasatomia ja johon on liittynyt 2-metoksisubstituentti;
tai sen farmaseuttisesti hyväksyttävä suola.

7. Kaavan I mukainen heterosyklinen sykloalkaani tai sen farmaseuttisesti hyväksyttävä suola, t u n n e t t u siitä, että se on valittu ryhmästä, jonka muodostavat:
trans-1,2-dimetoksi-1-[3-(3-(2-pyridyyli)prop-2-yn-1-yyli-oksi)fenyyli]syklopentaani,

(1RS,2SR)-1-[5-fluori-3-(kinoksalin-6-yylimetoksi)fenyyli]-1,2-dimetoksisyklopentaani ja
(1RS,2SR)-1-[5-fluori-3-(1,2-dihydro-1-metyyli-2-oksokinolin-6-yylimetoksi)fenyyli]-1,2-dimetoksisyklopentaani.

8. Menetelmä patenttivaatimuksen 1 mukaisen kaavan I mukaisen heterosyklisen sykloalkaanin tai sen farmaseuttisesti hyväksyttävän suolan valmistamiseksi, t u n n e t t u siitä, että

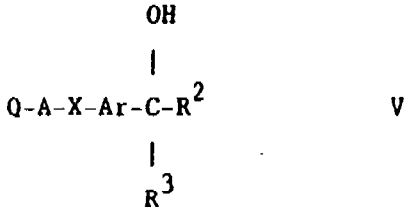
a) alkyloidaan sopivan reagenssin läsnäollessa yhdiste, jolla on kaava II



II

yhdisteen kanssa, jolla on kaava Q-A-Z, jossa Z on korvattavissa oleva ryhmä;
edellyttäen, että kun ryhmissä Q, Ar, R^1, R^2 tai R^3 on amino-, alkyyliamino-, hydroksi- tai karboksiryhmä, mahdollinen amino-, alkyyliamino- tai karboksiryhmä suojataan tavanomaisella suojaryhmällä ja mahdollinen hydroksiryhmä voidaan suojata tavanomaisella suojaryhmällä tai vaihtoehtoisesti mahdollista hydroksiryhmää ei tarvitse suojata; minkä jälkeen mahdollinen ei-toivottu suojaryhmä ryhmässä Q, Ar, R^1, R^2 tai R^3 poistetaan tavanomaisilla keinoilla;

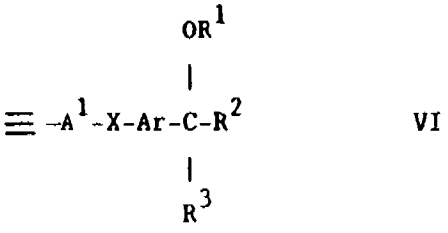
b) alkyloidaan sopivan emäksen läsnäollessa yhdiste, jolla on kaava V



V

yhdisteen kanssa, jolla on kaava R^1-Z, jossa R^1 ja Z ovat edellä määritellyt, edellyttäen, että kun ryhmissä Q, X, Ar, R^2 tai R^3 on amino-, imino-, alkyyliamino-, hydroksi- tai karboksiryhmä, mahdollinen amino-, imino-, alkyyliamino-, hydroksi- tai karboksiryhmä suojataan tavanomaisella suojaryhmällä;
minkä jälkeen mahdollinen ei-toivottu suojaryhmä ryhmässä Q, X, Ar, R^2 tai R^3 poistetaan tavanomaisilla keinoilla;

c) niiden kaavan I mukaisten yhdisteiden tuottamiseksi, joissa A on (3-6C)alkynyleeniryhmä, suoritetaan sopivan metalliorgaanisen katalyytin läsnäollessa kaavan Q-Z mukaisen heterosyklisen yhdisteen, jossa Q on edellä määritelty ja Z on halogeeniryhmä, kytkentäreaktio etynyyliyhdisteen kanssa, jolla on kaava VI



VI

jossa A^1 on (1-4C)alkyleeni ja X, Ar, R^1, R^2 ja R^3 ovat edellä määritellyt;

d) niiden kaavan I mukaisten yhdisteiden tuottamiseksi, joissa ryhmässä Ar on alkyylisulfinyyli-tai alkyylisulfonyylisubstituentti, X on sulfinyyli- tai sulfonyyliryhmä tai R^2 ja R^3 muodostavat yhdessä (3-6C)alkyleeniryhmän, johon on liittynyt yksi tai kaksi alkyylisulfinyyli- tai alkyylisulfonyyliryhmää, hapetetaan kaavan I mukainen yhdiste, jossa ryhmässä Ar on alkyylitiosubstituentti tai R^2 ja R^3 muodostavat yhdessä (3-6C)alkyleeniryhmän, johon on liittynyt yksi tai kaksi alkyylitioryhmää;

e) niiden kaavan I mukaisten yhdisteiden tuottamiseksi, joissa ryhmässä Ar on alkanoyyliaminosubstituentti,

asyloidaan kaavan I mukainen yhdiste, jossa ryhmässä Ar on aminosubstituentti;

f) niiden kaavan I mukaisten yhdisteiden tuottamiseksi, joissa R^1 on alkanoyyli tai bentsoyyli, johon on mahdollisesti liittyneenä substituentti, kuten edellä on määritelty, asyloidaan kaavan I mukainen yhdiste, jossa R^1 on vety;

g) niiden kaavan I mukaisten yhdisteiden tuottamiseksi, joissa A on alkenyleeni tai R^1 on alkenyyli, pelkistetään vastaava yhdiste, jossa A on alkynyleeni tai R^1 on alkynyyli;

h) niiden kaavan I mukaisten yhdisteiden tuottamiseksi, joissa ryhmässä Q on alkyyli- tai substituoitu alkyylisubstituentti vapaassa typpiatomissa tai ryhmässä Ar on alkoksi- tai substituoitu alkoksisubstituentti, alkyloidaan kaavan I mukainen yhdiste, jossa ryhmässä Q on vetyatomi mainitussa vapaassa typpiatomissa, tai ryhmässä Ar on hydroksisubstituentti; tai

i) niiden kaavan mukaisten yhdisteiden tuottamiseksi, joiden ryhmässä Q tai Ar on aminosubstituentti, pelkistetään kaavan I mukainen yhdiste, jossa ryhmässä Q tai Ar on nitrosubstituentti;

ja kaavan I mukaisen uuden yhdisteen farmaseuttisesti hyväksyttävä suola voidaan tarvittaessa aikaansaada mainitun yhdisteen reaktiolla sopivan hapon tai emäksen kanssa käyttäen tavanomaista menettelyä.

9. Farmaseuttinen koostumus, joka käsittää minkä tahansa patenttivaatimuksista 1 - 7 mukaisen kaavan I mukaisen heterosyklisen sykloalkaanin tai sen farmaseuttisesti hyväksyttävän suolan yhdistettynä farmaseuttisesti hyväksyttävän laimentimen tai kantajan kanssa.

10. Minkä tahansa patenttivaatimuksista 1 - 7 mukaisen kaavan I mukaisen heterosyklisen sykloalkaanin tai sen farmaseuttisesti hyväksyttävän suolan käyttö tuotettaessa uutta lääkettä käytettäväksi leukotrieenin välittämässä sairaudessa tai lääkinnällisessä tilassa.