

(19)



SUOMI - FINLAND

(FI)

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

(10) FI 942962 A7

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

(21) Patentihakemus - Patentansökan - Patent application **942962**

(51) Kansainvälinen patenttiluokitus - Internationell patentklassifikation -
International patent classification (IPC⁶)
**C07D487/04
C07D241:00
C07D249:00
A61K 31/495**

(22) Tekemispäivä - Ingivningsdag - Filing date **18.10.1993**

(23) Saapumispäivä - Ankomstdag - Reception date **20.06.1994**

(41) Tullut julkiseksi - Blivit offentlig - Available to the public **19.08.1994**

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

(86) Kansainvälinen hakemus - **18.10.1993 PCT/JP1993/001492**
Internationell ansökan - International
application

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

20.10.1992 JP 4-281653

(71) Hakija - Sökande - Applicant

1 •Toray Industries Inc., 2-1, Nihonbashi Muromachi 2-chome, Chuo-ku, Tokyo 103, JAPANI, (JP)

(72) Keksijä - Uppfinnare - Inventor

1 •Shibayama, Katsuhiro, Japan, JAPANI, (JP)

2 •Hirayama, Naoki, Japan, JAPANI, (JP)

3 •Katou, Tetsuya, Japan, JAPANI, (JP)

4 •Matsumoto, Shu, Japan, JAPANI, (JP)

(74) Asiamies - Ombud - Agent

Berggren Oy Ab, Antinkatu 3 C, 00100 Helsinki

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

Eosinofilien kertymistä estävä aine

Församling av eosinofil dämpande ämne

Eosinofiili-infiltraatiota suppressoiva aine - Eosinofil-infiltration undertryckande medel

5 Tämä keksintö liittyy aineeseen, joka estää eosinofiilien infiltraatiota, aktiivisena aineosana kolmirenkainen triatsolojohdannainen, joka voimakkaasti suppressoi eosinofiili-infiltraatiota inflammatorisille alueille.

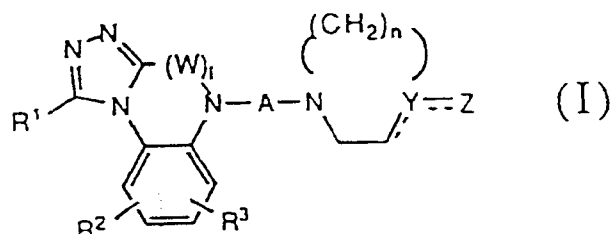
10 Äskettäin on huomattu, että eosinofiilit vaikuttavat merkittävästi allergisten tautien kuten keuhkoastman muuttumiseen krooniseksi. Esimerkiksi bronkoalveolaarisessa huuhtelunesteessä (BALF), joka otetaan usean tunnin kuluttua potilaalle anti-geeni-inhalaatiolla aiheutetun astmakohtauksen jälkeen, on
15 havaittavissa eosinofiiliem määrän lisääntymistä. Näyttää siltä, että eosinofiilit vaikuttavat merkittävästi kudosten vahingoittumiseen, koska niissä on histotoksisia proteiineja kuten MBP (major basic protein) ja ECP (eosinophil cationic protin) granuloissa (SAISHIN IGAKU, Vol. 45, No. 3, SAISHIN
20 IGAKUSHA). Tämän vuoksi on oletettavaa, että yhdiste, joka suppressoi eosinofiilien infiltraatiota vaikuttaa terapeuttisesti allergisiin sairauksiin kuten keuhkoastmaan.

Patenttivaatimusten kohteena on uusi ja käyttökelpoinen eosinofiili-infiltraatiosuppressori, jonka oletetaan vaikuttavan
25 terapeuttisesti allergisiin sairauksiin kuten keuhkoastmaan.

Tämän keksinnön kohteena on eosinofiili-infiltraatiosuppressori, joka sopii myös myös anti-inflammatoriseksi tai antiallergiseksi aineeksi.
30

Tarkemmin sanoen tämä keksintö tuo esiin eosinofiili-infiltraatiota suppressoivan aineen, jonka vaikuttavana aineosana on kolmirenkainen triatsolojohdannainen, jolla on kaava (I)

5



10 (jossa R^1 on vety, alempi alkyyli, $C_1 - C_6$ sykloalkyyli tai substituoitu tai substituimaton aryyli,

R^2 ja R^3 ovat toisistaan riippumatta vety, alempi alkyyli, alempi alkoksi tai halogeeni,

W on $C=O$ tai CR^4R^5 (jossa R^4 ja R^5 toisistaan riippumatta ovat
15 vety tai alempi alkyyli),

A on $C_1 - C_5$ suora tai haarautunut tyydyttynyt tai tyydyttymätön alkyleeni (sillä ehdolla, että se sisältää yhden tai sitä useamman heteroatomin),

x on 0 - 2,

20 n on 1 - 3,

--- on yksinkertainen sidos tai kaksoissidos,

Y on N tai C,

Z on $C(B)Ar^1Ar^2$ (jossa B on vety, hydroksi tai metoksi, Ar^1 ja Ar^2 ovat toisistaan riippumatta vety tai substituoitu tai substitu-
25 oimaton aryyli), CAr^1Ar^2 (jossa Ar^1 :llä ja Ar^2 :lla on samat merkitykset kuin edellä), $O-CHAr^1Ar^2$ (jossa Ar^1 :llä ja Ar^2 :lla on samat merkitykset kuin edellä), tai kondensoitu aromaattinen rengas)

30 tai sen farmaseuttisesti hyväksyttävä suola.

Kuten jäljempänä annetuista esimerkeistä ilmenee tämän keksinnön mukainen eosinofiili-infiltraatiosuppressori, joka osoittaa voimakasta eosinofiili-infiltraatiota suppressoivaa aktiviteet-

tia. Käyttämällä siis tämän keksinnön mukaista eosinofiili-infiltraatiosuppressoria pystytään ehkäisemään ja hoitamaan sairauksia, joihin eosinofiilit osallistuvat (esimerkiksi astmaa, matojen aiheuttamia tauteja, tuumoreita, eosinofiilistä leukemiaa, eosinofiliaoireyhtymää, eosinofiilistä keuhkokuumetta ja eosinofiilistä gastroenteriittiä).

Kuten jo tuotiin esiin tämän keksinnön mukainen eosinofiili-infiltraatiota suppressoiva aine sisältää tehoavana aineosana kolmirenkaista triatsolohodannaista, jolla on on esiin tuodun kaltainen kaava (I) tai sen farmaseuttisesti hyväksyttävää suolaa.

Edellä esiin tuodussa kaavassa (I) symbolien määrittämisessä halogeeni tarkoittaa fluoria, klooria, bromia ja jodia. Alkyyliosaa alemmassa alkyyli- ja alemmassa alkoksissa tarkoittaa suoraa tai haarautunutta C_1 - C_6 alkyyliä kuten metyyliä, etyyliä, n-propyyliä, isopropyyliä, n-butyliä, isobutyliä, t-butyliä ja n-pentyyliä. Näistä suositeltavia ovat metyyli ja etyyli. Symbolin "A" määrittämisessä suora tai haarautunut C_1 - C_5 tyydyttynyt tai tyydyttymätön alkyleeni tarkoittaa metyleeniä, etyleeniä, propyleeniä ja seuraavia rakenteita:

$-CH_2-CH=CH-$, $-CH_2-CH=CH-CH_2-$, $-CH_2-C\equiv C-$, $-CH_2-C\equiv C-CH_2-$,
 $-CH_2OCH_2CH_2-$, $-(CH_2)_2O(CH_2)_2-$, $-CH_2CH(OH)CH_2-$ ja
 $-CH_2CH(Me)CH_2-$.

Aryyli, joka Z:n määrittämisessä on Ar^1 tai Ar^2 ja aryyli R^1 :n määrittämisessä on C_1 - C_{10} aryyli kuten fenyyli ja naftyyli, ja niihin kuuluvat aromaattiset heterosykliset ryhmät kuten 2-pyridyyli, 3-pyridyyli, 2-pyrimidyyli, 2-tienyyli ja 2-furyyli. Edellä esiin tuoduissa määrittämisissä substituoitu ryhmä tarkoittaa samaa tai erilaista 1-3 substituenttiryhmää aromaattisessa renkaassa, valittuna ryhmästä C_1 - C_6 alkyyli, C_1 - C_6 alkoksi,

halogeeni, C_1-C_6 haloalkyyli, C_1-C_6 alkyyliamino ja nitro.

Substituoitu aryyli tarkoittaa siis 4-kloorifenyyliä, 4-bromifenyyliä, 4-fluorifenyyliä, 4-metyylifenyyliä, 4-metoksifenyyliä, 4-trifluorimetyylifenyyliä, 5-metyyli-2-tienyyliä, 2,3-

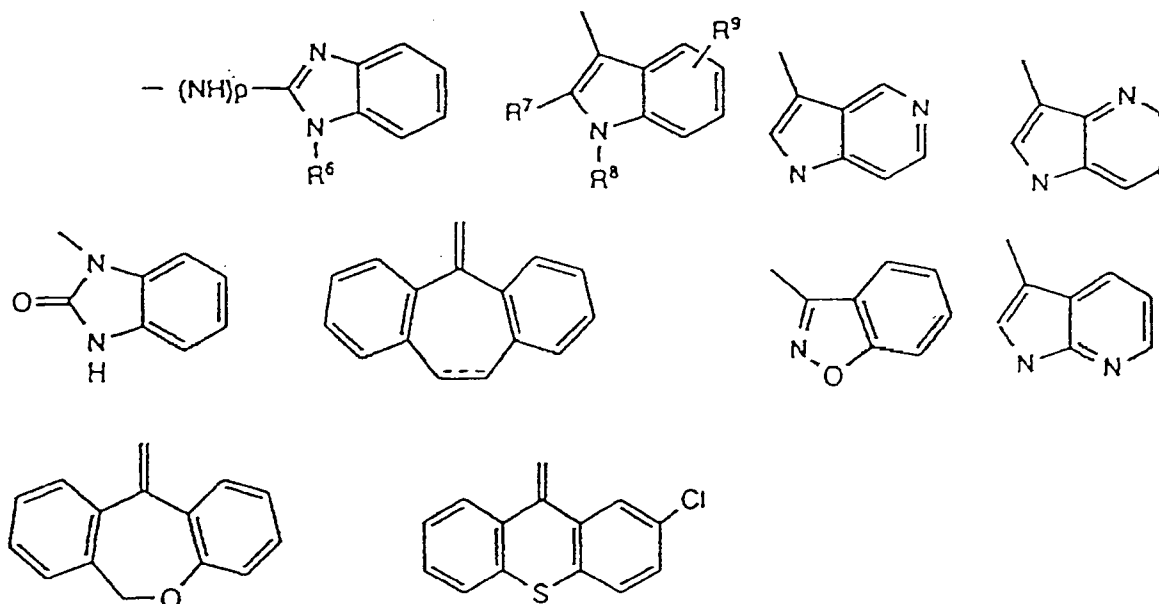
5 dikloorifenyyliä, 3,4,5-trimetoksifenyyliä ja vastaavia. Kondensoitu aromaattinen rengas tarkoittaa naftaleenia, kino-

10

15

20

25



(jossa R^6 on substituoitu tai substituoimaton aralkyyli tai alkoksialkyyli,

30 p on 0 tai 1,

R^7 ja R^8 ovat toisistaan riippumatta vetv tai alempi alkvyli,

R^9 on vetv, alempi alkvyli, alempi alkoksi tai halogeeni ja

---- tarkoittaa yksinkertaista sidosta tai kaksoissidosta.

Edellä kuvatussa määrityksessä substituoitu tai substituoimaton

aralkyyli tarkoittaa bentsyyliä, 4-fluoribentsyyliä, 4-kloori-
bentsyyliä, 2-tienyyylimetyyliä, 2-furyylimetyyliä ja vastaavia,
suositeltava on 4-fluoribentsyyli. Alkoksialkyyli tarkoittaa
etoksietyyliä, metoksietyyliä, metoksipropyyliä ja vastaavia,
5 suositeltava on etoksietyyli. Alemman alkyylin ja halogeenin
merkitykset ovat samat kuin edellä).

mukaan
Kaavan (I) yhdisteen farmaseuttisesti hyväksyttäviin suoloihin
luetaan epäorgaanisten happojen suolat kuten kloorivetyhapon
10 suola, bromivetyhapon suola, rikkihapon suola, boorihapon suola
ja fosforihapon suola, orgaanisten happojen suolat kuten etik-
kahapon suola, maleiinihapon suola, fumaarihapon suola, viini-
hapon suola, meripihkahapon hapon suola, omenahapon suola sekä
aminohappoadditiosuolat, esimerkiksi lysiini, glysiini, fenyy-
15 lialaniini ja vastaavat.

Silloin kun tämän keksinnön puitteissa käytettävässä kolmiren-
kaisessa triatsolohdannaisessa on yksi tai sitä useampi
asymmetrinen hiiliatomi, rasemaatit, diastereomeerit ja optiset
20 isomeerit ovat mahdollisia. Tässä keksinnössä voidaan mitä
tahansa näistä.

mukaiset
Kaavan (I) kolmirenkaiset triatsolohdannaiset voidaan valmis-
taa menetelmällä, jota kuvaa WO 92/18505 tai EP 0 536 419 A1.
25

Käytettäessä tämän keksinnön mukaisia kolmirenkaisia triatsolo-
johdannaisia tai niiden farmaseuttisesti hyväksyttäviä suoloja
pystytään oletettavasti ehkäisemään ja hoitamaan allergioita,
tulehduksia samoin kuin useita muita tauteja, joihin eosinofii-
30 lien uskotaan osallistuvan. Erityisesti voidaan mainita, että
niitä voidaan käyttää terapeuttisesti astmaan, matojen aiheut-
tamiin tauteihin, tuumoreihin, eosinofiiliseen leukemiaan,
eosinofiliaoireyhtymään, eosinofiiliseen keuhkokuumeeseen ja
eosinofiiliseen gastroenteriittiin.

Kaavan (I) yhdisteitä ja niiden happoadditiosuoloja voidaan antaa oraalisesti tai parenteraalisesti nisäkkäille farmaseuttisiin koostumuksiin sopivissa muodoissa.

5 Oraalisesti annettavaksi sopivia muotoja ovat esimerkiksi tabletit, pillerit, jauheet, kapselit, rakeet, lääkesiirapit, emulsiot ja suspensiot. Nämä muodot voidaan valmistaa tunnetuin menetelmin ja ne sisältävät yleisesti tällaisissa muodoissa käytettäviä kantoaineita tai vehikkeleitä. Tablettien
10 kantajana tai vehikkelinä voidaan käyttää esimerkiksi laktoosia, tärkkelystä, sakkaroosia, magnesiumstearaattia ja vastaavia.

Esimerkkeinä parenteraaliseen antoon sopivista muodoista voidaan mainita voiteet, injektiooliuokset, hauteet, linimentit, inhalaatit, suppositoriot, perkutaanisesti absorboituvat muodot ja vastaavat. Injektiooliuokset voidaan muodostaa tunnetuin menetelmin. Injektiooliuos voidaan formuloida esimerkiksi liuottamalla, suspensoimalla tai emulgoimalla kaavan (I) mukainen yhdiste tai sen suola aseptiseen vesipitoiseen tai öljypitoiseen liuokseen, jota yleisesti käytetään injektiooliuoksissa. Esimerkkeinä vesipitoisista injektoitavista liuoksista voidaan mainita fysiologiset suolaliuokset ja glukoosiliuokset, ja esimerkkeinä öljypitoisista liuoksista seesamiöljy
25 ja soi-öljy. Injektiooliuokseen voidaan lisätä liukoisuutta edistäviä aineita. Rektaalisesti annettavat suppositoriot voidaan muodostaa esimerkiksi sekoittamalla kaavan (I) yhdiste tai sen suola tavalliseen suppositorioperustaan ja valaa seos muotteihin.

30

Vaikka kaavan (I) yhdisteen tai sen farmaseuttisen suolan tehoava annos ja antokerrat vaihtelevat antotavan, potilaan iän ja ruumiinpainon mukaan samoin kuin hoidettavan sairauden ominaisuuksista ja vaikeusasteesta, tavallisesti voidaan antaa

0,1 - 1000 mg, edullisemmin 1 - 200 mg yhdistettä per päivä per aikuinen yhdellä kertaa tai useampana kertana.

Edellä kuvatut koostumukset voivat sisältää muitakin tehoavia
 5 aineosia, joilla hoidetaan muita sairauksia, kunhan ei aikaan-
 saada epätoivottuja yhteisvaikutuksia kaavan (I) yhdisteen tai
 sen farmaseuttisesti hyväksyttävien suolojen ja muiden tehoa-
 vien aineosien kesken. Esimerkkeinä tällaisista tehoavista
 ainosista voidaan mainita steroidiset aineet, steroidittomat
 10 anti-inflammatoriset aineet, lipoksygenaasi-inhibiittorit,
 leukotrieeniantagonistit, bronkodilataattorit, tromboksaanisyn-
 teesi-inhibiittorit, histamiini-inhibiittorit, serotoniinianta-
 gonistit, adensiinireseptoriantagonistit, adrenergisten beeta-
 reseptorien antagonistit, immunosuppressiiviset aineet, immuno-
 15 modulaattorit ja vastaavat.

Seuraavaksi annetaan esimerkki tablettikoostumuksesta, joka
 sisältää tämän keksinnön mukaista yhdistettä.

20 Koostumusesimerkki Tabletti

Valmistettiin perinteisin menetelmin tabletti, jonka koostumus
 oli seuraavanlainen.

Esimerkin I yhdiste	20 mg
25 Laktoosi	80 mg
Maissitärkkelys	30 mg
Polyvinyylialkoholi	2 mg
Magnesiumstearaatti	1 mg
Tervapigmentti	pieni määrä

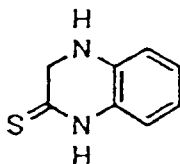
30

Nyt seuraavissa esimerkeissä kuvataan keksinnön tehoa. Huomat-
 takoon tässä, etteivät esimerkit rajoita keksintöä.

Vertailuesimerkki 1

1,2-dihydrokinoksaliini-3(4H)-tioni

5



Seokseen, joka sisälsi 52 g 1,2-dihydro-3-hydroksikinoksa-
liinia, 47 g fosforipentasulfidia ja 59 g natriumvetykarbo-
10 naattia, lisättiin 280 ml Diglymeä ja saatua seosta sekoitet-
tiin 60°C:ssa 1 tunti. Liuotin haihdutettiin alennetussa
paineessa ja jäännökseen lisättiin 500 ml vettä. Kiteet
koottiin suodattamalla ja pestiin. Saatiin 47 g otsikon tuo-
tetta keltaisenvihreinä kiteinä. Kiteet uudellenkiteytettiin
15 bentseenistä ja saatiin otsikon tuotetta.

sp: 120 - 123°C.

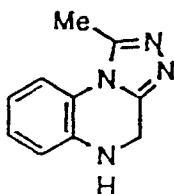
IR (KBr) cm^{-1} : 3250, 3180, 3100, 2970, 1562, 1510, 1307

^1H NMR (CDCl_3) δ : 9,75 (1H, br, s), 7,12-6,64 (4H, m), 4,33 (2H,
20 s).

Vertailuesimerkki 2

4,5-dihydro-1-metyyli[1,2,4]triatso[4,3-a]kinoksaliini

25



30 Seokseen, joka sisälsi 62 g vertailuesimerkin 1 yhdistettä ja
56 g asetohydratsidia lisättiin 750 ml n-butanolia, ja saatua
seosta refluksoitiin 4 tunnin ajan. Liuotin haihdutettiin
alennetussa paineessa ja jäännökseen lisättiin vettä. Sen
jälkeen ekstrahoitiin saatu seos dikloorimetaanilla. Or-

gaaninen kerros pestiin vedellä ja kuivattiin. Liuotin haihdutettiin alennetussa paineessa ja tuote uudelleenkiteytettiin isopropanolista. Saatiin 49 g otsikon tuotetta vaalean ruskeina neulamaisina kiteinä.

5

sp: 173 - 174°C.

IR (KBr) cm^{-1} : 3230, 1562, 1510, 1499, 1431

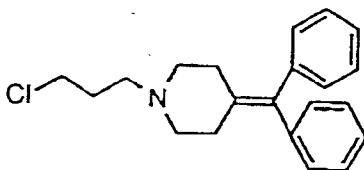
^1H NMR (CDCl_3) δ : 7,50-6,82 (4H, m), 4,58 (2H, d, $J=1,8$), 4,18 (1H, br, s), 2,78 (3H, s)

10 MS:186(M+).

Vertailuesimerkki 3

1-(3-klooripropyli)-4-(difenyylimetyyleeni)piperidiini

15



20

Seokseen, joka sisälsi 4,03 g 4-(difenyylimetyyleeni)piperidiiniä ja 6,37 g 1-bromi-3-klooripropaania lisättiin 20 ml tolueenia, 10 ml 25-prosenttista natriumhydroksidiliuosta ja 0,27 g tetrabutyyliammoniumvetysulfaattia, saatua seosta sekoitettiin huoneen lämpötilassa 10 tuntia. Saatu seos ekstrahoitettiin etyyliasetaatilla, ja orgaaninen kerros pestiin vedellä ja kuivattiin. Kun liuotin oli haihdutettu alennetussa paineessa tuote uudelleenkiteytettiin sykloheksaanista. Saatiin 3,67 g otsikon tuotetta värittöminä kiteinä.

30

sp: 73 - 73,5 °C.

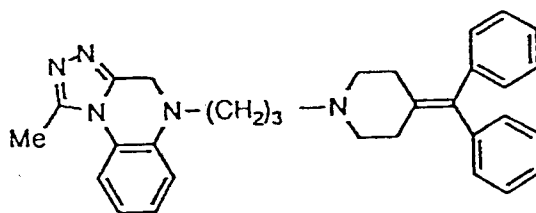
IR (KBr) cm^{-1} : 2922, 2772, 1491, 1441, 1377, 1296, 1122, 996, 760, 702

^1H NMR (CDCl_3) δ : 7,3-7,0 (10H, m, 3,60 (2H, t, $J=7$), 2,6-2,4 (6H, m), 2,4-2,3 (4H, m), 1,96 (2H, quint, $J=7$).

5 Esimerkki 1

4,5-dihydro-1-metyyli-5-[3,4-(difenyylimetyleeni)piperidin-1-yyli]propyyli][1,2,4]triatso[4,3-a]kinoksaliini

10



15

50 ml:aan dimetyyliformamidia liuotettiin 3,53 g vertailu-
esimerkin 2 yhdistettä ja 6,18 g vertailuesimerkin 3 yhdistet-
tä. Saatu seos jäähdytettiin -20°C :een. Saatuun seokseen
20 lisättiin 20 ml t-BuOK-liuosta (1 M) dimetyyliformamidissa ja
saatua seosta sekoitettiin huoneen lämpötilassa 3 tuntia.
Lisättiin tyydyttynyttä ammoniumkloridivesiliuosta, ja muodos-
tuvat saokset erotettiin suodattamalla ja uudelleenkiteytet-
tiin n-butanolista. Saatiin 6,32 g otsikon tuotetta värittö-
25 minä kiteinä.

sp: $204-205^\circ\text{C}$

Alkuaineanalyysi: $\text{C}_{31}\text{H}_{33}\text{N}_5$

laskettu: C 78,28 ; H 6,99; N 14,73

30 havaittu: C 78,14 ; H 7,10; N 14,65

IR (KBr) cm^{-1} : 2892, 1508, 1429, 1348, 745, 704

^1H NMR (CDCl_3) δ : 7,45 (1H, dd, $J=8,1, 1,1$), 7,28 (4H, t, $J=7,0$), 7,21 (3H, q, $J=7,3$), 7,12 (4H, d, $J=7,0$), 6,98 (1H, d, $J=8,4$), 6,90 (1H, t, $J=7,9$), 4,44 (2H, s), 3,41 (2H, t,

$J=7,3$), 2,77 (3H, s), 2,53 (4H, br, s), 2,44 (6H, m), 1,90 (2H, quint, $J=7,0$)

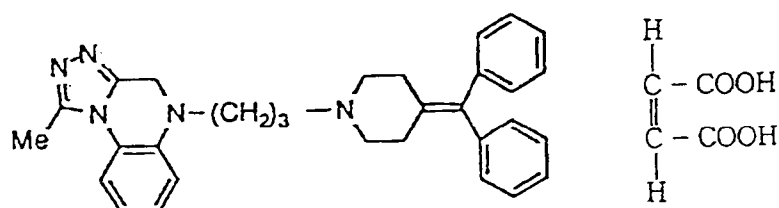
MS:475 (M⁺)

5

Esimerkki 2

4,5-dihydro-1-metyyli-5-[3-[4-(difenyylimetyyleeni)piperidin-1-yyli]propyyli][1,2,4]triatso[4,3-a]kinoksaliinimaleiinihapon suola

10



15

1,5 litraan etanolia liuotettiin lämmössä 20 g esimerkin 1 yhdistettä ja 4,88 g maleiinihappoa. Yhdisteen liukenemisen jälkeen saadun liuoksen annettiin jäähtyä huoneen lämpötilaan. Kun seos oli jäähdytetty saostuneet kiteet koottiin suodattamalla ja kuivattiin. Saatiin 20,3 g otsikon tuotetta valkoisina kiteinä.

25 sp: 193-195°

Alkuaineanalyysi: C₃₁H₃₄N₅.C₄H₄O₄

laskettu: C 78,28 ; H 6,99; N 14,72

havaittu: C 78,27 ; H 7,05; N 14,76

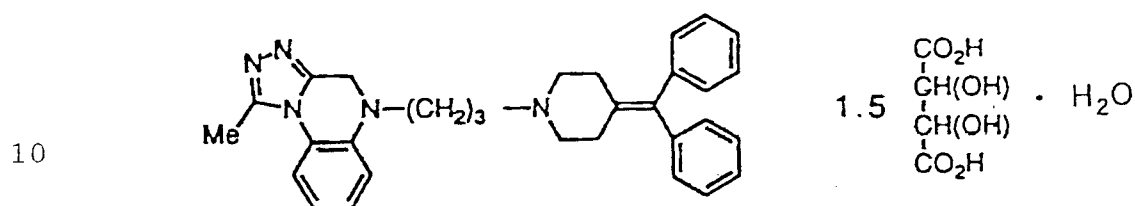
IR (KBr) cm⁻¹: 3650, 3041, 2995, 2604, 2450, 1702, 1578, 1473, 1350, 866, 756, 700

30

¹HNMR (CD₃OD) δ : 7,65 (1H, dd, $J=7,8, 1,0$), 7,33-7,30 (5H, m), 7,26-7,23 (2H, m), 7,14-7,08 (5H, m), 7,03 (1H, t, $J=7,3$), 6,23 (2H s), 4,41 (2H, s), 3,49 (2H, t, $J=6,8$), 3,33-3,19 (6H, m), 2,75 (3H, s), 2,68-2,52 (4H, m), 2,15 (2H, m)

Esimerkki 3

4,5-dihydro-1-metyyli-5-[3-[4-(difenyylimetyyleeni)piperidin-1-
 yyli]propyyli][1,2,4]triatsolo[4,3-a]kinoksaliini-(d)-viini-
 5 happomonohydraatti



Esimerkin 2 tapaan liuotettiin kuumuudessa 4,78 g esimerkin 1
 15 mukaisesti saatua yhdistettä ja 2,26 g (d)-viinihappoa, saa-
 tiin 5,93 g otsikon tuotetta valkoisina kiteinä.

sp: 128-136°C

Alkuaineanalyysi: C₃₁H₃₄N₅·1,5(C₄H₆O₆)·1,0H₂O

20 laskettu: C 61,83 ; H 6,17; N 9,74

havaittu: C 61,92 ; H 6,20; N 9,69

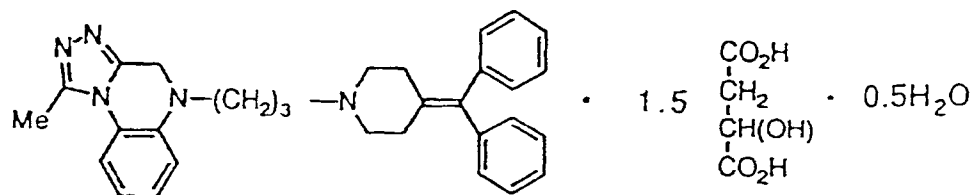
IR (KBr) cm⁻¹: 3322, 1738, 1599, 1562, 1504, 1421, 1309, 1267,
 760, 704

¹HNMR (CD₃OD) δ : 7,65 (1H, dd, J=7,8, 1,0), 7,33-7,30 (5H, m),
 25 7,26-7,23 (2H, m), 7,14-7,028 (5H, m), 4,44 (3H, s), 4,42
 (2H s), 3,48 (2H, t, J=6,7), 3,33-3,19 (6H, m), 3,31 (3H, s),
 2,65-2,62 (4H, m), 2,15 (2H, m)

Esimerkki 4

30 4,5-dihydro-1-metyyli-5-[3-[4-(difenyylimetyyleeni)piperidin-1-
 yyli]propyyli][1,2,4]triatsolo[4,3-a]kinoksaliini-(1)-omenahap-
 pohemihydraatti

5



Esimerkin 2 tapaan liuotettiin n-butanoliliuottimeen kuumuu-
 10 dessa 4,45 g esimerkin 1 mukaisesti saatua yhdistettä ja 2,26
 g (1)-omenahappoa, ja saatiin 1,58 g otsikon tuotetta valkoi-
 sina kiteinä.

sp: 128-135°C

15 Alkuaineanalyysi: C₃₁H₃₄N₅·1,5(C₄H₆O₅)·0,5H₂O

laskettu: C 64,80 ; H 6,32; N 10,21

havaittu: C 64,57 ; H 6,44; N 10,35

IR (KBr) cm⁻¹: 3420, 1719, 1562, 1504, 1433, 1284, 1114, 752,
 706

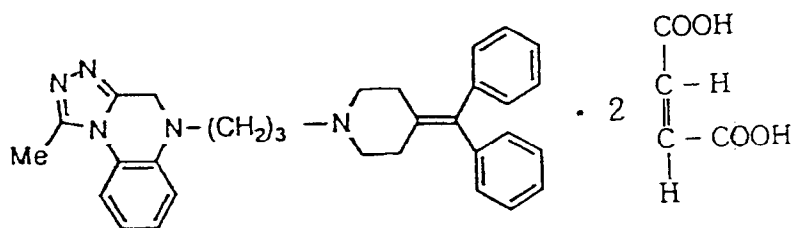
20 ¹HNMR (CD₃OD) δ : 7,65 (1H, dd, J=6,7, 1,2), 7,33-7,30 (5H, m),
 7,26-7,23 (2H, m), 7,14-7,01 (5H, m), 4,43 (2H, s), 3,48
 (2H, t, J=7,2), 3,33-3,19 (5H, m), 2,76 (3H, s), 2,65 (3H,
 t, J=6,1)), 2,18 (2H, m)

25

Esimerkki 5

4,5-dihydro-1-metyyli-5-[3-[4-(difenyylimetyyleeni)piperidin-1-
 yyli]propyyli][1,2,4]triatsolo[4,3-a]kinoksaliinifumaarihappo-
 suola

30



Esimerkin 2 tapaan liuotettiin etanoliliuottimeen kuumuudessa
 10 0,50 g esimerkin 1 mukaisesti saatua yhdistettä ja 0,35 g
 fumaarihappoa, ja saatiin 0,41 g otsikon tuotetta valkoisina
 kiteinä.

Alkuaineanalyysi: C₃₁H₃₄N₅·2(C₄H₄O₄)

15 laskettu: C 66,16 ; H 5,84; N 9,89

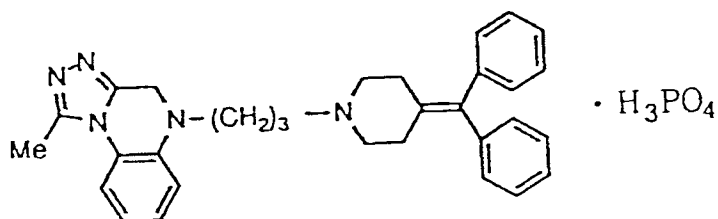
havaittu: C 66,11 ; H 5,86; N 9,82

IR (KBr) cm⁻¹: 3641, 3022, 1731, 1574, 1350, 821, 740, 705

¹HNMR (CD₃OD) δ: 7,67 (1H, dd, J=7,8, 1,0), 7,34-7,30 (5H, m),
 7,26-7,23 (2H, m), 7,15-7,09 (5H, m), 7,04 (1H, t, J=7,6),
 20 6,71 (4H, s), 4,42 (2H, s), 3,49 (2H, t, J=6,8), 3,31-3,17
 (6H, m), 2,76 (3H, s), 2,62 (4H, t, J=6,0), 2,15 (2H, m)

Esimerkki 6

4,5-dihydro-1-metyyli-5-[3-[4-(difenyylimetyyleeni)piperidin-1-
 25 yyli]propyyli][1,2,4]triatsolo[4,3-a]kinoksaliinifosfosrihap-
 posuola



Esimerkin 2 tapaan liuotettiin etanoliliuottimeen kuumuudessa
0,45 g esimerkin 1 mukaisesti saatua yhdistettä ja 0,41 g
10 fosforihappoa, saatiin 0,41 g otsikon tuotetta valkoisina
kiteinä.

sp: 133-137°C

Alkuaineanalyysi: C₃₁H₃₄N₅·H₃PO₄

15 laskettu: C 64,91 ; H 6,32; N 12,21; P 5,40

havaittu: C 62,63 ; H 6,80; N 11,78; P 5,09

IR (KBr) cm⁻¹: 3633, 3051, 2821, 1731, 1522, 1322, 821, 741,
701

1H NMR (CD₃OD) δ: 7,65 (1H, dd, J=7,9, 1,2), 7,34-7,30 (5H, m),
20 7,25-7,22 (2H, m), 7,14-7,11 (5H, m), 7,03 (1H, t, J=1,2),
4,43 (2H, s), 3,48 (2H, t, J=6,8), 3,41-3,22 (6H, m), 2,76
(3H, s), 2,66 (4H, t, J=6,1), 2,17 (2H, m)

Esimerkki 7

25 **Eosinofiili-infiltraatiota suppressoiva aktiviteetti**

Hankittiin 4 viikkoa vanhoja Hartley-urosmarsuja NIPPON SLC -
yhtiöltä. Yhden viikon sopeutumisen jälkeen aloitettiin
herkistys. Kaikkiin marsuihin ruiskutettiin intraperitoneaa-
lisesti 100 mg/kg syklofosfamidia. Kaksikymmentä tuntia annon
30 jälkeen annettiin intraperitoneaalisesti 1 ml alunaliuosta,
joka sisälsi 10 mikrogrammaa ovalbumiinia (OVA) ja 5 x 10⁵
solua inaktivoituja Bordetella pertussis -bakteereja. Toinen
herkistys suoritettiin samaan tapaan 2 viikkoa ensimmäisen
herkistyksen jälkeen. Kaksi viikkoa viimeisestä herkistyses-

tettiin 10 minuutin ajan 0,5 % OVA-liuosta fysiologisessa suolaliuoksessa sumutteena, joka saatiin aikaan ultraääni-sumuttimella (OMRON NE-U11B). Kun havaittiin anafylaktisesta shokista johtuvaa dyspneaa antigeeni-inhalaatio lopetettiin
5 välittömästi. Kaksikymmentä tuntia antigeenikäsittelyn jälkeen marsut lopetettiin anestesiaimalla antamalla intraperitoneaalisesti ylimäärää pentobarbitaalia, ja marsujen keuhkot huuhdeltiin 60 ml:lla fosfaattipuskuroitua fysiologista suolaliuosta (ei sisällä Ca^{2+} eikä Mg^{2+} : PBS(-)). Kootut keuhkohuuhteet sentrifugoitiin ja solut uudelleensuspensoitiin PBS(-).
10 Solujen kokonaismäärä laskettiin hemosytometrin avulla. Osalle soluista suoritettiin Meiglyunwald-Giemsan värjäys ja laskettiin eosinofiilien osuus. Siitä laskettiin eosinofiilien määrä keuhkohuuhteessa. Testiyhdiste annettiin oraalisesti suspensionä 0,5-prosenttisessä natriumkarboksimeyyli-selluloosassa (CMC) tai 5-prosenttisessä arabikumissa tunti antigeenialtistuksen jälkeen.
15

Tulokset näkyvät taulukossa 1.

Taulukko 1

Yhdiste	Annos	Eläinten määrä	Solujen kokonais- määrä ($\times 10^7$)	Eosinofiilimäärä ($\times 10^3$)
Verrokki		69	5,18 +/- 0,31	78,0 +/- 8,0
Esimerkin 1 yhdiste	3 mg/kg 1 mg/kg	11 7	2,63 +/- 0,18* 2,33 +/- 0,51*	23,0 +/- 5,5* 19,4 +/- 9,6*

(*P<0,05)

Esimerkki 8**Eosinofiili-infiltraatiota suppressoiva aktiviteetti**

Esimerkin 2 mukaisesti saadun yhdisteen eosinofiili-infiltraatiota suppressoiva aktiviteetti arvioitiin samaan tapaan kuin
5 esimerkissä 2. Kuten taulukosta 2 ilmenee, myös yhdisteen maleiinihapposuola suppressoi eosinofiili-infiltraatiota.

Taulukko 2

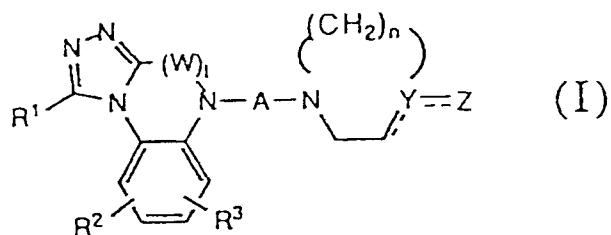
10	Yhdiste	Annos	Eläinten määrä	Solujen kokonais- määrä (x 10 ⁷)	Eosinofiilimäärä (x 10 ⁵)
	Verrokki		40	3,91 +/- 0,35	129,3 +/- 15,8
	Esimerkin 2 yhdiste	3 mg/kg	39	3,51 +/- 0,39	77,3 +/- 13,9*

Käyttämällä tämän keksinnön mukaista triatsolohdannasta tai sen farmaseuttisesti hyväksyttävää suolaa on odotettavissa, että saadaan estettyä ja hoidettua allergioita ja tulehduksia samoin kuin useita muita sairauksia, joihin eosinofiilien
5 oletetaan ottavan osaa. Erityisesti niitä voidaan käyttää terapeuttisina aineina astmaan, matojen aiheuttamiin tauteihin, tuumoreihin, eosinofiiliseen leukemiaan, eosinofilia-oireyhtymään, eosinofiiliseen keuhkokuumeeseen ja eosinofiiliseen gastroenteriittiin.

Patenttivaatimukset

1. Eosinofiili-infiltraatiota suppressoiva aine, t u n n e t-
t u siitä, että sen vaikuttavana aineosana on kolmirenkainen
triatsolohdannainen, jolla on kaava (I)

5



10

[jossa R^1 on vety, alempi alkyyli, C_3 - C_5 sykloalkyyli tai subs-
tituoitu tai substituoimaton aryyli,

R^2 ja R^3 ovat toisistaan riippumatta vety, alempi alkyyli,

15
alempi alkoksi tai halogeeni,

W on $C=O$ tai CR^4R^5 (jossa R^4 ja R^5 toisistaan riippumatta ovat
vety tai alempi alkyyli),

A on C_1 - C_5 suora tai haarautunut tyydyttynyt tai tyydyttymätön
alkyleeni (sillä varauksella, että se sisältää yhden tai sitä

20
useamman heteroatomin),

l on 0 - 2,

n on 1 - 3,

--- on yksinkertainen sidos tai kaksoissidos,

Y on N tai C,

25
Z on $C(B)Ar^1Ar^2$ (jossa B on vety, hydroksi tai metoksi, Ar^1 ja
 Ar^2 ovat toisistaan riippumatta vety tai substituoitu tai

substituoimaton aryyli), CAr^1Ar^2 (jossa Ar^1 :llä ja Ar^2 :lla on
samat merkitykset kuin edellä), $O-CHAr^1Ar^2$ (jossa Ar^1 :llä ja
 Ar^2 :lla on samat merkitykset kuin edellä), tai kondensoitu

30
aromaattinen rengas]

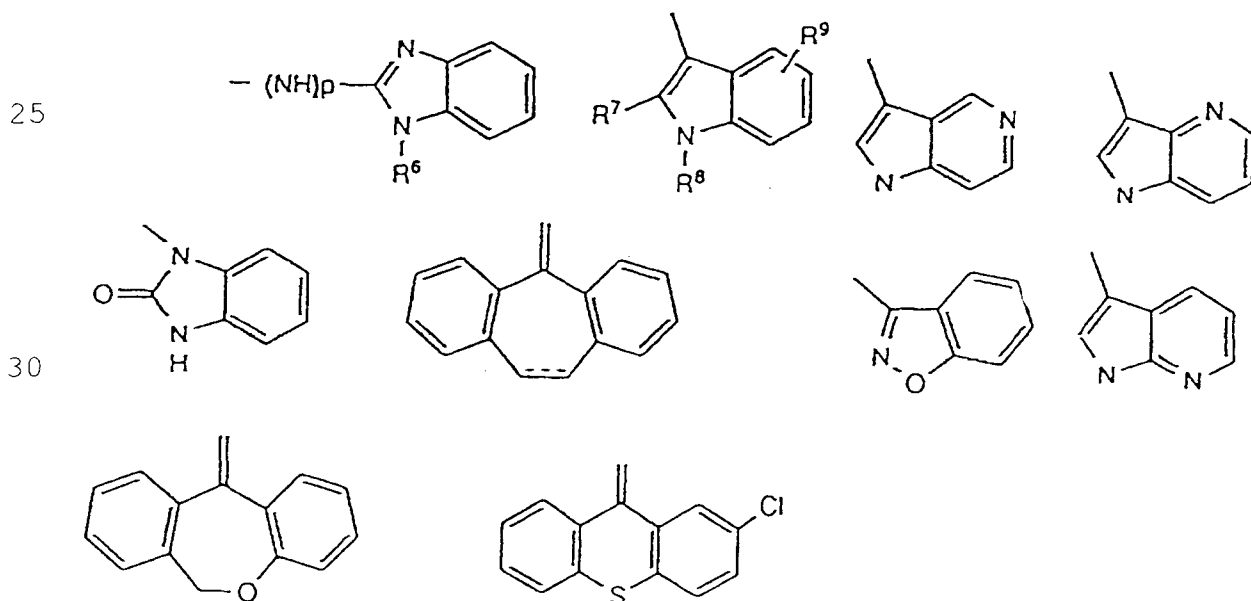
tai sen farmaseuttisesti hyväksyttävä suola.

2. Patenttivaatimuksen 1 mukainen eosinofiili-infiltraatiota suppressoiva aine, t u n n e t t u siitä, että kaavan (I) "A" valitaan ryhmästä

- 5 $-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}-$, $-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2-\text{C}\equiv\text{C}-$, $-\text{CH}_2-\text{C}\equiv\text{C}-\text{CH}_2-$,
 $-\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_2-$, $-(\text{CH}_2)_2\text{O}(\text{CH}_2)_2-$, $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_2-$ ja
 $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{Me})\text{CH}_2-$.

- 10 3. Patenttivaatimuksen 1 mukainen eosinofiili-infiltraatiota suppressoiva aine, t u n n e t t u siitä, että kaavan (I) Ar^1 ja Ar^2 ovat C_6-C_{10} aryyli tai aromaattinen heterosyklinen ryhmä, joka valitaan ryhmästä pyridyyli, pyrimidyyli, tienyyli ja
 15 tinen heterosyklinen ryhmä voidaan substituoida 1-3 substituenttiryhmällä, joka valitaan ryhmästä C_1-C_6 alkyyli, C_1-C_6 alkoksi, halogeeni, C_1-C_6 halogenoitu alkyyli, C_1-C_6 alkyyli-amino ja nitro.

- 20 4. Patenttivaatimuksen 1 mukainen eosinofiili-infiltraatiota suppressoiva aine, t u n n e t t u siitä, että kaavan (I) Z valitaan ryhmästä



(jossa R^6 on substituoitu tai substituoimaton aralkyyli tai alkoksialkyyli,

p on 0 tai 1,

R^7 ja R^8 ovat toisistaan riippumatta vety tai alempi alkyyli,

5 R^9 on vety, alempi alkyyli, alempi alkoksi tai halogeeni ja
---- tarkoittaa yksinkertaista sidosta tai kaksoissidosta.

Viitejulkaisuja - Anförda publikationer

Julkisia suomalaisia patenttihakemuksia: - Offentliga finska patentansökningar

925833 (or D 487/04)

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

FI _____

CH _____

DE _____

DK _____

FR _____

GB _____

NO _____

SE _____

US _____

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

EP

WO 92/18505 Cor D 487/04

V O

Muita julkaisuja: - Andra publikationer:

23.02.99

Elli Martikainen

Allekirjoitus