

(19)



SUOMI - FINLAND

(FI)

PATENTTI- JA REKISTERIHALLITUS

PATENT- OCH REGISTERSTYRELSEN

FINNISH PATENT AND REGISTRATION OFFICE

(10) **FI 925523 A7**

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

(21) Patentihakemus - Patentansökan - Patent application 925523

(51) Kansainvälinen patenttiluokitus - Internationell patentklassifikation -
International patent classification (IPC⁶)
C07D213/74

(22) Tekemispäivä - Ingivningsdag - Filing date 12.04.1991

(23) Saapumispäivä - Ankomstdag - Reception date 04.12.1992

(41) Tullut julkiseksi - Blivit offentlig - Available to the public 04.12.1992

(43) Julkaisupäivä - Publiceringsdag - Publication date 13.06.2019

(86) Kansainvälinen hakemus - 12.04.1991 PCT/US1991/002544
Internationell ansökan - International
application

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

07.06.1990 US 534789

(71) Hakija - Sökande - Applicant

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

(72) Keksijä - Uppfinnare - Inventor

1 •Walker, Frederick J., Preston, CT 06360, AMERIKAN YHDYSVALLAT, (US)

(74) Asiamies - Ombud - Agent

Kolster Oy Ab, Salmisaarenaukio 1, 00180 Helsinki

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

Hydroksi- ja alkoksipyridiinien johdannaiset

Hydroxi- och alkoxipyridinderivat

Hydroksi- ja alkoksipyridiinien johdannaiset

Keksinnön tausta

Tämä keksintö koskee hydroksilla ja alkoksilla
5 substituoituja pyridiinejä, erityisesti 2-substituoituja
amino-5-(hydroksi tai alkoksi)pyridiinejä ja niiden asyy-
lijohdannaisia. Tämän keksinnön yhdisteet ovat leukotriee-
nisynteesin estäjiä ja sen vuoksi ne ovat käyttökelpoisia
10 keuhko-, tulehdus-, iho-, allergia- ja sydän- ja verisuo-
nitautien hoidossa.

Julkaisussa Watnick et al., Arch. Int. Pharmacodyn., 190, 78 - 90, (1971) viitataan kloniksiinin [2-(2'-metyyli-3'-kloorianilino)nikotiinihapon] tulehdusta estäviin ja kipua lievittäviin ominaisuuksiin.

15 Julkaisussa Nantha et al., Acta Pol. Pharm., 33 (1), 7 - 11, (1976), viitataan 2-anilino-5-hydroksinikotiinihapon tiettyihin johdannaisiin, mukaan luettuna 6-metyyli-2-anilino-5-hydroksinikotiinihappo.

20 US-patentissa 4 038 396, Shen et al., viitataan tiettyjen oksatsolo[4,5-b]pyridiinien tulehdusta estäviin ominaisuuksiin.

Julkaisussa Moore et al., J. Org. Chem., 32, 1353 - 1360, (1966), viitataan tiettyjen 2-karbonyyliamino-3-fenylyli-4-metyyli-5-hydroksipyridiinien tuotantoon kuumentamalla tyydyttyneitä asyyliidiatsabisyklisiä ketoneita metanolissa.

25 Julkaisussa Moore et al., J. Org. Chem., 30, 1887 - 1889, (1964), viitataan 2-metyyliamino-3-fenylyli-4-metyyli-5-hydroksipyridiinien tuotantoon kuumentamalla 2,5-dimetyyli-4-fenylyli-2,3-dihydro-6H-diatsapin-6-onia emäksessä.

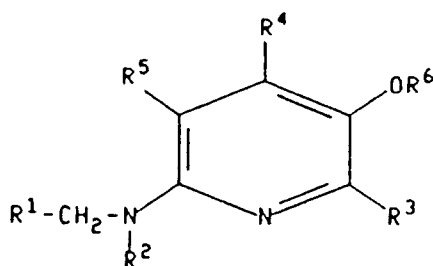
30 Julkaisussa Lombardino et al., J. Med. Chem., 24, 39 - 42, (1981) viitataan 2-amino-5-metoksipyridiiniin välituotteena tulehdusta estävän aineen, piroksikaamin, tiettyjen aineenvaihduntatuotteiden synteesissä.

Astman nykyinen hoito keskittyy keuhkoputkien seinämien sileiden lihassyiden akuuttien kouristusten (akuuttien bronkospasmi) lievittämiseen käyttämällä keuhkoputkia laajentavia aineita. Ajatellaan, että akuutti bronkospasmi on vain kroonisen tulehduksen avoin ilmenemismuoto. Leukotrieenit voivat olla osallisina bronkospasmissa ja kroonisessa tulehduksessa. Niiden tiedetään olevan tehokkaita verisuonia laajentavia aineita ja kemotaktisia aineita. Niitä tuotetaan myös allergisissa reaktioissa ja ne saavat aikaan keuhkokudoksen hitaan supistumisen in vitro. Leukotrieenin synteessin estäjästä pitäisi siten olla hyötyä astman ja muiden keuhkotautien hoidossa.

Krooniset maha- ja pohjukaissuolihaavat, jotka tunnetaan yhdessä peptisinä haavoina, ovat erilaisten hoitojen kohteena, mukaan luettuna erityiset ruokavaliot, lääkehoito ja kirurgia, riippuen sairaustilan vakavuudesta. Erityisen arvokkaita hoitavia aineita, jotka ovat käyttökelpoisia mahalaukun liikahappoisuuden ja peptisten haavojen hoidossa, ovat histamiini- H_2 -reseptorin antagonistit, jotka salpaavat fysiologisesti aktiivisen histamiiniyhdisteen toiminnan H_2 -reseptoripaikoissa eläimen elimistössä ja siten estävät mahahapon erittymisen.

Yhteenveto keksinnöstä

Tämä keksintö koskee yhdisteitä, joilla on kaava



jossa R^1 on (C_{1-15}) alkyyli, (C_{1-15}) alkyyli (C_{3-8}) sykloalkyyli, (C_{2-15}) alkenylyli (C_{3-8}) sykloalkenylyli, (C_{2-15}) alkynylyli (C_{3-8}) sykloalkyyli, (C_{3-15}) alkynylyli, heteroaryylin sisältävä ryhmä, joka on valittu heteroaryyli (C_{1-10}) alkyylistä, hetero-

- aryyli(C_{1-10})alkenyylistä ja heteroaryyli(C_{1-10})alkynyylistä, joissa heteroaryyliosuus on valittu ryhmästä, joka koostuu tienyylistä ja furyylistä, (C_{7-20})fenyylialkyyli, substituoitu (C_{7-20})fenyylialkyyli, (C_{7-20})fenyylialkenyylillä, substituoitu (C_{7-20})fenyylialkenyylillä, (C_{7-20})fenyylialkynyylillä, substituoitu (C_{7-20})fenyylialkynyylillä, (C_{1-6})alkoksi- (C_{2-6})alkyyli, fenoksi(C_{2-6})-alkyyli, substituoitu fenoksi(C_{2-6})alkyyli, (C_{1-6})alkoksi(C_{2-6})alkenyylillä, (C_{1-6})alkoksi(C_{2-6})alkynyylillä, fenoksi(C_{2-6})alkenyylillä, substituoitu (C_{7-20})-fenyylialkyyli, substituoitu fenoksi(C_{2-6})alkenyylillä, fenoksi(C_{2-6})-alkynyylillä, substituoitu fenoksi(C_{2-6})alkynyylillä tai (C_{7-12})fenyylialkyyli(C_{7-12})fenyylialkyyli, jolloin mainitun substituoitun (C_{7-20})fenyylialkenyylin, substituoitun (C_{7-20})fenyylialkynyylin, substituoitun fenoksi(C_{2-6})alkyylin, substituoitun fenoksi(C_{2-6})alkenyylin ja substituoitun fenoksi- (C_{2-6})alkynyylin fenyyliosuus on substituoitu 1 - 2 substituentilla, jotka on toisistaan riippumatta valittu kloorista, fluorista, bromista, (C_{1-4})alkoksista, (C_{1-4})alkyylistä ja trifluorimetyylillä;
- 20 R^2 on vety;
- R^3 on vety, (C_{1-6})alkyyli, fenyyli, substituoitu fenyyli, bentsyyli ja substituoitu bentsyyli, jolloin mainittu substituoitu fenyyli ja mainitun substituoitun bentsyylin fenyyliosuus on substituoitu 1 - 2 substituentilla,
- 25 jotka on valittu toisistaan riippumatta kloorista, fluorista, bromista, (C_{1-4})alkoksista, (C_{1-4})alkyylistä ja trifluorimetaanista;
- R^4 on vety tai (C_{1-6})alkyyli;
- R^5 on fenyyli, substituoitu fenyyli tai vety, jolloin mainittu substituoitu fenyyli on substituoitu 1 - 2 substituentilla, jotka on toisistaan riippumatta valittu kloorista, fluorista, bromista, (C_{1-4})alkoksista, (C_{1-4})alkyylistä ja trifluorimetaanista;
- 30
- R^6 on $-COR^7$, vety tai (C_{1-7})alkyyli; R^7 on vety tai
- 35 (C_{1-4})alkyyli; edellyttäen, että kun R^4 on metyyli, R^3 on

vety ja R^5 on fenyyli, niin R^1 ei voi olla metyyli; sekä keksintö koskee myös tällaisten yhdisteiden farmaseuttisesti hyväksyttäviä suoloja.

5 Tämä keksintö sisältää kaavan I mukaisten yhdisteiden kaikki stereoisomeerit.

Tämän keksinnön edullinen suoritusmuoto koskee yhdisteitä, joilla on kaava I, jossa R^1 on (C_{1-15}) alkyyli, (C_{7-20}) fenyylialkyyli tai substituoitu (C_{7-20}) fenyylialkyyli, jolloin mainitun substituoitun fenyylin ja mainitun substituoitun fenyylialkyylin fenyyliosuudet voivat olla substituoitu 1 - 2 substituentilla, jotka on valittu toisistaan riippumatta ryhmästä, joka koostuu kloorista ja (C_{1-3}) alkyylistä; R^3 on (C_{1-6}) alkyyli tai fenyyli, joka on mahdollisesti substituoitu 1 - 2 substituentilla, jotka on toisistaan riippumatta valittu ryhmästä, joka koostuu fluo-
10 rista, kloorista, metyylistä, etyylistä, metoksista, etoksista ja ryhmästä CF_3 ; ja R^4 on vety tai (C_{1-6}) alkyyli.

Tämän keksinnön toinen edullinen suoritusmuoto koskee yhdisteitä, joilla on kaava I, jossa R^2 on vety; R^1 on (C_{7-12}) fenyylialkyyli, joka voi olla substituoitu fenyyliosuuteen liittyen yhdellä tai kahdella substituentilla, jotka on toisistaan riippumatta valittu ryhmästä, joka koostuu fluorista, kloorista, (C_{1-3}) alkyylistä, (C_{1-3}) alkoksista ja trifluorimetyylistä; ja R^3 ja R^4 ovat kumpikin
20 vety.

Tämän keksinnön erityisen edullinen suoritusmuoto koskee yhdisteitä, joilla on kaava I, jossa R^2 on vety, R^1 on (C_{8-9}) alkyyli, (C_{9-12}) fenyylialkyyli tai (C_{9-12}) p-kloorifenyylialkyyli ja R^3 ja R^4 ovat kumpikin vety.

30 Esimerkkejä tämän keksinnön edullisista yhdisteistä ovat 2-(3-p-kloorifenyyli-n-propyyli)amino-5-hydroksipyridiini ja 2-(5-fenyyli-n-pentyyli)amino-5-hydroksipyridiini.

35 Tässä käytettynä termi "alkyyli" tarkoittaa tyydyttyneitä, yksiarvoisia, suoraketjuisia tai haaroittuneita

alifaattisia hiilivetyradikaaleja, kuten metyyliä, etyyliä, propyyliä, butyyliä, t-butyliä, heksyyliä, oktyyliä, 2-etyyliheksyyliä jne.

5 Tässä käytettynä termi "alkenyyli" tarkoittaa yksiarvoista, suoraketjuista tai haaroittunutta hiilivetyradikaalia, joka sisältää yhden hiili-hiili-kaksoissidoksen ollen muuten tyydyttynyt, kuten etenyyliä, propenyyliä, 1-butenyyliä, t-butenyyliä, 2-heksenyyliä, 2-etyyli-4-heksenyyliä jne.

10 Tässä käytettynä termi "alkynyyli" tarkoittaa suoraketjuisia tai haaroittuneita hiilivetyradikaaleja, jotka sisältävät yhden hiili-hiili-kolmoissidoksen ollen muuten tyydyttyneitä, kuten asetyleenyyliä, propynyyliä, 1-butyneyyliä, 2-heksynyyliä, 2-etyyli-4-heksynyyliä jne.

15 Tässä käytettynä termi "fenyylialkyyli" tarkoittaa fenyyliiryhmää, joka on kiinnittynyt tyydyttyneisiin, suoraketjuisiin tai haaroittuneisiin, alifaattisiin hiilivetyradikaaleihin. Esimerkkejä tällaisista fenyylialkyyleistä ovat fenyyliimetyyli, fenyylietyyli, fenyylipropyyli, 20 fenyylibutyli, fenyylipentyyli, fenyyliheksyyli, fenyylioktyyli, 1,1-dimetyyli-7-fenyyliheptyyli jne.

Tässä käytettynä termi "fenyylialkenyyli" tarkoittaa fenyyliiryhmää, joka on kiinnittynyt suoraketjuisiin tai haaroittuneisiin, alifaattisiin hiilivetyradikaaleihin, 25 jotka sisältävät yhden hiili-hiili-kaksoissidoksen ollen muuten tyydyttyneitä. Esimerkkejä fenyylialkenyyleistä ovat 1-fenyyli-1-butenyyli, 1-fenyyli-1-pentenyyli, 1-fenyyli-3-heksenyyli jne.

Tässä käytettynä termi "fenyylialkynyyli" tarkoittaa fenyyliiryhmää, joka on kiinnittynyt suoraketjuisiin tai haaroittuneisiin, alifaattisiin hiilivetyradikaaleihin, 30 jotka sisältävät yhden hiili-hiili-kolmoissidoksen ollen muuten tyydyttyneitä. Esimerkkejä fenyylialkynyyleistä ovat 1-fenyyli-1-butyneyyli, 1-fenyyli-1-pentyneyyli, 1-fenyyli-3-heksynyyli jne. 35

Tämä keksintö koskee myös menetelmää leukotrieenin synteessin estämiseksi nisäkkäällä, mukaan luettuna ihminen, jolloin mainitulle nisäkkäälle annetaan leukotrieenin synteesiä estävä tehokas määrä kaavan I mukaista yhdistettä tai sen farmaseuttisesti hyväksyttävää happo- tai emäsadditiosuolaa.

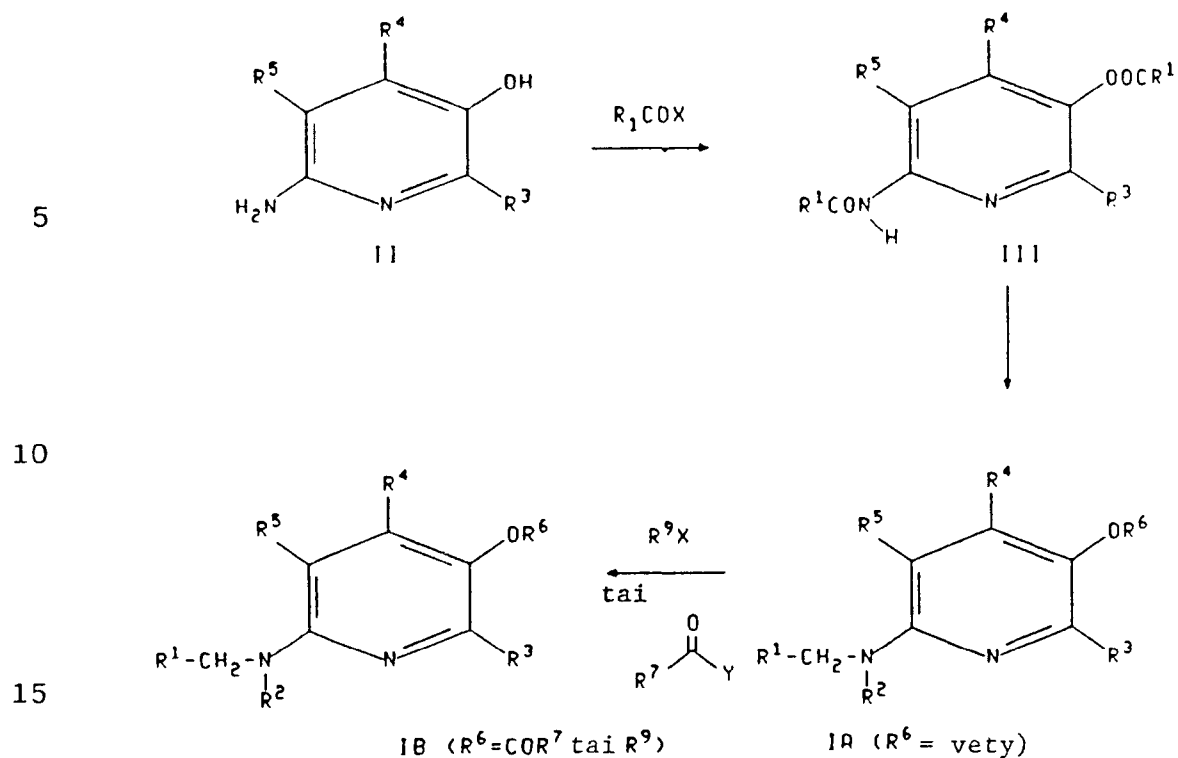
Tämä keksintö koskee myös menetelmää keuhkotaudin, astman, ihotaudin, sydän- ja verisuonitaudin, allergiataudin tai tulehdustaudin hoitamiseksi nisäkkäällä, mukaan luettuna ihminen, jolloin tällaisen hoidon tarpeessa olevalle nisäkkäälle annetaan leukotrieenin synteesiä estävä tehokas määrä kaavan I mukaista yhdistettä tai sen farmaseuttisesti hyväksyttävää happo- tai emäsadditiosuolaa.

Tämä menetelmä koskee myös menetelmää taudin hoitamiseksi, jolloin tauti valittu astmasta, niveltulehduksesta, keuhkoputkitulehduksesta, kohonneesta verenpaineesta, kudosten hapen niukkuudesta, peptisistä haavoista, psoriasisesta, suolen tulehdustaudista, sydämeen ja verisuoniin liittyvästä kouristuksesta ja akuuteista sydäninfarkteista nisäkkäällä, jolloin mainitulle nisäkkäälle, mukaan luettuna ihminen, annetaan leukotrieenin synteesiä estävä tehokas määrä kaavan I mukaista yhdistettä tai sen farmaseuttisesti hyväksyttävää happo- tai emäsadditiosuolaa.

Tämä keksintö koskee myös farmaseuttista koostumusta, joka sisältää leukotrieenin synteesiä estävän tehokkaan määrän kaavan I mukaista yhdistettä tai sen farmaseuttisesti hyväksyttävää happo- tai emäsadditiosuolaa ja farmaseuttisesti hyväksyttävän kantajan.

Keksinnön yksityiskohtainen kuvaus

Seuraava reaktiokaavio kuvaa kaavan I mukaisten yhdisteiden valmistusta. Ellei toisin ilmaista, reaktiokaaviossa ja sitä seuraavassa selostuksessa R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 ja R^7 ovat kuten edellä on määritelty.



Kaavan II mukainen yhdiste saatetaan reagoimaan happohalidin kanssa, jolla on kaava $R^1\text{COX}$, jossa X on halogeeni, edullisesti kloori, kaavan III mukaisen yhdisteen muodostamiseksi. Tämä reaktio toteutetaan yleensä lämpötilassa, joka on noin $-20\text{ }^\circ\text{C}$:eesta suunnilleen huoneenlämpötilaan, edullisesti $0\text{ }^\circ\text{C}$:ssa, reaktioajan ollessa vähintään 15 minuuttia. Reaktioaika vaihtelee lämpötilan mukaan. Reaktiota voidaan kiihdyttää kuumentamalla reaktioseosta sen jälkeen, kun kaikki halidi on lisätty, noin $20 - 30\text{ }^\circ\text{C}$:n lämpötilassa, edullisesti $25\text{ }^\circ\text{C}$:ssa, vähintään 15 minuutin ajan, tavallisesti noin 0,5 tunnin ajan. Voidaan käyttää polaarisia aproottisia liuottimia. Edullisiin liuottimiin sisältyvät metyleenikloridi, tetrahydrofuraani, eetteri ja kloroformi.

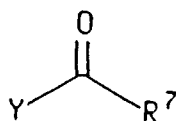
Yhdisteitä, joilla on kaava I, jossa R^6 on vety (reaktiokaaviossa rakenne IA), voidaan muodostaa saattamalla vastaava kaavan III mukainen yhdiste reagoimaan hydridipelkistysaineen kanssa. Sopiviin hydridipelkistysai-

neisiin sisältyvät di-isobutyylialumiinihydridi ja natrium-bis(2-metoksietoksi)alumiinihydridi. Di-isobutyylialumiinihydridi on edullinen. Reaktio toteutetaan yleensä noin $-78 - -10$ °C:n lämpötilassa, edullisesti noin -23 °C:ssa. Sopiviin liuottimiin sisältyvät kuivat, inertit liuottimet, kuten tetrahydrofuraani, eetteri, tolueeni ja bentseeni. Edullinen liuotin on tetrahydrofuraani.

Yhdisteitä, joilla on kaava I, jossa R^6 on (C_{1-4}) alkyyli, voidaan muodostaa saattamalla vastaavat yhdisteet, joilla on kaava I, jossa R^6 on vety, reagoimaan yhdisteen kanssa, jolla on kaava R^9X , jossa X on ryhmä, joka reagoi helposti kaavan I mukaisen yhdisteen hydroksyyli-ryhmän kanssa, esimerkiksi kloori, bromi, tosyylili tai mesyyli, ja R^9 on (C_{1-7}) alkyyli. Kun R^6 on metyyli, niin yhtä hyvin voidaan käyttää metyloivia aineita, kuten dimetyylisulfaattia.

Tämä reaktio toteutetaan yleensä kuivassa, inertissä ilmakehässä, kuten typpi- tai argonilmakehässä, vedetömissä olosuhteissa aproottisessa, polaarissa liuottimessa. Esimerkkejä tällaisista liuottimista ovat tetrahydrofuraani, dimetyyliformamidi ja dimetyylisulfoksidi. Dimetyyliformamidi on edullinen. Sopivat reaktiolämpötilat ovat noin $0 - 100$ °C, edullisesti noin $25 - 30$ °C. Reaktiota helpotetaan muodostamalla kaavan I mukaisten yhdisteiden fenolaattisuola toteuttamalla reaktio emäksen läsnä ollessa. Voidaan käyttää orgaanisia emäksiä, kuten trietyyliamiinia, ja epäorgaanisia emäksiä, kuten natriumhydroksidia ja kaliumhydroksidia.

Yhdisteitä, joilla on kaava I, jossa R^6 on $-COR^7$, voidaan valmistaa asyloimalla vastaavat kaavan IA mukaiset yhdisteet asyloivan aineen avulla. Asyloiva aine voi olla aktiivinen esteri, esimerkiksi etikkahapon anhydridi tai happokloridi. Esimerkiksi asyloiva aine voi olla yhdiste, jolla on kaava



jossa Y on kloori tai bromi.

5 Tämä reaktio toteutetaan yleensä reaktiossa inertissä liuottimessa emäksen läsnä ollessa kuivassa inertissä ilmakehässä, kuten kuivassa typpi- tai argonilmakehässä. Esimerkkejä liuottimista, joita voidaan käyttää, ovat metyleenikloridi ja eetteri. Esimerkkejä sopivista emäksistä ovat tietyyliamiini ja pyridiini. Vaihtoehtoisesti 10 liuottimena voidaan käyttää emästä, kuten pyridiinia. Reaktioseosta ylläpidetään tavallisesti noin -20 - 50 °C:n lämpötilassa, edullisesti noin 0 °C:n lämpötilassa, noin 0,5 - 24 tunnin ajan, edullisesti noin 2 tuntia.

15 Kaavan I mukaisten yhdisteiden happoadditiosuoloja valmistetaan tavanomaisesti käsittelemällä vapaan emäksen (I) liuos tai suspensio farmaseuttisesti hyväksyttävällä hapolla, jonka määrä on noin yksi kemiallinen ekvivalentti. Eristettäessä suoloja käytetään tavanomaista väkevöimis- ja uudelleenkiteyttämistekniikkaa. Esimerkkejä sopivista hapoista ovat etikkahappo, maitohappo, meripihkahappo, maleiinihappo, viinihappo, sitruunahappo, glukonihappo, askorbiinihappo, bentsoehappo, kanelihappo, fumaarihappo, rikkihappo, fosforihappo, suolahappo, bromivetyhappo, 25 jodivetyhappo, sulfamidihappo, sulfonihappo, kuten metaanisulfonihappo, bentseenisulfonihappo ja edellisiä lähellä olevat hapot. Edullisesti happo on fosforihappo.

Kaavan I (jossa R⁶ on vety) mukaisten yhdisteiden emäsadditiosuoloja voidaan valmistaa tavanomaisesti saatamalla tällaiset kaavan I mukaiset yhdisteet reagoimaan epäorgaanisen emäksen, kuten alkalimetallihydroksidin tai maa-alkalimetallihydroksidin, noin yhden kemiallisen ekvivalentin kanssa. 30

Kaavan II mukaisia yhdisteitä voidaan valmistaa 35 käyttäen kirjallisuudesta tunnettuja menetelmiä tai mene-

telmiä, jotka alan ammattimies tuntee. [Katso esim. julkaisut Pyridine and its Derivatives, Part Three, Erwin Klingsberg, toim., Interscience Publishers, sivut 8 - 9, 560 - 565 (1962); Moore, J. A. et al., J. Org. Chem, 30, 1887 (1965); Hayakawa, I. et al., Chem. Pharm. Bull., 32, 4914 (1984); Moore, J. A. et al., J. Am. Chem. Soc., 81, 6049 (1959)].

Missään edellä selostetuista tai kuvatuista reaktioista paine ei ole ratkaiseva, ellei toisin osoiteta. Noin 50,7 - 507,7 kPa:n paineet ovat yleensä hyväksyttäviä ja tarkoituksenmukaisuuden vuoksi ympäröivä paine, so. noin yhden ilmakehän paine (101,3 kPa), on edullinen.

Kaavan I mukaiset yhdisteet ja niiden farmaseuttisesti hyväksyttävät happoadditiosuolat ovat leukotrieenin synteesin estäjiä ja aineita erilaisten keuhkosairauksien, mahalaukkuun ja suoleen liittyvien sairauksien, allergiasairauksien, tulehdussairauksien, ihosairauksien ja sydän-ja verisuonisairauksien hoitamiseksi. Erityisesti yhdisteistä on hyötyä sekä ainoana aktiivisena aineena että myös yhdistelmässä muiden aktiivisten aineiden kanssa hoidettaessa nisäkkäitä, mukaan luettuna ihmistä, jotka sairastavat astmaa, keuhkoputkitulehdusta, keuhkotauteja, kuten keuhkoverenpainetautia ja kudosten hapen niukkuutta, peptisiä haavoja, psoriasista, niveltulehdusta, suolen tulehdistautia ja kardiovaskulaarista spasmia (sydämen tai verisuonten kouristusta), kuten akuutteja sydäninfarkteja.

Erilaisten, edellä kuvattujen sairauksien hoitamiseksi kaavan I mukaisia yhdisteitä voidaan antaa hoidon tarpeessa olevalle potilaalle monella tavanomaisella tavalla, mukaan luettuna lääkkeen antaminen suun kautta, ruiskeena tai paikallisesti ja aerosolikantajakooostumuksessa lääkkeen ottamiseksi hengityksen kautta tai paikallisesti.

Yleensä kaavan I mukaisen yhdisteen hoidollisesti tehokas annos vaihtelee noin 0,01 mg:sta 100 mg:aan/hoidettavan potilaan paino/kg/päivä, edullisesti annos on noin 0,1 - 50 mg/kg/päivä.

5 Vaikka kaavan I mukaiset yhdisteet voidaan antaa potilaalle pelkästään, ne annetaan yleensä seoksena farmaseuttisen kantajan kanssa, joka on valittu ottaen huomioon aiottu lääkkeen antotapa ja farmaseuttinen käytäntö. Esimerkiksi yhdisteiden ottamiseksi suun kautta ne voivat
10 olla tablettien muodossa, jotka sisältävät täyteaineita, kuten tärkkelystä tai laktoosia, kapseleina pelkästään tai seoksena täyteaineiden kanssa, tai eliksiirien tai suspensioiden muodossa, jotka sisältävät maku- ja väriaineita. Eläinten tapauksessa yhdisteet voidaan sisällyttää edullisesti eläimen ruokaan tai juomaveteen. Ruuansulatuskanavan
15 ulkopuolista ruisketta varten niitä voidaan käyttää steriilin vesiliuoksen muodossa, joka voi sisältää muita liuenneita aineita, kuten esimerkiksi riittävästi suolaa tai glukoosia liuoksen tekemiseksi isotoniseksi. Paikallista käyttöä varten ne voidaan formuloida liuoksiksi, suspensioiksi, geeleiksi, ihovoiteiksi tai ihorasvoiksi, jolloin tällaiset valmisteet sisältävät edullisesti yhden
20 tai useamman täyteaineen tuotteen hajoamisen estämiseksi tai hidastamiseksi, kuten askorbiinihapon, natriumbisulfiitin tai ditiotreitolin, ja aineita pH-arvon säätämiseksi, kuten natriumhydroksidia, suolahappoa tai natriumbikarbonaattia.

Kaavan I mukaisten yhdisteiden aktiivisuus keuhkotautien (esimerkiksi astman), allergiataudin, ihotaudin
30 (esim. psoriasiksen) ja tulehdustautien hoidossa voidaan määrittää tavanomaisen kokeen avulla, joka mittaa aineen kykyä estää rotan basofiilisten leukemiasolujen (RBL-1) syklo-oksigenaasi- ja lypoksigenaasientsyymin aktiivisuus. Tämän kokeen mukaisesti, kuten se on kuvattu julkaisussa
35 Jakschick et al., Prostaglandins, 16, 733 - 747, (1978),

RBL-1-solujen yhtä kerrosta kasvatetaan 1 tai 2 päivän ajan pyörivässä viljelmässä Eagle'n minimivaatimuselatusaineessa, joka sisältää 15-%:ista, lämmöllä inaktivoitua sikiövasikan seerumia ja antibiootin ja antimykootin seosta. Solut pestään sentrifugoinnin jälkeen ja niitä inkuboidaan puskurissa. Solususpensiota, jonka tilavuus on 0,5 ml, esi-inkuboidaan 30 °C:n lämpötilassa 10 minuutin ajan 1 mikrolitran kanssa tutkittavan aineen liuosta dime-tyyllisulfoksidissa (DMSO). Inkuboiminen aloitetaan lisää-mällä samanaikaisesti 5 mikrolitraa (¹⁴C)-arakidoniappoa etanolissa lopullisen konsentraation ollessa 5 M ja 2 mikrolitraa kalsiumionoforia (A-21387) DMSO:ssa lopullisen konsentraation ollessa 7,6 M. Viisi minuuttia myöhemmin inkuboiminen lopetetaan lisäämällä 0,27 ml asetonitriiliä/etikkahappoa (100 : 3). Ohutkerroskromatografia toteutetaan käyttäen liuottimena asetonitriiliä/vettä/etikkahappoa.

Seuraavat esimerkit kuvaavat, mutta eivät rajoita keksinnön piiriä. Kaikki sulamispisteet, joihin esimerkeissä viitataan, ovat korjaamattomia.

Esimerkki 1

2-(3-p-kloorifenyyli-n-propyyli)amino-5-hydroksipyridiini

Liuotettiin 1,56 g (3,65 mmol) 2-(3-p-kloorifenyyli-n-propyyli)amido-5-(3-p-kloorifenyyli-n-propanoyyli)oksi-pyridiinia kuivassa typpi-ilmakehässä 25 ml:aan kuivaa tetrahydrofuraania, saatu liuos jäädytettiin -23 °C:n lämpötilaan ja käsiteltiin 14,6 ml:lla 1 M di-isobutyylialumiinihydridiä heksaaneissa. Reaktioseos sekoitettiin ja sen annettiin seistä huoneenlämpötilassa 18 tunnin ajan. Sitten reaktio tukahdutettiin 100 ml:lla kyllästettyä ammoniumhydroksidia, reaktioseos suodatettiin ja pestiin 100 ml:lla etyyliasetaattia. Kerrokset erotettiin ja vesipitoinen kerros uutettiin useita kertoja 100 ml:lla etyyliasetaattia. Yhdistetyt orgaaniset faasit kuivattiin,

suodatettiin ja väkevöitiin. Jäännös puhdistettiin kromatografian avulla käyttäen piihappogeeliä (120 g) ja eluoiden etyyliasetaatilla/heksaaneilla suhteessa 3:2. Saatiin 0,68 g (71 %) keltaista kiinteätä ainetta; sulamispiste

5 95 - 97 °C.

NMR (CDCl₃) delta 7,7 (d, 1H), 7,3 - 6,9 (m, 5H), 6,3 (d, 1H), 3,2 (t, 2H), 2,6 (t, 2H), 1,9 (q, 2H).

IR (CHCl₃): 3581, 2932, 1615, 1580, 1485 cm⁻¹.

MS: 262 (p).

10 C₁₄H₁₅N₂OCl:n analyysi:

Laskettu: C 64,00, H 5,75, N 10,66.

Havaittu: C 63,45, H 5,73, N 10,42.

Esimerkki 2

2-(3-p-kloorifenyyli-n-propyyli)amido-5-(3-p-kloorifenyyli-n-propanoyyli)oksipyridiini

15

Käsiteltiin 1,42 g (1,29 ml) 2-amino-5-hydroksipyridiinia 10 ml:ssa pyridiinia kuivassa typpi-ilmakehässä 0 °C:n lämpötilassa 3-p-kloorifenyyli-n-propanoyylikloridilla tetrahydrofuraanissa, jolloin tämä liuos oli valmistettu 5,72 grammasta (3,02 mmol) 3-p-kloorifenyyli-n-propaanihappoa ja tionyylikloridista, ja saatua reaktioseosta sekoitettiin 1,5 tunnin ajan. Reaktioseos väkevöitiin ja jäännös liuotettiin etyyliasetaattiin. Orgaaniset faasit pestiin kolme kertaa kyllästetyllä suolaliuoksella, kerran vedellä ja sitten kuivatettiin ja väkevöitiin. Kromatografia käyttäen piihappogeeliä, jonka määrä oli 240 g, ja eluoiden etyyliasetaatilla/heksaaneilla suhteessa 1 : 1 tuotti 1,56 g (28 %) keltaista kiinteätä ainetta.

20

25

30

NMR (CDCl₃) delta 8,5 (bs, 1H), 8,4 (bs, 1H), 8,3 (bs, 1H), 8,0 (bs, 1H), 7,6 - 7,03 (m, 8H), 3,3 - 2,43 (m, 8H).

Esimerkki 3

2-(5-fenyyli-n-pentyyli)amino-5-hydroksipyridiini

35

Liuotettiin 1,56 g (3,62 mmol) 2-(5-fenyyli-n-pentyyli)amido-5-(5-fenyylipentanoyyli)oksipyridiinia kui-

vassa typpi-ilmakehässä 25 ml:aan kuivaa tetrahydrofuraa-
 nia, saatu liuos jäädytettiin -23 °C:n lämpötilaan ja
 käsiteltiin 10,9 ml:lla (10,9 mmol) 1 M di-isobutyryylialu-
 miinihydridiä heksaaneissa. Reaktio tukahdutettiin
 5 25 ml:lla ammoniumhydroksidia ja reaktioseoksen annettiin
 seistä huoneenlämpötilassa 18 tunnin ajan. Sitten reaktio-
 seos laimennettiin 50 ml:lla vettä ja etyyliasetaattia ja
 suodatettiin. Suodos pestiin 100 ml:lla etyyliasetaattia,
 minkä jälkeen orgaaninen kerros erotettiin ja pestiin kak-
 10 si kertaa 50 ml:lla vettä ja kerran 25 ml:lla kyllästettyä
 suolaliuosta. Kuivatut orgaaniset faasit suodatettiin ja
 väkevöitiin. Kromatografia käyttäen piihappogeeliä, jonka
 määrä oli 120 g, ja eluoiden etyyliasetaatilla/heksaaneil-
 la suhteessa 7:3 tuotti 0,21 g keltaista kiinteätä ainet-
 15 ta; sulamispiste 79 - 81 °C.

NMR (CDCl₃) delta 8,0 - 7,6 (m, 1H), 7,4 - 7,0 (m,
 7H), 6,3 (d, 1H), 3,2 (t, 2H), 2,6 (t, 2H), 2,0 - 1,2 (m,
 6H).

IR (CHCl₃): 3590, 3420, 1620, 1590, 1480 cm⁻¹.

20 MS: 256 (p).

C₁₆N₂₀N₂O:n analyysi:

Laskettu: C 74,97, H 7,86, N 10,93.

Havaittu: C 74,46, H 7,81, N 10,93.

Esimerkki 4

25 **2-(5-fenyyli-n-pentyyli)amido-5-(5-fenyylipentano-
 yyli)oksipyridiini**

Liutettiin 0,9 g (8,17 mmol) 2-amino-5-hydroksipy-
 ridiinia 25 ml:aan pyridiinia, saatu liuos jäädytettiin
 0 °C:n lämpötilaan ja käsiteltiin 5-fenyylipentanoyyliklo-
 30 ridilla (19,1 mmol) metyleenikloridissa (0,5 ml), jolloin
 tämä liuos oli valmistettu 3,41 g:sta (19,1 mmol) 5-fenyy-
 lipentaanihappoa ja tionyylikloridista. Reaktioseosta se-
 koitettiin 18 tunnin ajan ja sen annettiin lämmetä huo-
 neenlämpötilaan. Reaktioseos väkevöitiin ja jäännös liuo-
 35 tettiin etyyliasetaattiin ja veteen. Kerrokset erotettiin

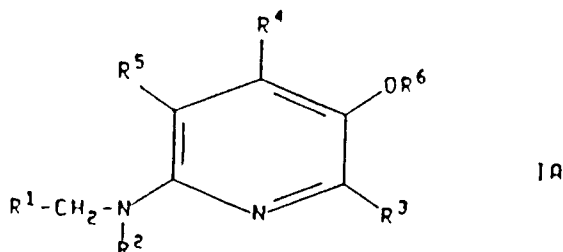
ja orgaaniset kerrokset pestiin kaksi kertaa vedellä, kaksi kertaa kyllästetyllä suolaliuoksella, kuivattiin, suodatettiin ja väkevöitiin. Kromatografia käyttäen piihappogeeliä, jonka määrä oli 2,40 g, ja eluoiden etyyliasetaatilla/heksaaneilla suhteessa 1:3 tuotti 1,56 g (44 %) kiinteätä ainetta.

NMR (CDCl_3) delta 8,3 - 8,0 (m, 4H), 7,5 - 7,0 (m, 10H), 2,9 - 2,2 (m, 8H), 2,0 - 1,4 (m, 8H).

MS: 430 (p).

Patenttivaatimukset:

1. Menetelmä yhdisteen valmistamiseksi, jolla on
kaava



jossa R^1 on (C_{1-15}) alkyyli, (C_{1-15}) alkyyli (C_{3-8}) sykloalkyyli, (C_{2-15}) alkenylyli (C_{3-8}) sykloalkenylyli, (C_{2-15}) alkynylyli (C_{3-8}) sykloalkenylyli, (C_{3-15}) alkynylyli, heteroaryylin sisältävä ryhmä, joka on valittu heteroaryyli (C_{1-10}) alkyylistä, heteroaryyli (C_{1-10}) alkenylylistä ja heteroaryyli (C_{1-10}) alkynylylistä, joissa heteroaryyliosuus on valittu ryhmästä, joka koostuu tienyylylistä ja furyylylistä, (C_{7-20}) fenyylialkyyli, substituoitu (C_{7-20}) fenyylialkyyli, (C_{7-20}) fenyylialkenylyli, substituoitu (C_{7-20}) fenyylialkenylyli, (C_{7-20}) fenyylialkynylyli, substituoitu (C_{7-20}) fenyylialkynylyli, (C_{1-6}) -alkoksi (C_{2-6}) alkyyli, fenoksi (C_{2-6}) alkyyli, substituoitu fenoksi (C_{2-6}) alkyyli, (C_{1-6}) alkoksi (C_{2-6}) alkenylyli, (C_{1-6}) alkoksi (C_{2-6}) alkynylyli, fenoksi (C_{2-6}) alkenylyli, substituoitu (C_{7-20}) fenyylialkyyli, substituoitu fenoksi (C_{2-6}) alkenylyli, fenoksi (C_{2-6}) alkynylyli, substituoitu fenoksi (C_{2-6}) alkynylyli tai (C_{7-12}) fenyylialkyyli (C_{7-12}) fenyylialkyyli, jolloin mainitun substituoitun (C_{7-20}) fenyylialkenylylin, substituoitun (C_{7-20}) fenyylialkynylylin, substituoitun fenoksi (C_{2-6}) alkyylin, substituoitun fenoksi (C_{2-6}) alkenylylin ja substituoitun fenoksi (C_{2-6}) alkynylylin fenyyliosuus on substituoitu 1 - 2 substituentilla, jotka on toisistaan riippumatta valittu kloorista, fluorigista, bromista, (C_{1-4}) alkoksista, (C_{1-4}) alkyylistä ja trifluorimetyylistä;

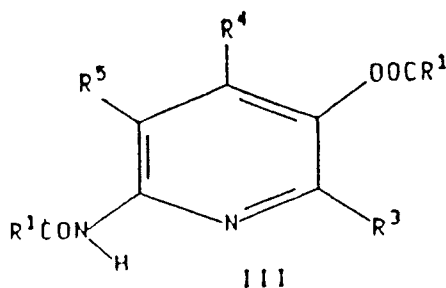
R^2 on vety;

R^3 on vety, (C_{1-6}) alkyyli, fenyyli, substituoitu fenyyli, bentsyyli ja substituoitu bentsyyli, jolloin mainittu substituoitu fenyyli ja mainitun substituoitun bentsyylin fenyyliosuus on substituoitu 1 - 2 substituentilla, jotka on valittu toisistaan riippumatta kloorista, fluorista, bromista, (C_{1-4}) alkoksista, (C_{1-4}) alkyylistä ja trifluorimetaanista;

R^4 on vety tai (C_{1-6}) alkyyli;

R^5 on fenyyli, substituoitu fenyyli tai vety, jolloin mainittu substituoitu fenyyli on substituoitu 1 - 2 substituentilla, jotka on toisistaan riippumatta valittu kloorista, fluorista, bromista, (C_{1-4}) alkoksista, (C_{1-4}) alkyylistä ja trifluorimetaanista;

R^6 on vety; R^7 on vety tai (C_{1-4}) alkyyli; edellyttäen, että kun R^4 on metyyli, R^3 on vety ja R^5 on fenyyli, niin R^1 ei voi olla metyyli; sekä tällaisen yhdisteen farmaseuttisesti hyväksyttävän suolan valmistamiseksi, t u n n e t t u siitä, että saatetaan reagoimaan yhdiste, jolla on kaava



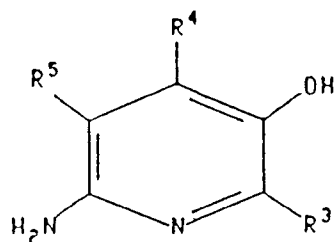
jossa R^1 , R^3 , R^4 ja R^5 ovat kuten edellä on määritelty, hydridipelkistysaineen kanssa, ja näin muodostettu kaavan IA mukainen yhdiste muutetaan mahdollisesti farmaseuttisesti hyväksyttäväksi suolaksi.

2. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että mainittu menetelmä tuottaa mainitun kaavan IA mukaisen yhdisteen tai sen farmaseuttisesti hyväksyttävän suolan, jolloin R^1 on (C_{1-15}) alkyyli,

(C₇₋₂₀)fenyylialkyyli, jolloin mainitun (C₇₋₂₀)fenyylialkyylin fenyyliosuus voi olla mahdollisesti substituoitu yhdellä tai kahdella substituentilla, jotka on valittu toisistaan riippumatta kloorista ja (C₁₋₃)alkyylistä; R³ on (C₁₋₆)alkyyli tai fenyyli, joka on mahdollisesti substituoitu yhdellä tai kahdella substituentilla, jotka on valittu toisistaan riippumatta fluorista, kloorista, metyylistä, etyylistä, metoksista, etoksista ja trifluorimetyylistä ja R⁴ on (C₁₋₆)alkyyli.

3. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, tunnettu siitä, että mainittu menetelmä tuottaa mainitun kaavan IA mukaisen yhdisteen tai sen farmaseuttisesti hyväksyttävän suolan, jolloin R¹ on (C₇₋₁₂)fenyylialkyyli, jossa fenyyliosuus on mahdollisesti substituoitu yhdellä tai kahdella substituentilla, jotka on toisistaan riippumatta valittu fluorista, kloorista, (C₁₋₃)alkyylistä, (C₁₋₃)alkoksista ja trifluorimetyylistä, ja R³ ja R⁴ ovat kumpikin vety.

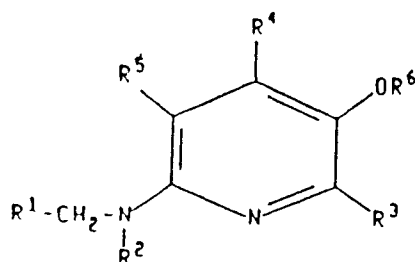
4. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, tunnettu siitä, että mainittu kaavan III mukainen yhdiste saadaan saattamalla yhdiste, jolla on kaava



II

jossa R¹, R³, R⁴ ja R⁵ ovat kuten patenttivaatimuksessa 11 on määritelty, reagoimaan happohalidin kanssa, jolla on kaava R¹COX, jossa X on halogeeni ja R¹ on kuten edellä on määritelty.

5. Menetelmä yhdisteen valmistamiseksi, jolla on kaava



18

5

10

15

20

25

30

jossa R^1 on (C_{1-15}) alkyyli, (C_{1-15}) alkyyli (C_{3-8}) sykloalkyyli, (C_{2-15}) alkenylyli (C_{3-8}) sykloalkenylyli, (C_{2-15}) alkynylyli (C_{3-8}) sykloalkyyli, (C_{3-15}) alkynylyli, heteroaryylin sisältävä ryhmä, joka on valittu heteroaryyli (C_{1-10}) alkyylistä, heteroaryyli (C_{1-10}) alkenylylistä ja heteroaryyli (C_{1-10}) alkynylylistä, joissa heteroaryyliosuus on valittu ryhmästä, joka koostuu tienylylistä ja furylylistä, (C_{7-20}) fenyylialkyyli, substituoitu (C_{7-20}) fenyylialkyyli, (C_{7-20}) fenyylialkenylyli, substituoitu (C_{7-20}) fenyylialkenylyli, (C_{7-20}) fenyylialkynylyli, substituoitu (C_{7-20}) fenyylialkynylyli, (C_{1-6}) -alkoksi (C_{2-6}) alkyyli, fenoksi (C_{2-6}) alkyyli, substituoitu fenoksi (C_{2-6}) alkyyli, (C_{1-6}) alkoksi (C_{2-6}) alkenylyli, (C_{1-6}) alkoksi (C_{2-6}) alkynylyli, fenoksi (C_{2-6}) alkenylyli, substituoitu (C_{7-20}) fenyylialkyyli, substituoitu fenoksi (C_{2-6}) alkenylyli, fenoksi (C_{2-6}) alkynylyli, substituoitu fenoksi (C_{2-6}) alkynylyli tai (C_{7-12}) fenyylialkyyli (C_{7-12}) fenyylialkyyli, jolloin mainitun substituoitun (C_{7-20}) fenyylialkenylylin, substituoitun (C_{7-20}) fenyylialkynylylin, substituoitun fenoksi (C_{2-6}) alkyylin, substituoitun fenoksi (C_{2-6}) alkenylylin ja substituoitun fenoksi (C_{2-6}) alkynylylin fenyyliosuus on substituoitu 1 - 2 substituentilla, jotka on toisistaan riippumatta valittu kloorista, fluorigista, bromista, (C_{1-4}) alkoksista, (C_{1-4}) alkyylistä ja trifluorimetyylistä;

R^2 on vety;

R^3 on vety, (C_{1-6}) alkyyli, fenyyli, substituoitu fenyyli, bentsyyli ja substituoitu bentsyyli, jolloin mainittu substituoitu fenyyli ja mainitun substituoitun bentsyylin fenyyliosuus on substituoitu 1 - 2 substituentilla, jotka on valittu toisistaan riippumatta kloorista, fluo-

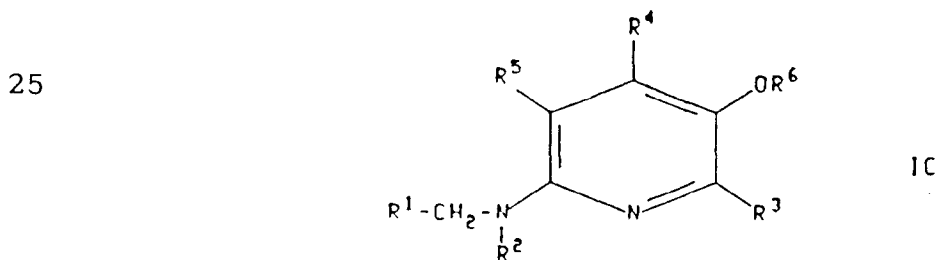
rista, bromista, (C₁₋₄)alkoksista, (C₁₋₄)alkyylistä ja trifluorimetaanista;

R⁴ on vety tai (C₁₋₆)alkyyli;

5 R⁵ on fenyyli, substituoitu fenyyli tai vety, jolloin mainittu substituoitu fenyyli on substituoitu 1 - 2 substituentilla, jotka on toisistaan riippumatta valittu kloorista, fluorista, bromista, (C₁₋₄)alkoksista, (C₁₋₄)alkyylistä ja trifluorimetaanista;

10 R⁶ on (C₁₋₇)alkyyli; R⁷ on vety tai (C₁₋₄)alkyyli; edellyttäen, että kun R⁴ on metyyli, R³ on vety ja R⁵ on fenyyli, niin R¹ ei voi olla metyyli; tai tällaisen yhdisteen farmaseuttisesti hyväksyttävän suolan valmistamiseksi, t u n n e t t u siitä, että saatetaan reagoimaan yhdiste, jolla on kaava IA, kuten patenttivaatimuksessa 11 on määriteltä, metyloivan aineen kanssa tai yhdisteen kanssa, jolla on kaava R⁹X, jossa R⁹ on (C₁₋₇)alkyyli ja X on kloori, bromi, tosyyli, mesyyli tai muu ryhmä, joka reagoi helposti mainitun, kaavan IA mukaisen yhdisteen hydroksyyli-ryhmän kanssa, ja mahdollisesti näin muodostettu kaavan IB mukainen yhdiste muutetaan farmaseuttisesti hyväksyttäväksi suolaksi.

6. Menetelmä yhdisteen valmistamiseksi, jolla on kaava



30 jossa R¹ on (C₁₋₁₅)alkyyli, (C₁₋₁₅)alkyyli(C₃₋₈)sykloalkyyli, (C₂₋₁₅)alkenyli(C₃₋₈)sykloalkenyli, (C₂₋₁₅)alkynyli(C₃₋₈)sykloalkyyli, (C₃₋₁₅)alkynyli, heteroaryylin sisältävä ryhmä, joka on valittu heteroaryyli(C₁₋₁₀)alkyylistä, heteroaryyli(C₁₋₁₀)alkenylistä ja heteroaryyli(C₁₋₁₀)alkynylistä, joissa heteroaryyliosuus on valittu ryhmästä, joka koostuu

35

tienyylistä ja furyylistä, (C₇₋₂₀)fenyylialkyyli, substi-
 tuoitu (C₇₋₂₀)fenyylialkyyli, (C₇₋₂₀)fenyylialkenyyli, substi-
 tuoitu (C₇₋₂₀)fenyylialkenyyli, (C₇₋₂₀)fenyylialkynyyli, subs-
 tituoitu (C₇₋₂₀)fenyylialkynyyli, (C₁₋₆)alkoksi(C₂₋₆)alkyyli,
 5 fenoksi(C₂₋₆)alkyyli, substituoitu fenoksi(C₂₋₆)alkyyli,
 (C₁₋₆)alkoksi(C₂₋₆)alkenyyli, (C₁₋₆)alkoksi(C₂₋₆)alkynyyli,
 fenoksi(C₂₋₆)alkenyyli, substituoitu (C₇₋₂₀)fenyylialkyyli,
 substituoitu fenoksi(C₂₋₆)alkenyyli, fenoksi(C₂₋₆)alkynyyli,
 substituoitu fenoksi(C₂₋₆)alkynyyli tai (C₇₋₁₂)fenyylialkyy-
 10 li(C₇₋₁₂)fenyylialkyyli, jolloin mainitun substituoitun
 (C₇₋₂₀)fenyylialkenyylin, substituoitun (C₇₋₂₀)fenyylialkynyy-
 lin, substituoitun fenoksi(C₂₋₆)alkyylin, substituoitun fe-
 noksi(C₂₋₆)alkenyylin ja substituoitun fenoksi(C₂₋₆)alkynyy-
 lin fenyyliosuus on substituoitu 1 - 2 substituentilla,
 15 jotka on toisistaan riippumatta valittu kloorista, fluo-
 rista, bromista, (C₁₋₄)alkoksista, (C₁₋₄)alkyylistä ja
 trifluorimetyylistä;

R² on vety;

R³ on vety, (C₁₋₆)alkyyli, fenyyli, substituoitu fe-
 20 nyli, bentsyyli ja substituoitu bentsyyli, jolloin mai-
 nittu substituoitu fenyyli ja mainitun substituoitun bent-
 sylin fenyyliosuus on substituoitu 1 - 2 substituentilla,
 jotka on valittu toisistaan riippumatta kloorista, fluo-
 rista, bromista, (C₁₋₄)alkoksista, (C₁₋₄)alkyylistä ja tri-
 25 fluorimetaanista;

R⁴ on vety tai (C₁₋₆)alkyyli;

R⁵ on fenyyli, substituoitu fenyyli tai vety, jol-
 loin mainittu substituoitu fenyyli on substituoitu 1 - 2
 substituentilla, jotka on toisistaan riippumatta valittu
 30 kloorista, fluorista, bromista, (C₁₋₄)alkoksista, (C₁₋₄)alky-
 ylistä ja trifluorimetaanista;

R⁶ on -COR⁷; R⁷ on vety tai (C₁₋₄)alkyyli;
 edellyttäen, että kun R⁴ on metyyli, R³ on vety ja R⁵ on
 fenyyli, niin R¹ ei voi olla metyyli; sekä tällaisen yhdis-
 35 teen farmaseuttisesti hyväksyttävän suolan valmistamiseksi

si, t u n n e t t u siitä, että asyloidaan vastaava yhdiste, jolla on kaava IA, kuten patenttivaatimuksessa 11 on määriteltä, ja mahdollisesti näin muodostettu kaavan IB mukainen yhdiste muutetaan farmaseuttisesti hyväksyttäväksi suolaksi.

5 7. Patenttivaatimuksen 5 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että mainittu menetelmä tuottaa yhdisteen, jolla on mainittu kaava IB, tai sen farmaseuttisesti hyväksyttävän suolan, jolloin R^1 on (C_{1-15}) alkyyli, 10 (C_{7-20}) fenyylialkyyli, jolloin mainitun (C_{7-20}) fenyylialkyylin fenyyliosuus voi olla mahdollisesti substituoitu yhdellä tai kahdella substituentilla, jotka on valittu toisistaan riippumatta kloorista ja (C_{1-3}) alkyylistä; R^3 on (C_{1-6}) alkyyli tai fenyyli, joka on mahdollisesti substituoitu 15 yhdellä tai kahdella substituentilla, jotka on toisistaan riippumatta valittu fluorista, kloorista, metyylistä, etyylistä, metoksista, etoksista ja trifluorimetyylistä ja R^4 on (C_{1-6}) alkyyli.

20 8. Patenttivaatimuksen 5 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että mainittu menetelmä tuottaa yhdisteen, jolla on mainittu kaava IB, tai sen farmaseuttisesti hyväksyttävän suolan, jolloin R^1 on (C_{7-12}) fenyylialkyyli, jossa fenyyliosuus on mahdollisesti substituoitu yhdellä tai kahdella substituentilla, jotka on toisistaan 25 riippumatta valittu fluorista, kloorista, (C_{1-3}) alkyylistä, (C_{1-3}) alkoksista ja trifluorimetyylistä, ja R^3 ja R^4 ovat kumpikin vety.

30 9. Patenttivaatimuksen 6 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että mainittu menetelmä tuottaa yhdisteen, jolla on mainittu kaava IC, tai sen farmaseuttisesti hyväksyttävän suolan, jolloin R^1 on (C_{1-15}) alkyyli, (C_{7-20}) fenyylialkyyli, jolloin mainitun (C_{7-20}) fenyylialkyylin fenyyliosuus voi olla mahdollisesti substituoitu yhdellä tai kahdella substituentilla, jotka on valittu toisistaan 35 riippumatta kloorista ja (C_{1-3}) alkyylistä; R^3 on

(C₁₋₆)alkyyli tai fenyyli, joka on mahdollisesti substituoitu yhdellä tai kahdella substituentilla, jotka on toisistaan riippumatta valittu fluorista, kloorista, metyylistä, etyylistä, metoksista, etoksista ja trifluorimetyylistä, ja R⁴ on (C₁₋₆)alkyyli.

10. Patenttivaatimuksen 6 mukainen menetelmä, tunnetaan siitä, että mainittu menetelmä tuottaa yhdisteen, jolla on mainittu kaava IC, tai sen farmaseuttisesti hyväksyttävän suolan, jolloin R¹ on (C₇₋₁₂)fenyylialkyyli, jossa fenyyliosuus on mahdollisesti substituoitu yhdellä tai kahdella substituentilla, jotka on toisistaan riippumatta valittu fluorista, kloorista, (C₁₋₃)alkyylistä, (C₁₋₃)alkoksista ja trifluorimetyylistä, ja R³ ja R⁴ ovat kumpikin vety.

PATENTTI-JA REKISTERIHALLITUS
PATENTTIOSASTO

TUTKIMUSRAPORTTI

[illegible]

PATENTTIVIRASTOJEN JULKAISUT	LUOKKA	HUOM!
10)		
11)		
12)		
13)		
14)		
15)		
16)		
17)		
18)		
19)		

MUITA JULKAISUJA / ON-LINE TUTKIMUS, JOS TEHTY (TIETOKANTA,
HAKUSANAT YM.)

*Journal of Medicinal Chemistry vol. 24,
1981, n. 39-42 ;*

*The Journal of Organic Chemistry vol. 30,
1965, n. 1887 - 1889*

HELSINKI

24.1.95
PÄIVÄYS

Ritva Lantela
ALLEKIRJOITUS