(19) SUOMI - FINLAND
(FI)

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

(10) **FI 970246 A7**

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

(21) Patenttihakemus - Patentansökan - Patent application 970246

(51) Kansainvälinen patenttiluokitus - Internationell patentklassifikation - International patent classification
C07D 405/02 (2006.01)
C07D 307/94 (2006.01)
C07D 307/79 (2006.01)
A61K 31/343 (2006.01)
A61K 31/44 (2006.01)
A61P 11/00 (2006.01)
A61P 17/00 (2006.01)

(22) Tekemispäivä - Ingivningsdag - Filing date **19.07.1995**

(23) Saapumispäivä - Ankomstdag - Reception date **21.01.1997**

(41) Tullut julkiseksi - Blivit offentlig - Available to the public **21.01.1997**

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

(86) Kansainvälinen hakemus - Internationell ansökan - International application **19.07.1995 PCT/EP1995/002841**

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

22.07.1994 CH 2323/94 P

(71) Hakija - Sökande - Applicant

1 •Altana Pharma AG, Byk-Gulden-Strasse 2, 78467 Konstanz, SAKSA, (DE)

(72) Keksijä - Uppfinnare - Inventor

1 **•Ulrich, Wolf-Rüdiger,** Konstanz, SAKSA, (DE)
2 **•Amschler, Hermann,** Radolfzell, SAKSA, (DE)
3 **•Flockerzi, Dieter,** Allensbach, SAKSA, (DE)
4 **•Gutterer, Beate,** Allensbach, SAKSA, (DE)
5 **•Thibaut, Ulrich,** Konstanz, SAKSA, (DE)
6 **•Hatzelmann, Armin,** Konstanz, SAKSA, (DE)
7 **•Schudt, Christian,** Konstanz, SAKSA, (DE)
8 **•Beume, Rolf,** Konstanz, SAKSA, (DE)
9 **•Häfner, Dietrich,** Konstanz, SAKSA, (DE)
10 **•Kley, Hans-Peter,** Allensbach, SAKSA, (DE)

(74) Asiamies - Ombud - Agent

Berggren Oy Ab, Antinkatu 3 C, 00100 Helsinki

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

Dihydrobensofuraner

(57) Tiivistelmä - Sammandrag - Abstract

Keksintö koskee kaavan (I) mukaisia yhdisteitä, joissa R1, R2, R3 ja R4 ovat kuvauksessa määritellyt, jotka yhdisteet ovat uusia tehokkaita PDE:n estäjiä.
Uppfinningen avser föreningar med formeln (I), där R1, R2, R3 och R4 är i beskrivningen definierade, vilka föreningar är nya effektiva PDE-hämmare.

Dihydrobentsofuraanit - Dihydrobensofuraner

Keksinnön käyttöalue

Keksintö koskee uusia yhdisteitä, joita käytetään farmaseuttisessa teollisuudessa lääkkeiden valmistukseen.

Tunnettu tekninen tausta

Kansainvälisessä PCT-patenttihakemuksessa W092/12961 kuvataan bentsamidit, joilla on PDE:tä estäviä ominaisuuksia. - Kansainvälisessä PCT-patenttihakemuksessa W093/25517 paljastetaan trisubstituoidut fenyylijohdannaiset selektiivisinä PDE-IV:n estäjinä. - Kansainvälisessä PCT-patenttihakemuksessa W094/02465 kuvataan c-AMP-fosfodiesteraasin ja TNF:n estäjiä.

Keksinnön kuvaus

Nyt keksittiin, että seuraavaksi lähemmin kuvatuilla bentsamideilla, jotka poikkeavat aikaisemmin julkaistuista yhdisteistä bentsamidin asemissa 2 ja 3 olevan täysin erilaisen substituution kautta, on yllättävät ja erityisen edulliset ominaisuudet.

Siten keksinnön kohteena ovat kaavan I mukaiset yhdisteet (katso oheista kaavasivua I), joissa

R1 on C_{1-6}-alkoksi, C_{3-7}-sykloalkoksi, C_{3-7}-sykloalkyylimetoksi, bentsyylioksi tai täysin tai osaksi fluorilla substituoitu C_{1-4}-alkoksi,

R2 on C_{1-4}-alkyyli ja

R3 on vety tai C_{1-4}-alkyyli,

tai

R2 ja R3 yhdessä ja ottaen mukaan molemmat hiiliatomit, joihin ne ovat liittyneet, 5-, 6- tai 7-jäseninen, toivottaessa happiatomin keskeyttämä hiilivetyrengas,

R4 on fenyyli, pyridyyli, R41:llä, R42:llä ja R43:lla substituoitu fenyyli tai R44:llä, R45:llä, R46:lla ja R47:llä substituoitu pyridyyli, jolloin
R41 on hydroksi, halogeeni, syaani, karboksyyli, trifluorimetyyli, C_{1-4}-alkyyli, C_{1-4}-alkoksi, C_{1-4}-alkoksikarbonyyli, C_{1-4}-alkyylikarbonyyli, C_{1-4}-alkyylikarbonyylioksi, amino, mono- tai di-C_{1-4}-alkyyliamino tai C_{1-4}-alkyylikarbonyyliamino,
R42 on vety, hydroksi, halogeeni, amino, trifluorimetyyli, C_{1-4}-alkyyli tai C_{1-4}-alkoksi,
R43 on vety, halogeeni, C_{1-4}-alkyyli tai C_{1-4}-alkoksi,
R44 on hydroksi, halogeeni, syaani, karboksyyli, C_{1-4}-alkyyli, C_{1-4}-alkoksi, C_{1-4}-alkoksikarbonyyli tai amino,
R45 on vety, halogeeni, amino tai C_{1-4}-alkyyli,
R46 on vety tai halogeeni ja
R47 on vety tai halogeeni,
näiden yhdisteiden suolat samoin kuin pyridiinien N-oksidit ja niiden suolat.

C_{1-6}-alkoksi on ryhmä, joka sisältää happiatomin ohella suoraketjuisen tai haaroittuneen alkyyliryhmän, jossa on 1 - 6 hiiliatomia. Mainittakoon 1 - 6 hiiliatomia sisältävinä alkyyliryhminä tällöin esimerkiksi heksyyli-, isoheksyyli- (2-metyylipentyyli-), neoheksyyli- (2,2-dimetyylibutyyli-), pentyyli-, isopentyyli- (3-metyylibutyyli-), neopentyyli- (2,2-dimetyylipropyyli-), butyyli-, iso-butyyli-, sec-butyyli-, tert-butyyli-, propyyli-, isopropyyli-, etyyli- ja metyyliryhmä.

C_{3-7}-sykloalkoksi on esimerkiksi syklopropyylioksi, syklobutyylioksi, syklopentyylioksi, sykloheksyylioksi ja sykloheptyylioksi, joista edullisia ovat syklopropyylioksi, syklobutyylioksi ja syklopentyylioksi.

C_{3-7}-sykloalkyylimetoksi on esimerkiksi syklopropyylimetoksi, syklobutyylimetoksi, syklopentyylimetoksi, sykloheksyylimetoksi ja sykloheptyylimetoksi, joista edullisia ovat syklo-

propyylimetoksi, syklobutyylimetoksi ja syklopentyylimetoksi.

Mainittakoon täysin tai osaksi fluorilla substituoituna C_{1-4}-alkoksina esimerkiksi -1,2,2-trifluorietoksi, 2,2,3,3,3-pentafluoripropoksi-, perfluorietoksi- ja erityisesti 1,1,2,2-tetrafluorietoksi-, trifluorimetoksi-, 2,2,2-trifluorietoksi- ja difluorimetoksiryhmä.

Mainittakoon 5-, 6- tai 7-jäsenisenä, toivottaessa happiatomin keskeyttämänä hiilivetyrenkaana syklopentaani-, sykloheksaani-, sykloheptaani-, tetrahydrofuraani- ja tetrahydropyraanirengas. Kun R2 ja R3 yhdessä ja ottaen mukaan molemmat hiiliatomit, joihin ne ovat liittyneet, muodostavat 5-, 6- tai 7-jäsenisen renkaan, niin yhdiste on spiroyhdiste.

C_{1-4}-alkyyli on suoraketjuisia tai haaroittuneita alkyyliryhmiä, joissa on 1 - 4 hiiliatomia. Mainittakoon esimerkiksi butyyli-, iso-butyyli-, sec-butyyli-, tert-butyyli-, propyyli-, isopropyyli-, etyyli- ja metyyliryhmä.

Halogeeni keksinnön mielessä on bromi, kloori ja fluori.

C_{1-4}-alkoksi on ryhmä, joka sisältää happiatomin ohella yhden edellä mainituista C_{1-4}-alkyyliryhmistä. Mainittakoon esimerkiksi metoksi- ja etoksiryhmä.

C_{1-4}-alkoksikarbonyyli on karbonyyliryhmä, johon on liittynyt yksi edellä mainituista C_{1-4}-alkoksiryhmistä. Mainittakoon esimerkiksi metoksikarbonyyli- (CH_3O-CO-) ja etoksikarbonyyliryhmä (CH_3CH_2O-CO-).

C_{1-4}-alkyylikarbonyyli on karbonyyliryhmä, johon on liittynyt yksi edellä mainituista C_{1-4}-alkyyliryhmistä. Mainittakoon esimerkiksi asetyyliryhmä (CH_3CO-).

C_{1-4}-alkyylikarbonyylioksiryhmät sisältävät happiatomin ohella yhden edellä mainituista C_{1-4}-alkyylikarbonyyliryhmistä. Mainittakoon esimerkiksi asetoksiryhmä (CH_3CO-O-).

Mainittakoon mono- tai di-C_{1-4}-alkyyliaminoryhminä esimerkiksi metyyliamino-, dimetyyliamino- ja dietyyliaminoryhmä.

Mainittakoon C_{1-4}-alkyylikarbonyyliaminoryhmänä esimerkiksi asetyyliamidoryhmä (-NH-CO-CH_3).

Mainittakoon esimerkinomaisina, R41:llä, R42:lla ja R43:lla substituoituina fenyyliryhminä ryhmät 2-asetyylifenyyli, 2-aminofenyyli, 2-bromifenyyli, 2-kloorifenyyli, 2,3-dikloorifenyyli, 2,4-dikloorifenyyli, 4-dietyyliamino-2-metyylifenyyli, 4-bromi-2-trifluorimetyylifenyyli, 2-karboksi-5-kloorifenyyli, 3,5-dikloori-2-hydroksifenyyli, 2-bromi-4-karboksi-5-hydroksifenyyli, 2,6-dikloorifenyyli, 2,5-dikloorifenyyli, 2,4,6-trikloorifenyyli, 2,4,6-trifluorifenyyli, 2,6-dibromifenyyli, 2-syaanifenyyli, 4-syaani-2-fluorifenyyli, 2-fluorifenyyli, 2,4-difluorifenyyli, 2,6-difluorifenyyli, 2-kloori-6-fluorifenyyli, 2-hydroksifenyyli, 2-hydroksi-4-metoksifenyyli, 2,4-dihydroksifenyyli, 2-metoksifenyyli, 2,3-dimetoksifenyyli, 2,4-dimetoksifenyyli, 2,6-dimetoksifenyyli, 2-dimetyyliaminofenyyli, 2-metyylifenyyli, 2-kloori-6-metyylifenyyli, 2,4-dimetyylifenyyli, 2,6-dimetyylifenyyli, 2,3-dimetyylifenyyli, 2-metoksikarbonyylifenyyli, 2-trifluorimetyylifenyyli, 2,6-dikloori-4-metoksifenyyli, 2,6-dikloori-4-syaanifenyyli, 2,6-dikloori-4-aminofenyyli, 2,6-dikloori-4-metoksikarbonyylifenyyli, 4-asetyyliamino-2,6-dikloorifenyyli ja 2,6-dikloori-4-etoksikarbonyylifenyyli.

Mainittakoon esimerkinomaisina, R44:llä, R45:llä, R46:lla ja R47:llä substituoituina pyridyyliryhminä ryhmät 3,5-diklooripyrid-4-yyli, 2,6-diaminopyrid-3-yyli, 4-aminopyrid-3-yyli, 3-metyylipyrid-2-yyli, 4-metyylipyrid-2-yyli, 5-hydroksipyrid-2-yyli, 4-kloori-pyrid-3-yyli, 3-klooripyrid-2-

yyli, 3-klooripyrid-4-yyli, 2-klooripyrid-3-yyli, 2,3,5,6-tetrafluoripyrid-4-yyli, 3,5-dikloori-2,6-difluoripyrid-4-yyli, 3,5-dibromipyrid-2-yyli, 3,5-dibromipyrid-4-yyli, 3,5-diklooripyrid-4-yyli, 2,6-dikloori-pyrid-3-yyli, 3,5-dimetyylipyrid-4-yyli, 3-kloori-2,5,6-trifluoripyrid-4-yyli ja 2,3,5-trifluoripyrid-4-yyli.

Kaavan I mukaisten yhdisteiden suoloina - kulloinkin substituution mukaan - tulevat kyseeseen kaikki happoadditiosuolat mutta erityisesti kaikki suolat emästen kanssa. Mainittakoon erityisesti normaalissa lääketieteessä tavallisesti käytettyjen epäorgaanisten ja orgaanisten happojen ja emästen farmakologisesti hyväksyttävillä suoloilla. Farmakologisesti ei-hyväksyttäviä suoloja, joita voi esimerkiksi muodostua ensin keksinnön mukaisia yhdisteitä teollisessa mittakaavassa valmistettaessa menetelmän tuotteina, muutetaan ammattimiehen tuntemilla menetelmillä farmakologisesti hyväksyttäviksi suoloiksi. Sellaisiksi soveltuvat toisaalta vesiliukoiset ja veteenliukenemattomat happoadditiosuolat happojen kuten esimerkiksi suolahapon, bromivetyhapon, fosforihapon, typpihapon, rikkihapon, etikkahapon, sitruunahapon, D-glukonihapon, bentsoehapon, 2-(4-hydroksibentsoyyli)-bentsoehapon, voihapon, sulfosalisyylihapon, maleiinihapon, lauriinihapon, omenahapon, fumaarihapon, meripihkahapon, oksaalihapon, viinihapon, embonihapon, stearііnihapon, tolueenisulfonihapon, metaanisulfonihapon tai 3-hydroksi-2-naftoehapon kanssa, jolloin happoja käytetään suolan valmistuksessa - kulloinkin sen mukaan, onko kyseessä yksi- vai moniemäksinen happo ja kulloinkin sen mukaan, mitä suolaa halutaan - ekvimolaarisessa tai siitä poikkeavassa määräsuhteessa.

Toisaalta tulevat kyseeseen ennen kaikkea myös suolat emästen kanssa. mainittakoon esimerkkeinä emäksisistä suoloista litium-, natrium-, kalium-, kalsium-, alumiini-, magnesium-, titaani-, ammonium-, meglumiini- tai guanidiniumsuolat, jolloin myös tässä emäksiä käytetään suolanvalmistuksessa ekvimolaarisessa tai siitä poikkeavassa määräsuhteessa.

Korostettavia kaavan I mukaisia yhdisteitä ovat sellaiset, joissa

R1 on C_{1-4}-alkoksi, C_{3-5}-sykloalkoksi, C_{3-5}-sykloalkyylimetoksi tai täysin tai osaksi fluorilla substituoitu C_{1-4}-alkoksi,

R2 on C_{1-4}-alkyyli ja

R3 on vety tai C_{1-4}-alkyyli,

tai

R2 ja R3 yhdessä ja ottaen mukaan molemmat hiiliatomit, joihin ne ovat liittyneet, ovat syklopentaani-, sykloheksaani-, tetrahydrofuraani- tai tetrahydropyraanirengas,

R4 on fenyyli, pyridyyli, R41:llä, R42:lla ja R43:lla substituoitu fenyyli tai R44:llä, R45:llä, R46:lla ja R47:llä substituoitu pyridyyli, jolloin

R41 on halogeeni, syaani, karboksyyli, C_{1-4}-alkyyli, C_{1-4}-alkoksi tai C_{1-4}-alkoksikarbonyyli,

R42 on vety, halogeeni, C_{1-4}-alkyyli tai C_{1-4}-alkoksi,

R43 on vety, halogeeni, C_{1-4}-alkyyli tai C_{1-4}-alkoksi,

R44 on halogeeni tai C_{1-4}-alkyyli,

R45 on vety tai halogeeni,

R46 on vety tai halogeeni ja

R47 on vety tai halogeeni,

näiden yhdisteiden suolat samoin kuin pyridiinien N-oksidit ja niiden suolat.

Erityisen korostettavia kaavan I mukaisia yhdisteitä ovat sellaiset, joissa

R1 on C_{1-4}-alkoksi, C_{3-5}-sykloalkoksi, C_{3-5}-sykloalkyylimetoksi tai täysin tai osaksi fluorilla substituoitu C_{1-4}-alkoksi,

R2 on C_{1-4}-alkyyli ja

R3 on vety tai C_{1-4}-alkyyli,

tai

R2 ja R3 yhdessä ja ottaen mukaan molemmat hiiliatomit, joi-

hin ne ovat liittyneet, ovat syklopentaani-, sykloheksaani-, tetrahydrofuraani- tai tetrahydropyraanirengas,

R4 on 2-bromifenyyli, 2,6-dikloori-4-etoksikarbonyyli-fenyyli, 2,6-dimetoksifenyyli, 4-syaani-2-fluorifenyyli, 2,4,6-trifluorifenyyli, 2-kloori-6-metyylifenyyli, 2,6-dimetyylifenyyli, 2-kloori-6-fluorifenyyli, 2,6-difluorifenyyli, 2,6-dikloorifenyyli, 3,5-diklooripyrid-4-yyli, 3-metyylipyrid-2-yyli, 2-klooripyrid-3-yyli, 3,5-dibromipyrid-2-yyli, 3,5-difluoripyrid-4-yyli, 2-kloorifenyyli, 2,3,5,6-tetrafluoripyrid-4-yyli, 3-kloori-2,5,6-trifluoripyrid-4-yyli, 3,5-dikloori-2,6-difluoripyrid-4-yyli tai 2,6-diklooripyrid-3-yyli,

näiden yhdisteiden suolat samoin kuin pyridiinien N-oksidit ja niiden suolat.

Edullisia kaavan I mukaisia yhdisteitä ovat sellaiset, joissa

R1 on metoksi, etoksi, syklopropyylimetoksi, difluorimetoksi, trifluorimetoksi tai 2,2,2-trifluorietoksi,

R2 on metyyli tai etyyli ja

R3 on vety tai metyyli,

tai

R2 ja R3 yhdessä ja ottaen mukaan molemmat hiiliatomit, joihin ne ovat liittyneet, ovat syklopentaani-, sykloheksaani-, tetrahydrofuraani- tai tetrahydropyraanirengas,

R4 on 2-bromifenyyli, 2,6-dikloori-4-etoksikarbonyyli-fenyyli, 2,6-dimetoksifenyyli, 4-syaani-2-fluorifenyyli, 2,4,6-trifluorifenyyli, 2-kloori-6-metyylifenyyli, 2,6-dimetyylifenyyli, 2-kloori-6-fluorifenyyli, 2,6-difluorifenyyli, 2,6-dikloorifenyyli, 3,5-diklooripyrid-4-yyli, 3-metyylipyrid-2-yyli, 2-klooripyrid-3-yyli, 3,5-dibromipyrid-2-yyli, 3,5-difluoripyrid-4-yyli, 2-kloorifenyyli, 2,3,5,6-tetrafluoripyrid-4-yyli, 3-kloori-2,5,6-trifluoripyrid-

4-yyli, 3,5-dikloori-2,6-difluoripyrid-4-yyli tai 2,6-diklooripyrid-3-yyli,

näiden yhdisteiden suolat samoin kuin pyridiinien N-oksidit ja niiden suolat.

Erityisen edullisia kaavan I mukaisia yhdisteitä ovat sellaiset, joissa

R1 on metoksi, etoksi, syklopropyylimetoksi, difluorimetoksi, trifluorimetoksi tai 2,2,2-trifluorietoksi,

R2 on metyyli tai etyyli ja

R3 on vety tai metyyli,

tai

R2 ja R3 yhdessä ja ottaen mukaan molemmat hiiliatomit, joihin ne ovat liittyneet, ovat syklopentaani-, sykloheksaani-, tetrahydrofuraani- tai tetrahydropyraanirengas,

R4 on 3,5-diklooripyrid-4-yyli, 2,6-dikloorifenyyli tai 2,6-difluorifenyyli,

näiden yhdisteiden suolat samoin kuin N-oksidit ja niiden suolat.

Esimerkinomaisia keksinnön mukaisia yhdisteitä esitetään seuraavissa taulukoissa:

Taulukko 1

Kaavan I mukaiset yhdisteet (katso oheista kaavasivua I), joissa R4 = 3,5-diklooripyrid-4-yyli ja joilla on seuraavat muut substituenttien merkitykset:

R1	R2	R3
OCH_3	CH_3	H
OC_2H_5	CH_3	H
OCH_2C3H5	CH_3	H
OCF_2H	CH_3	H
OCF_3	CH_3	H

Jatkoa taulukko 1

R1	R2	R3
OCH_2CF_3	CH_3	H
OCH_3	C_2H_5	CH_3
OC_2H_5	C_2H_5	CH_3
$OCH_2C_3H_5$	C_2H_5	CH_3
OCF_2H	C_2H_5	CH_3
OCF_3	C_2H_5	CH_3
OCH_2CF_3	C_2H_5	CH_3
OCH_3	$CH_2CH_2CH_2$	
OC_2H_5	$CH_2CH_2CH_2$	
$OCH_2C_3H_5$	$CH_2CH_2CH_2$	
OCF_2H	$CH_2CH_2CH_2$	
OCF_3	$CH_2CH_2CH_2$	
OCH_2CF_3	$CH_2CH_2CH_2$	
OCH_3	$CH_2CH_2CH_2CH_2$	
OC_2H_5	$CH_2CH_2CH_2CH_2$	
$OCH_2C_3H_5$	$CH_2CH_2CH_2CH_2$	
OCF_2H	$CH_2CH_2CH_2CH_2$	
OCF_3	$CH_2CH_2CH_2CH_2$	
OCH_2CF_3	$CH_2CH_2CH_2CH_2$	
OCH_3	CH_2-O-CH_2	
OC_2H_5	CH_2-O-CH_2	
$OCH_2C_3H_5$	CH_2-O-CH_2	
OCF_2H	CH_2-O-CH_2	
OCF_3	CH_2-O-CH_2	
OCH_2CF_3	CH_2-O-CH_2	
OCH_3	CH_2CH_2-O	
OC_2H_5	CH_2CH_2-O	
$OCH_2C_3H_5$	CH_2CH_2-O	
OCF_2H	CH_2CH_2-O	
OCF_3	CH_2CH_2-O	
OCH_2CF_3	CH_2CH_2-O	
OCH_3	$CH_2CH_2-O-CH_2$	
OC_2H_5	$CH_2CH_2-O-CH_2$	
$OCH_2C_3H_5$	$CH_2CH_2-O-CH_2$	

Jatkoa taulukko 1

R1	R2	R3
OCF_2H	CH_2CH_2-O-CH_2	
OCF_3	CH_2CH_2-O-CH_2	
OCH_2CF_3	CH_2CH_2-O-CH_2	

Taulukko 2

Kaavan I mukaiset yhdisteet (katso oheista kaavasivua I), joissa R4 = 2,6-dikloorifenyyli ja joilla on seuraavat muut substituenttien merkitykset:

R1	R2	R3
OCH_3	CH_3	H
OC_2H_5	CH_3	H
$OCH_2C_3H_5$	CH_3	H
OCF_2H	CH_3	H
OCF_3	CH_3	H
OCH_2CF_3	CH_3	H
OCH_3	C_2H_5	CH_3
OC_2H_5	C_2H_5	CH_3
$OCH_2C_3H_5$	C_2H_5	CH_3
OCF_2H	C_2H_5	CH_3
OCF_3	C_2H_5	CH_3
OCH_2CF_3	C_2H_5	CH_3
OCH_3	$CH_2CH_2CH_2$	
OC_2H_5	$CH_2CH_2CH_2$	
$OCH_2C_3H_5$	$CH_2CH_2CH_2$	
OCF_2H	$CH_2CH_2CH_2$	
OCF_3	$CH_2CH_2CH_2$	
OCH_2CF_3	$CH_2CH_2CH_2$	
OCH_3	$CH_2CH_2CH_2CH_2$	
OC_2H_5	$CH_2CH_2CH_2CH_2$	
$OCH_2C_3H_5$	$CH_2CH_2CH_2CH_2$	
OCF_2H	$CH_2CH_2CH_2CH_2$	

Jatkoa taulukko 2

R1	R2	R3
OCF_3	$CH_2CH_2CH_2CH_2$	
OCH_2CF_3	$CH_2CH_2CH_2CH_2$	
OCH_3	CH_2-O-CH_2	
OC_2H_5	CH_2-O-CH_2	
$OCH_2C_3H_5$	CH_2-O-CH_2	
OCF_2H	CH_2-O-CH_2	
OCF_3	CH_2-O-CH_2	
OCH_2CF_3	CH_2-O-CH_2	
OCH_3	CH_2CH_2-O	
OC_2H_5	CH_2CH_2-O	
$OCH_2C_3H_5$	CH_2CH_2-O	
OCF_2H	CH_2CH_2-O	
OCF_3	CH_2CH_2-O	
OCH_2CF_3	CH_2CH_2-O	
OCH_3	CH_2CH_2-O-CH_2	
OC_2H_5	CH_2CH_2-O-CH_2	
$OCH_2C_3H_5$	CH_2CH_2-O-CH_2	
OCF_2H	CH_2CH_2-O-CH_2	
OCF_3	CH_2CH_2-O-CH_2	
OCH_2CF_3	CH_2CH_2-O-CH_2	

Taulukko 3

Kaavan I mukaiset yhdisteet (katso oheista kaavasivua I), joissa R4 = 2,6-difluorifenyyli ja joilla on seuraavat muut substituenttien merkitykset:

R1	R2	R3
OCH_3	CH_3	H
OC_2H_5	CH_3	H
$OCH_2C_3H_5$	CH_3	H
OCF_2H	CH_3	H
OCF_3	CH_3	H

Jatkoa taulukko 3

R1	R2	R3
OCH_2CF_3	CH_3	H
OCH_3	C_2H_5	CH_3
OC_2H_5	C_2H_5	CH_3
$OCH_2C_3H_5$	C_2H_5	CH_3
OCF_2H	C_2H_5	CH_3
OCF_3	C_2H_5	CH_3
OCH_2CF_3	C_2H_5	CH_3
OCH_3	$CH_2CH_2CH_2$	
OC_2H_5	$CH_2CH_2CH_2$	
$OCH_2C_3H_5$	$CH_2CH_2CH_2$	
OCF_2H	$CH_2CH_2CH_2$	
OCF_3	$CH_2CH_2CH_2$	
OCH_2CF_3	$CH_2CH_2CH_2$	
OCH_3	$CH_2CH_2CH_2CH_2$	
OC_2H_5	$CH_2CH_2CH_2CH_2$	
$OCH_2C_3H_5$	$CH_2CH_2CH_2CH_2$	
OCF_2H	$CH_2CH_2CH_2CH_2$	
OCF_3	$CH_2CH_2CH_2CH_2$	
OCH_2CF_3	$CH_2CH_2CH_2CH_2$	
OCH_3	CH_2-O-CH_2	
OC_2H_5	CH_2-O-CH_2	
$OCH_2C_3H_5$	CH_2-O-CH_2	
OCF_2H	CH_2-O-CH_2	
OCF_3	CH_2-O-CH_2	
OCH_2CF_3	CH_2-O-CH_2	
OCH_3	CH_2CH_2-O	
OC_2H_5	CH_2CH_2-O	
$OCH_2C_3H_5$	CH_2CH_2-O	
OCF_2H	CH_2CH_2-O	
OCF_3	CH_2CH_2-O	
OCH_2CF_3	CH_2CH_2-O	
OCH_3	$CH_2CH_2-O-CH_2$	
OC_2H_5	$CH_2CH_2-O-CH_2$	
$OCH_2C_3H_5$	$CH_2CH_2-O-CH_2$	

Jatkoa taulukko 3

R1	R2	R3
OCF_2H	CH_2CH_2-O-CH_2	
OCF_3	CH_2CH_2-O-CH_2	
OCH_2CF_3	CH_2CH_2-O-CH_2	

Taulukko 4

Kaavan I mukaiset yhdisteet (katso oheista kaavasivua I), joissa R4 = 2-klooripyrid-3-yyli ja joilla on seuraavat muut substituenttien merkitykset:

R1	R2	R3
OCH_3	CH_3	H
OC_2H_5	CH_3	H
$OCH_2C_3H_5$	CH_3	H
OCF_2H	CH_3	H
OCF_3	CH_3	H
OCH_2CF_3	CH_3	H
OCH_3	C_2H_5	CH_3
OC_2H_5	C_2H_5	CH_3
$OCH_2C_3H_5$	C_2H_5	CH_3
OCF_2H	C_2H_5	CH_3
OCF_3	C_2H_5	CH_3
OCH_2CF_3	C_2H_5	CH_3
OCH_3	$CH_2CH_2CH_2$	
OC_2H_5	$CH_2CH_2CH_2$	
$OCH_2C_3H_5$	$CH_2CH_2CH_2$	
OCF_2H	$CH_2CH_2CH_2$	
OCF_3	$CH_2CH_2CH_2$	
OCH_2CF_3	$CH_2CH_2CH_2$	
OCH_3	$CH_2CH_2CH_2CH_2$	
OC_2H_5	$CH_2CH_2CH_2CH_2$	
$OCH_2C_3H_5$	$CH_2CH_2CH_2CH_2$	
OCF_2H	$CH_2CH_2CH_2CH_2$	
OCF_3	$CH_2CH_2CH_2CH_2$	

Jatkoa taulukko 4

R1	R2	R3
OCH_2CF_3	$CH_2CH_2CH_2CH_2$	
OCH_3	CH_2-O-CH_2	
OC_2H_5	CH_2-O-CH_2	
$OCH_2C_3H_5$	CH_2-O-CH_2	
OCF_2H	CH_2-O-CH_2	
OCF_3	CH_2-O-CH_2	
OCH_2CF_3	CH_2-O-CH_2	
OCH_3	CH_2CH_2-O	
OC_2H_5	CH_2CH_2-O	
$OCH_2C_3H_5$	CH_2CH_2-O	
OCF_2H	CH_2CH_2-O	
OCF_3	CH_2CH_2-O	
OCH_2CF_3	CH_2CH_2-O	
OCH_3	CH_2CH_2-O-CH_2	
OC_2H_5	CH_2CH_2-O-CH_2	
$OCH_2C_3H_5$	CH_2CH_2-O-CH_2	
OCF_2H	CH_2CH_2-O-CH_2	
OCF_3	CH_2CH_2-O-CH_2	
OCH_2CF_3	CH_2CH_2-O-CH_2	

Taulukko 5

Kaavan I mukaiset yhdisteet (katso oheista kaavasivua I), joissa R4 = 2-kloori-6-metyylifenyyli ja joilla on seuraavat muut substituenttien merkitykset:

R1	R2	R3
OCH_3	CH_3	H
OC_2H_5	CH_3	H
$OCH_2C_3H_5$	CH_3	H
OCF_2H	CH_3	H
OCF_3	CH_3	H
OCH_2CF_3	CH_3	H
OCH_3	C_2H_5	CH_3
OC_2H_5	C_2H_5	CH_3

Jatkoa taulukko 5

R1	R2	R3
$OCH_2C_3H_5$	C_2H_5	CH_3
OCF_2H	C_2H_5	CH_3
OCF_3	C_2H_5	CH_3
OCH_2CF_3	C_2H_5	CH_3
OCH_3	$CH_2CH_2CH_2$	
OC_2H_5	$CH_2CH_3CH_2$	
$OCH_2C_3H_5$	$CH_2CH_2CH_2$	
OCF_2H	$CH_2CH_2CH_2$	
OCF_3	$CH_2CH_2CH_2$	
OCH_2CF_3	$CH_2CH_2CH_2$	
OCH_3	$CH_2CH_2CH_2CH_2$	
OC_2H_5	$CH_2CH_2CH_2CH_2$	
$OCH_2C_3H_5$	$CH_2CH_2CH_2CH_2$	
OCF_2H	$CH_2CH_2CH_2CH_2$	
OCF_3	$CH_2CH_2CH_2CH_2$	
OCH_2CF_3	$CH_2CH_2CH_2CH_2$	
OCH_3	CH_2-O-CH_2	
OC_2H_5	CH_2-O-CH_2	
$OCH_2C_3H_5$	CH_2-O-CH_2	
OCF_2H	CH_2-O-CH_2	
OCF_3	CH_2-O-CH_2	
OCH_2CF_3	CH_2-O-CH_2	
OCH_3	CH_2CH_2-O	
OC_2H_5	CH_2CH_2-O	
$OCH_2C_3H_5$	CH_2CH_2-O	
OCF_2H	CH_2CH_2-O	
OCF_3	CH_2CH_2-O	
OCH_2CF_3	CH_2CH_2-O	
OCH_3	$CH_2CH_2-O-CH_2$	
OC_2H_5	$CH_2CH_2-O-CH_2$	
$OCH_2C_3H_5$	$CH_2CH_2-O-CH_2$	
OCF_2H	$CH_2CH_2-O-CH_2$	
OCF_3	$CH_2CH_2-O-CH_2$	
OCH_2CF_3	$CH_2CH_2-O-CH_2$	

Taulukko 6

Kaavan I mukaiset yhdisteet (katso oheista kaavasivua I), joissa R4 = 2-kloori-6-fluorifenyyli, ja joilla on seuraavat muut substituenttien merkitykset:

R1	R2	R3
OCH_3	CH_3	H
OC_2H_5	CH_3	H
$OCH_2C_3H_5$	CH_3	H
OCF_2H	CH_3	H
OCF_3	CH_3	H
OCH_2CF_3	CH_3	H
OCH_3	C_2H_5	CH_3
OC_2H_5	C_2H_5	CH_3
$OCH_2C_3H_5$	C_2H_5	CH_3
OCF_2H	C_2H_5	CH_3
OCF_3	C_2H_5	CH_3
OCH_2CF_3	C_2H_5	CH_3
OCH_3	$CH_2CH_2CH_2$	
OC_2H_5	$CH_2CH_2CH_2$	
$OCH_2C_3H_5$	$CH_2CH_2CH_2$	
OCF_2H	$CH_2CH_2CH_2$	
OCF_3	$CH_2CH_2CH_2$	
OCH_2CF_3	$CH_2CH_2CH_2$	
OCH_3	$CH_2CH_2CH_2CH_2$	
OC_2H_5	$CH_2CH_2CH_2CH_2$	
$OCH_2C_3H_5$	$CH_2CH_2CH_2CH_2$	
OCF_2H	$CH_2CH_2CH_2CH_2$	
OCF_3	$CH_2CH_2CH_2CH_2$	
OCH_2CF_3	$CH_2CH_2CH_2CH_2$	
OCH_3	CH_2-O-CH_2	
OC_2H_5	CH_2-O-CH_2	
$OCH_2C_3H_5$	CH_2-O-CH_2	
OCF_2H	CH_2-O-CH_2	
OCF_3	CH_2-O-CH_2	
OCH_2CF_3	CH_2-O-CH_2	

Jatkoa taulukko 6

R1	R2	R3
OCH_3	CH_2CH_2-O	
OC_2H_5	CH_2CH_2-O	
$OCH_2C_3H_5$	CH_2CH_2-O	
OCF_2H	CH_2CH_2-O	
OCF_3	CH_2CH_2-O	
OCH_2CF_3	CH_2CH_2-O	
OCH_3	CH_2CH_2-O-CH_2	
OC_2H_5	CH_2CH_2-O-CH_2	
$OCH_2C_3H_5$	CH_2CH_2-O-CH_2	
OCF_2H	CH_2CH_2-O-CH_2	
OCF_3	CH_2CH_2-O-CH_2	
OCH_2CF_3	CH_2CH_2-O-CH_2	

Taulukko 7

Kaavan I mukaiset yhdisteet (katso oheista kaavasivua I), joissa R4 = 3,5-difluoripyrid-4-yyli ja joilla on seuraavat muut substituenttien merkitykset:

R1	R2	R3
OCH_3	CH_3	H
OC_2H_5	CH_3	H
$OCH_2C_3H_5$	CH_3	H
OCF_2H	CH_3	H
OCF_3	CH_3	H
OCH_2CF_3	CH_3	H
OCH_3	C_2H_5	CH_3
OC_2H_5	C_2H_5	CH_3
$OCH_2C_3H_5$	C_2H_5	CH_3
OCF_2H	C_2H_5	CH_3
OCF_3	C_2H_5	CH_3
OCH_2CF_3	C_2H_5	CH_3
OCH_3	$CH_2CH_2CH_2$	
OC_2H_5	$CH_2CH_2CH_2$	

Jatkoa taulukko 7

R1	R2	R3
	$OCH_2C_3H_5$	$CH_2CH_2CH_2$
	OCF_2H	$CH_2CH_2CH_2$
	OCF_3	$CH_2CH_2CH_2$
	OCH_2CF_3	$CH_2CH_2CH_2$
	OCH_3	$CH_2CH_2CH_2CH_2$
	OC_2H_5	$CH_2CH_2CH_2CH_2$
	$OCH_2C_3H_5$	$CH_2CH_2CH_2CH_2$
	OCF_2H	$CH_2CH_2CH_2CH_2$
	OCF_3	$CH_2CH_2CH_2CH_2$
	OCH_2CF_3	$CH_2CH_2CH_2CH_2$
	OCH_3	CH_2-O-CH_2
	OC_2H_5	CH_2-O-CH_2
	$OCH_2C_3H_5$	CH_2-O-CH_2
	OCF_2H	CH_2-O-CH_2
	OCF_3	CH_2-O-CH_2
	OCH_2CF_3	CH_2-O-CH_2
	OCH_3	CH_2CH_2-O
	OC_2H_5	CH_2CH_2-O
	$OCH_2C_3H_5$	CH_2CH_2-O
	OCF_2H	CH_2CH_2-O
	OCF_3	CH_2CH_2-O
	OCH_2CF_3	CH_2CH_2-O
	OCH_3	$CH_2CH_2-O-CH_2$
	OC_2H_5	$CH_2CH_2-O-CH_2$
	$OCH_2C_3H_5$	$CH_2CH_2-O-CH_2$
	OCF_2H	$CH_2CH_2-O-CH_2$
	OCF_3	$CH_2CH_2-O-CH_2$
	OCH_2CF_3	$CH_2CH_2-O-CH_2$

Taulukko 8

Kaavan I mukaiset yhdisteet (katso oheista kaavasivua I), joissa R4 = 2-kloori-fenyyli ja joilla on seuraavat muut substituenttien merkitykset:

R1	R2	R3
OCH_3	CH_3	H
OC_2H_5	CH_3	H
$OCH_2C_3H_5$	CH_3	H
OCF_2H	CH_3	H
OCF_3	CH_3	H
OCH_2CF_3	CH_3	H
OCH_3	C_2H_5	CH_3
OC_2H_5	C_2H_5	CH_3
$OCH_2C_3H_5$	C_2H_5	CH_3
OCF_2H	C_2H_5	CH_3
OCF_3	C_2H_5	CH_3
OCH_2CF_3	C_2H_5	CH_3
OCH_3	$CH_2CH_2CH_2$	
OCF_3	$CH_2CH_2CH_2$	
OCH_2CF_3	$CH_2CH_2CH_2$	
OCH_3	$CH_2CH_2CH_2CH_2$	
OC_2H_5	$CH_2CH_2CH_2CH_2$	
$OCH_2C_3H_5$	$CH_2CH_2CH_2CH_2$	
OCF_2H	$CH_2CH_2CH_2CH_2$	
OC_2H_5	$CH_2CH_2CH_2$	
$OCH_2C_3H_5$	$CH_2CH_2CH_2$	
OCF_2H	$CH_2CH_2CH_2$	
OCF_3	$CH_2CH_2CH_2CH_2$	
OCH_2CF_3	$CH_2CH_2CH_2CH_2$	
OCH_3	CH_2-O-CH_2	
OC_2H_5	CH_2-O-CH_2	
$OCH_2C_3H_5$	CH_2-O-CH_2	
OCF_2H	CH_2-O-CH_2	
OCF_3	CH_2-O-CH_2	
OCH_2CF_3	CH_2-O-CH_2	
OCH_3	CH_2CH_2-O	
OC_2H_5	CH_2CH_2-O	
$OCH_2C_3H_5$	CH_2CH_2-O	
OCF_2H	CH_2CH_2-O	
OCF_3	CH_2CH_2-O	

Jatkoa taulukko 8

R1	R2	R3
OCH_2CF_3		CH_2CH_2-O
OCH_3		CH_2CH_2-O-CH_2
OC_2H_5		CH_2CH_2-O-CH_2
$OCH_2C_3H_5$		CH_2CH_2-O-CH_2
OCF_2H		CH_2CH_2-O-CH_2
OCF_3		CH_2CH_2-O-CH_2
OCH_2CF_3		CH_2CH_2-O-CH_2

samoin kuin taulukoissa mainittujen yhdisteiden suolat.

Kaavan I mukaisten yhdisteiden kohdalla ovat kyseessä - mikäli substituutiot -R2 ja -CH_2R3 eivät ole identtisiä - kiraaliset yhdisteet. Tämän vuoksi keksintö käsittää sekä puhtaat enantiomeerit että niiden seokset jokaisessa seossuhteessa, mukaan lukien niiden rasemaatit.

Keksinnön edelleen eräänä kohteena on menetelmä kaavan I mukaisten yhdisteiden ja niiden suolojen, samoin kuin pyridiinien N-oksidien ja niiden suolojen valmistamiseksi. Menetelmälle on tunnusomaista, että kaavan II mukaisia yhdisteitä (katso oheista kaavasivua I), joissa R1, R2 ja R3 ovat edellä esitetyt ja X on sopiva poistuva ryhmä, saatetaan reagoimaan amiinien R4-NH_2 kanssa, ja että saadut kaavan I mukaiset yhdisteet muutetaan toivottaessa seuraavaksi suoloikseen ja/tai saadut pyridiinit muutetaan N-oksideiksi ja toivottaessa seuraavaksi suoloiksi, tai että saadut kaavan I mukaisten yhdisteiden suolat muutetaan toivottaessa seuraavaksi vapaiksi yhdisteiksi.

Ammattimies tietää ammattimietämyksensä perusteella, mitkä poistuvat ryhmät X ovat sopivia. Lähdetään esimerkiksi sopivista kaavan II mukaisista happohalogenideista (X = Cl tai Br). Muuten reaktio tapahtuu esimerkiksi seuraavissa esimerkeissä kuvatulla tavalla, tai ammattimiehen sinänsä luotta-

malla tavalla (esimerkiksi kansainvälisessä PCT-patenttihakemuksessa WO 92/12961 kuvatulla tavalla).

N-hapetus tapahtuu samoin ammattimiehen luottamalla tavalla, esimerkiksi m-klooriperoksibentsoehapon avulla dikloorimetaanissa huoneenlämpötilassa. Ammattimies tietää ammattitietämyksensä perusteella, mitä reaktio-olosuhteita menetelmän suorittamiseksi yksityiskohdittain vaaditaan.

Keksinnön mukaisten aineiden eristys ja puhdistus tapahtuu sinänsä tunnetulla tavalla esimerkiksi siten, että liuotin tislataan pois tyhjössä, ja saatu jäännös uudelleenkiteytetään sopivasta liuottimesta tai alistetaan yhdelle tavallisista puhdistusmenetelmistä, kuten esimerkiksi pylväskromatografialle sopivalla kantajalla.

Suoloja saadaan liuottamalla vapaan yhdisteen sopivaan liuottimeen, esimerkiksi kloorattuun hiilivetyyn, kuten metyleenikloridiin tai kloroformiin, tai pienimolekyyliseen alifaattiseen alkoholiin (etanoli, isopropanoli), joka, sisältää toivottua happoa tai emästä, tai johon toivottua happoa tai emästä lisätään seuraavaksi. Suolat otetaan talteen suodattamalla, saostamalla, ulossaostamalla muodostuvan suolan epäliuottimella, tai haihduttamalla liuottimen. Säätämällä saadut suolat alkaliseen pH-arvoon tai happamaan pH-arvoon ne voidaan muuttaa vapaiksi yhdisteiksi, jotka puolestaan voidaan muuttaa suoloiksi. Tällä tavalla voidaan farmakologisesti ei-hyväksyttäviä suoloja muuttaa farmakologisesti hyväksyttäviksi suoloiksi.

Kaavan II mukaiset yhdisteet voidaan valmistaa oheisessa kaavalehdessä II esitetyn yleisen reaktiokaavion mukaisesti. Kaavan II mukaisten yhdisteiden valmistus kuvataan esimerkinomaisesti seuraavissa esimerkeissä kohdassa "lähtöaineyhdisteet". Kaavan II mukaisten muiden yhdisteiden valmistus voi tapahtua analogisella tavalla.

Amiinit R4-NH_2 ovat tunnettuja, tai ne voidaan valmistaa tunnetulla tavalla.

Seuraavat esimerkit kuvaavat keksintöä lähemmin, sitä rajoittamatta.

Lyhenne RT tarkoittaa huoneenlämpötilaa, h tarkoittaa tuntia, min minuuttia, sp. sulamispistettä.

Esimerkit

Lopputuotteet

1. 2,3-dihydro-2,2-dimetyyli-7-metoksibentsofuraani-4-karboksyylihappo-N-3,5-dikloori-4-pyridyyli-amidi

0,22 g natriumhydridiä (80-% parafiinissa) suspendoidaan 20 ml:aan vedetöntä THF:ää, ja sitten lisätään tipoittain sekoittaen liuos, jossa on 0,5 g 4-amino-3,5-diklooripyridiiniä 5 ml:ssa absoluuttista THF:ää. Sekoitetaan 30 min, ja sitten lisätään tipoittain liuos, jossa on 2,3-dihydro-2,2-dimetyyli-7-metoksi-bentsofuraani-4-karboksyylihappokloridia (valmistettu 0,8 g:sta 2,3-dihydro-2,2-dimetyyli-7-metoksibentsofuraani-4-karboksyylihappoa, katso esimerkkiä A1) 10 ml:ssa absoluuttista THF:ää. 10 min kuluttua kaadetaan veteen, säädetään 2 N HCl:llä happamaan pH-arvoon 4, uutetaan 3 x etyyliasetaatilla, yhdistetyt uutteet kuivataan natriumsulfaatilla, ja suodatetaan. Kiertohaihduttimella sekoittamisen jälkeen jäljelle jäävä öljymäinen jäännös kromatografoidaan silikageelipylväällä dikloorimetaani/metanolilla (98:2). Kromatografisesti puhtaat fraktiot yhdistetään, konsentroidaan, ja kiteytetään dietyylieetterillä, jolloin saadaan 0,7 g otsikkoyhdistettä, sp. 140 - 142 °C.

2. 2,3-dihydro-7-metoksibentsofuraani-2-spiro-1'-syklopentaani-4-karboksyylihappo-N-3,5-dikloori-4-pyridyyli-amidi

Analogisesti esimerkille 1 saadaan 0,55 g:sta natriumhydridiä (80-% parafiinissa) 50 ml:ssa absoluuttista THF:ää, 1,5 g:sta 4-amino-3,5-diklooripyridiiniä 20 ml:ssa absoluuttista THF ja 2,5 g:sta 2,3-dihydro-7-metoksibentsofuraani-2-spiro-

1'-syklopentaani-4-karboksyylihappokloridia 1,4 g otsikkoyhdistettä, sp. 168 - 170 °C (dietyylieetteristä).

3. 7-difluorimetoksi-2,3-dihydrobentsofuraani-2-spiro-1'-syklopentaani-4-karboksyylihappo-N-3,5-dikloori-4-pyridyyliamidi

Analogisesti esimerkille 1 saadaan 0,15 g:sta natriumhydridiä (80-% parafiinissa) 20 ml:ssa absoluuttista THF:ää, 0,41 g:sta 4-amino-3,5-diklooripyridiiniä 10 ml:ssa absoluuttista THF:ää ja liuoksesta, jossa on 7-difluorimetoksi-2,3-dihydrobentsofuraani-2-spiro-1'-syklopentaani-4-karboksyylihappo-kloridia (valmistettu 0,7 g:sta 7-difluorimetoksi-2,3-dihydrobentsofuraani-2-spiro-1'-syklopentaani-4-karboksyylihappoa, katso esimerkkiä C1) 10 ml:ssa absoluuttista THF:ää kromatografoinnin jälkeen (silikageeli, eluentti: etyyliasetaatti/petrolieetteri 4:6) 0,15 g otsikkoyhdistettä, sp. 152 - 153 °C (di-isopropyylieetteristä).

4. 2,3-dihydro-7-metoksibentsofuraani-2-spiro-1'-sykloheksaani-4-karboksyylihappo-N-3,5-dikloori-4-pyridyyliamidi

Analogisesti esimerkille 1 saadaan 0,46 g:sta natriumhydridiä (80-% parafiinissa) 20 ml:ssa absoluuttista THF:ää, 1,24 g:sta 4-amino-3,5-diklooripyridiiniä 20 ml:ssa absoluuttista THF:ää ja liuoksesta, jossa on 2,3-dihydro-7-metoksi-bentsofuraani-2-spiro-1'-sykloheksaani-4-karboksyylihappokloridia (valmistettu 2 g:sta 2,3-dihydro-7-metoksibentsofuraani-2-spiro-1'-sykloheksaani-4-karboksyylihappoa, katso esimerkkiä D1) 20 ml:ssa absoluuttista THF:ää 2,9 g otsikkoyhdistettä, sp.: 169 - 170 °C.

5. 2,3-dihydro-7-metoksibentsofuraani-2-spiro-1'-(4'-oksasykloheksaani)-4-karboksyylihappo-N-3,5-dikloori-4-pyridyyliamidi

Analogisesti esimerkille 1 saadaan 0,22 g:sta natriumhydridiä 40 ml:ssa absoluuttista THF:ää, 0,62 g:sta 4-amino-3,5-diklooripyridiiniä 20 ml:ssa absoluuttista THF:ää ja liuoksesta, jossa on 2,3-dihydro-7-metoksibentsofuraani-2-spiro-

1'-(4'-oksasykloheksaani)-4-karboksyylihappokloridia (valmistettu 1 g:sta 2,3-dihydro-7-metoksibentsofuraani-2-spiro-1'-(4'-oksasykloheksaani)-4-karboksyylihappoa, katso esimerkkiä E1) 10 ml:ssa absoluuttista THF:ää 0,3 g otsikkoyhdistettä, sp.: 208 - 210 °C.

6. 2,2-dietyyli-2,3-dihydro-7-metoksibentsofuraani-4-karboksyylihappo-N-3,5-dikloori-4-pyridyyli-amidi
Analogisesti esimerkille 1 saadaan 0,3 g:sta natriumhydridiä (80-% parafiinissa) 20 ml:ssa absoluuttista THF:ää, 0,8 g:sta 4-amino-3,5-diklooripyridiiniä 10 ml:ssa absoluuttista THF:ää ja liuoksesta, jossa on 2,2-dietyyli-2,3-dihydro-7-metoksibentsofuraanikarboksyylihappokloridia (valmistettu 1,2 g:sta 2,2-dietyyli-2,3-dihydro-7-metoksibentsofuraani-4-karboksyylihappoa, katso esimerkkiä F1) 20 ml:ssa THF:ää kromatografoinnin jälkeen (silikageeli, dikloorimetaani:metanoli 98:2) 0,9 g otsikkoyhdistettä, sp.: 171 - 172 °C.

7. 2,3-dihydro-7-metoksibentsofuraani-2-spiro-1'-syklopentaani-4-karboksyylihappo-2,6-dikloorianilidi
Liuos, jossa on 0,65 g 2,6-dikloorianiliinia ja 0,7 ml trietyyliamiinia 20 ml:ssa dioksaania, lämmitetään 40 - 50 °C:seen, ja lisätään sitten tipoittan liuos, jossa on 2,3-dihydro-7-metoksibentsofuraani-2-spiro-1'-syklopentaani-4-karboksyylihappokloridia (valmistettu 1 g:sta 2,3-dihydro-7-metoksibentsofuraani-2-spiro-1'-syklopentaani-4-karboksyylihappoa, katso esimerkkiä A1) 10 ml:ssa dioksaania. Sekoitetaan 1 tunti 50 °C:ssa, sitten kaadetaan veteen, ja uutetaan etyyliasetaatilla. Orgaaninen uute kuivataan natriumsulfaatilla, konsentroidaan, ja jäännös kromatografoidaan silikageelipylväällä etyyliasetaatti/petrolieetterillä 4:6. Kromatografisesti puhtaat fraktiot yhdistetään, konsentroidaan ja kiteytetään di-isopropyylieetterillä, jolloin saadaan 0,2 g otsikkoyhdistettä, sp.: 172 - 174 °C.

8. 2,3-dihydro-7-metoksibentsofuraani-2-spiro-1'-syklopentaani-4-karboksyylihappo-2,6-difluorianilidi

Analogisesti esimerkille 7 saadaan 0,65 ml:sta 2,6-difluorianiliinia, 0,9 ml:sta trietyyliamiinia ja 2,3-dihydro-7-metoksibentsofuraani-2-spiro-1'-syklopentaani-4-karboksyylihappokloridista (valmistettu 1,5 g:sta karboksyylihappoa, katso esimerkkiä A1) 1,2 g otsikkoyhdistettä, sp.: 142 - 45 °C (di-isopropyylieetteristä).

lähtöaineyhdisteet

A1: 2,3-dihydro-2,2-dimetyyli-7-metoksibentsofuraani-4-karboksyylihappokloridi

0,8 g 2,3-dihydro-2,2-dimetyyli-7-metoksibentsofuraani-4-karboksyylihappoa kuumennetaan 1 tunnin ajan palautusjäähdyttimellä saeoksessa, jossa on 50 ml absoluuttista tolueenia ja 3 ml tionyylikloridia. Liuotin tislataan pois kiertohaihduttimella, ja sitten lisätään vielä 2 x tolueenia (noin 30 ml), ja konsentroidaan jälleen. Jäännös kuivataan suurtyhjössä, ja okäytetään enempää puhdistamatta esimerkissä 1.

A2: 2,3-dihydro-2.2-dimetyyli-7-metoksibentsofuraani-4-karboksyylihappo

5,5 g 2,3-dihydro-2,2-dimetyyli-7-metoksibentsofuraani-4-karboksyylihappometyyliesteriä sekoitetaan 2 tuntia 60 °C:ssa seoksessa, jossa on 150 ml etanolia ja 50 ml 2 N NaOH:ta. Etanoli tislataan pois, jäännös otetaan veteen, ja säädetään 2 N HCl:llä happamaan pH-arvoon 4. Tällöin saostuva tuote suodatetaan imupullolla, pestään vedellä, ja kuivataan, jolloin saadaan 4,7 g otsikkoyhdistettä, sp. 147 - 149 °C.

A3: 2,3-dihydro-2,2-dimetyyli-7-metoksibentsofuraani-4-karboksyylihappometyyliesteri

15,6 g 3-hydroksi-4-metoksi-2-(2-metyyli-2-propenyyli)bentsoehappometyyliesteriä liuotetaan 250 ml:aan absoluuttista dikloorimetaania, ja liuos sekoitetaan 3 ml:n kanssa konsentroitua rikkihappoa. Seosta sekoitetaan 12 tuntia huoneenlämpötilassa, sitten sekoitetaan veden kanssa, ja säädetään vesipohjaisessa faasissa 2 N NaOH:ta lisäämällä happa-

maan pH-arvoon 5. Orgaanisen faasin erottamisen jälkeen vesifaasi uutetaan vielä kahdesti etyyliasetaatilla. Yhdistetyt orgaaniset faasit konsentroidaan, ja öljyinen jäännös kromatografoidaan silikageelipylväällä etyyliasetaatti/petrolieetterillä (4:6). Tuotteen kromatografisesti puhtaat fraktiot, Rf 0,6, yhdistetään, ja konsentroidaan, jolloin saadaan 6,6 g otsikkoyhdistettä, sp. 65 - 67 °C.

A4: 3-hydroksi-4-metoksi-2-(2-metyyli-2-propenyyli)-bentsoehappometyyliesteri

20 g 4-metoksi-3-(2-metyyli-2-propenyylioksi)bentsoehappometyyliesteriä liuotetaan 60 ml:aan kinoliinia, ja seosta kuumennetaan 2 tuntia 180 - 190 °C:seen. Jäähdytetään, minkä jälkeen sekoitetaan etyyliasetaatin kanssa, ja kinoliini uutetaan 2 N HCl:llä. Orgaaninen faasi pestään vielä kahdesti vedellä, ja konsentroidaan. Öljyinen jäännös kromatografoidaan silikageelipylväällä etyyliasetaatti/petrolieetterillä (4:6). Kromatografisesti puhtaat fraktiot yhdistetään, konsentroidaan ja kuivataan suurtyhjössä, jolloin saadaan 15,6 g otsikkoyhdistettä vaaleankeltaisena öljynä.

A5: 4-metoksi-3-(2-metyyli-2-propenyylioksi)bentsoehappometyyliesteri

22 g 3-hydroksi-4-metoksibentsoehappometyyliesteriä liuotetaan 200 ml:aan vedetöntä DMF:ää, ja sitten lisätään 41 g jauhettua kaliumkarbonaattia ja 14,7 ml 3-kloori-2-metyylipropeenia. Seosta sekoitetaan 5 tuntia 60 °C:ssa. Jäähdytetään, minkä jälkeen suodatetaan imupullolla, suodos sekoitetaan veden kanssa, ja uutetaan sitten kolmesti etyyliasetaatilla. Uutteiden sekoittamisen jälkeen jäljelle jäävä jäännös kiteytetään petrolieetterillä, jolloin saadaan 21 g otsikkoyhdistettä, sp. 62 - 63 °C.

B1: 2,3-dihydro-7-metoksibentsofuraani-2-spiro-1'-syklopentaani-4-karboksyylihappokloridi

Otsikkoyhdiste valmistetaan lähtöaineyhdisteelle A1 analogisesti 2,3-dihydro-7-metoksi-bentsofuraani-2-spiro-1'-syklo-

pentaani-4-karboksyylihaposta 50 ml:ssa absoluuttista tolueenia ja 3 ml:sta tionyylikloridia, ja saatetaan reagoimaan edelleen enempää puhdistamatta.

B2: 2,3-dihydro-7-metoksibentsofuraani-2-spiro-1'-syklopentaani-4-karboksyylihappo
2,6 g 2,3-dihydro-7-metoksibentsofuraani-2-spiro-1'-syklopentaani-4-karboksyylihappometyyliesteria saippuoidaan esimerkille A2 analogisesti 50 ml:ssa etanolia ja 10 ml:ssa 2 N NaOH:ta, jolloin saadaan 2,3 g otsikkoyhdistettä, sp. 166 - 168 °C.

B3: 2,3-dihydro-7-metoksibentsofuraani-2-spiro-1'-syklopentaani-4-karboksyylihappometyyliesteri
10,2 g 2-syklopenten-1-yylimetyyli-3-hydroksi-4-metoksibentsoehappometyyliesteriä liuotetaan 500 ml:aan vedetöntä n-heksaania, ja sekoitetaan noin 5 g:n kanssa Amberlyst 15:ttä. Seosta sekoitetaan 3 päivää huoneenlämpötilassa, suodatetaan, ja konsentroidaan. Jäännös kromatografoidaan silikageelipylväällä etyyliasetaatti/petrolieetterillä (4:6), kromatografisesti puhtaat fraktiot yhdistetään, konsentroidaan, ja kuivataan suurtyhjössä, jolloin saadaan 7,2 g otsikkoyhdistettä keltaisena öljynä.

B4: 2-syklopenten-1-yylimetyyli-3-hydroksi-4-metoksibentsoehappometyyliesteri
12,7 g 3-(2-metyleenisyklopentyylioksi)-4-metoksibentsoehappometyyliesteriä sekoitetaan 50 ml:n kanssa kinoliinia, ja seosta sekoitetaan 1 tunti 190 °C:ssa. Jäähdytetään, minkä jälkeen sekoitetaan veden kanssa, säädetään 2 N HCl:llä happamaan pH-arvoon 3, ja uutetaan etyyliasetaatilla. Liuottimen sekoittamisen jälkeen jäljelle jäävä jäännös kromatografoidaan silikageelipylväällä etyyliasetaatti/petrolieetterillä (4:6). Kromatografisesti puhtaat fraktiot konsentroidaan ja kuivataan suurtyhjössä, jolloin saadaan 10,2 g otsikkoyhdistettä keltaisena öljynä.

B5: 3-(2-metyleenisyklopentyylioksi)-4-metoksi-bentsoehappometyyliesteri

28,5 g metyyli-trifenyylifosfoniumbromidia suspendoidaan typen alla 300 ml:aan vedetöntä THF:ää, ja seos jäähdytetään -40 °C:seen. Sitten lisätään tipoittain sekoittaen 50 ml n-butyylilitiumia (1,6 M) n-heksaanissa. Kun on sekoitettu 30 min -20 - -10 °C:ssa, lisätään tipoittain liuos, jossa on 20 g 4-metoksi-3-(2-oksosyklopentyylioksi)bentsoehappometyyliesteriä 100 ml:ssa absoluuttista THF:ää. Tämän jälkeen seoksen annetaan lämmetä huoneenlämpötilaan, ja sekoitetaan vielä 1 tunti. Kaadetaan veteen, ja uutetaan etyyliasetaatilla. Orgaaninen faasi konsentroidaan, minkä jälkeen jäljelle jäänyt öljy kromatografoidaan silikageelipylväällä etyyliasetaatti/petrolieetterillä (4:6). Kromatografisesti puhtaat fraktiot yhdistetään, konsentroidaan ja kuivataan suurtyhjössä, jolloin saadaan 12,7 g otsikkoyhdistettä värittömänä öljynä.

B6: 4-metoksi-3-(2-oksosyklopentyylioksi)bentsoehappometyyliesteri

23,8 g 3-hydroksi-4-metoksi-bentsoehappometyyliesteriä liuotetaan 200 ml:aan vedetöntä DMF:ää, ja liuos sekoitetaan 35 g:n kanssa kaliumkarbonaattia (jauhettua) ja 13 ml:n kanssa 2-kloorisyklopentanonia. Seosta sekoitetaan 3 tuntia 60 °C:ssa, sitten kiinteä aine suodatetaan imupullolla, ja suodos konsentroidaan tyhjössä. Jäännös kromatografoidaan silikageelipylväällä etyyliasetaatti/petrolieetterillä (4:6). Kromatografisesti puhtaat fraktiot yhdistetään, konsentroidaan, ja kuivataan suurtyhjössä, jolloin saadaan 24,3 g otsikkoyhdistettä vaaleankeltaisena öljynä.

C1: 7-difluorimetoksi-2,3-dihydrobentsofuraani-2-spiro-1'-syklopentaani-4-karboksyylihappokloridi

Analogisesti esimerkille A1 saatetaan 0,7 g 7-difluorimetoksi-2,3-dihydrobentsofuraani-2-spiro-1'-syklopentaani-4-karboksyylihappoa reagoimaan seoksessa, jossa on 20 ml abso-

luuttista tolueenia ja 2 ml tionyylikloridia, ja saatetaan reagoimaan enempää puhdistamatta.

C2: 7-difluorimetoksi-2,3-dihydrobentsofuraani-2-spiro-1'-syklopentaani-4-karboksyylihappo

Analogisesti esimerkille A2 saadaan 2,4 g:sta 7-difluorimetoksi-2,3-dihydrobentsofuraani-2-spiro-1'-syklopentaani-4-karboksyylihappoetyyliesteriä 2 g otsikkoyhdistettä, sp.: 143 - 145 °C.

C3: 7-difluorimetoksi-2,3-dihydrobentsofuraani-2-spiro-1'-syklopentaani-4-karboksyylihappoetyyliesteri

2,7 g 2,3-dihydro-7-hydroksibentsofuraani-2-spiro-1'-syklopentaani-4-karboksyylihappoetyyliesteriä liuotetaan 70 ml:aan dioksaania, lisätään 3 ml 50-%:ista NaOH-liuosta ja 0,1 g bentsyylitrimetyyliammoniumkloridia, ja sitten seokseen johdetaan sekoittaen 70 - 75 °C:ssa difluorikloorimetaania reaktion päättymiseen asti (noin 1 tunti). Jäähdytetään, minkä jälkeen kaadetaan veteen, ja uutetaan kolmesti 100 ml:lla etyyliasetaattia. Kuivataan natriumsulfaatilla, minkä jälkeen konsentroidaan, ja jäännös kromatografoidaan silikageelipylväällä etyyliasetaatti/petrolieetterillä 4:6. Kromatografisesti puhtaat fraktiot yhdistetään, konsentroidaan ja kuivataan suurtyhjössä, jolloin saadaan 2,4 g otsikkoyhdistettä vaaleankeltaisena öljynä.

C4: 2,3-dihydro-7-hydroksibentsofuraani-2-spiro-1'-syklopentaani-4-karboksyylihappoetyyliesteri

4,1 g 7-bentsyylioksi-2,3-dihydrobentsofuraani-2-spiro-1'-syklopentaani-4-karboksyylihappoetyyliesteriä, 0,5 g Pd/C:tä (10-%) ja 20 ml sykloheksaania kuumennetaan 100 ml:ssa tolueenia kiehuvaksi 4 tuntia palautusjäähdyttäen. Jäähdytetään, minkä jälkeen suodatetaan, ja suodos konsentroidaan kuiviin, jolloin saadaan 2,7 g otsikkoyhdistettä vaaleanruskeana öljynä.

C5: 7-bentsyylioksi-2,3-dihydrobentsofuraani-2-spiro-1'-syklopentaani-4-karboksyylihappoetyyliesteri

10 g metyylitrifenyylifosfoniumbromidi-natriumamidi-seosta (FLUKA 69500) suspendoidaan N_2-ilmakehässä 100 ml:aan absoluuttista THF:ää, ja sekoitetaan 0,5 tuntia huoneenlämpötilassa. Sitten lisätään 30 min sisällä tipoittain liuos, jossa on 7 g 4-bentsyylioksi-3-(2-oksosyklopentyylioksi)-bentsoehappoetyyliesteriä 20 ml:ssa absoluuttista THF:ää. Sekoitetaan 2 tuntia huoneenlämpötilassa, sitten kaadetaan veteen, ja uutetaan kolmesti 130 ml:lla etyyliasetaattia. Kuivataan natriumsulfaatilla, minkä jälkeen konsentroidaan kuiviin. Öljyistä jäännöstä sekoitetaan uudelleensijoitusta (Umlagerung) varten 1,5 tuntia 190 °C:ssa. Jäähdytetään, minkä jälkeen sekoitetaan 100 ml:aan tolueenia, lisätään 10 g Amberlyst 15:ttä (vedetöntä), ja seosta sekoitetaan 3 tuntia 80 °C:ssa. Tämän jälkeen suodatetaan, jälkipestään metanolilla, ja suodos konsentroidaan kuiviin. Jäännös kromatografoidaan silikageelipylväällä etyyliasetaatti/petrolieetterillä 4:6. Päätuotteen (Rf ~ 0,8) fraktiot yhdistetään, konsentroidaan ja kuivataan suurtyhjössä, jolloin saadaan 4,1 g otsikkoyhdistettä vaaleankeltaisena öljynä.

C6: 4-bentsyylioksi-3-(2-oksosyklopentyylioksi)bentsoehappoetyyliesteri

Analogisesti esimerkille B6 saadaan 34 g:sta 4-bentsyylioksi-3-hydroksibentsoehappoetyyliesteriä, 35 g:sta kaliumkarbonaattia ja 15 ml:sta 2-kloorisyklopentanonia 36 g otsikkoyhdistettä värittömänä öljynä.

D1: 2,3-dihydro-7-metoksibentsofuraani-2-spiro-1'-sykloheksaani-4-karboksyylihappokloridi

Analogisesti esimerkille A1 saatetaan 2 g 2,3-dihydro-7-metoksibentsofuraani-2-spiro-1'-sykloheksaani-4-karboksyylihappoa reagoimaan 50 ml:ssa tolueenia 5 ml:n kanssa tionyylikloridia.

D2: 2 3-dihydro-7-metoksibentsofuraani-2-spiro-1'-syklohek-saani-4-karboksyylihappo
Analogisesti esimerkille A1 saadaan 10,3 g:sta 2,3-dihydro-7-metoksibentsofuraani-2-spiro-1'-sykloheksaani-4-karboksyylihappometyyliesteriä 9 g otsikkoyhdistettä, sp.: 171 - 173 °C.

D3: 2,3-dihydro-7-metoksibentsofuraani-2-spiro-1'-syklohek-saani-4-karboksyylihappometyyliesteri
Analogisesti esimerkille B3 saadaan 17 g:sta 2-sykloheksen-1-yylimetyyli-3-hydroksibentsoehappometyyliesteriä 500 ml:ssa n-heksaania ja 15 g:sta Amberlyst 15:ttä (4 tuntia 60 °C:ssa) 10,3 g otsikkoyhdistettä keltaisena öljynä.

D4: 2-sykloheksen-1-yylimetyyli-3-hydroksi-4-metoksi-bent-soehappometyyliesteri
Analogisesti esimerkille B4 saadaan 21 g:sta 3-(2-metyleeni-sykloheksyylioksi)-4-metoksi-bentsoehappometyyliesteriä (reaktio 2 tuntia 190 °C:ssa) 17 g otsikkoyhdistettä keltaisena öljynä.

D5: 3-(2-metyleenisykloheksyylioksi)-4-metoksi-bentsoehappometyyliesteri
43,8 g:aan metyylitrifenyylifosfoniumbromidia 300 ml:ssa absoluuttista dimetoksietaania lisätään typen alla erissä 3,6 g natriumhydridiä (80-% parafiinissa). Seosta sekoitetaan 1 tunti huoneenlämpötilassa, ja sitten lisätään hitaasti tipoittain liuos, jossa on 30 g 4-metoksi-3-(2-okso-sykloheksyylioksi)bentsoehappometyyliesteriä. Seosta sekoitetaan yön yli huoneenlämpötilassa, ja jatkokäsitellään sitten esimerkille B5 analogisesti, jolloin saadaan 21 g otsikkoyhdistettä värittömänä öljynä.

D6: 4-metoksi-3-(2-oksosykloheksyylioksi)bentsoehappometyyliesteri
Analogisesti esimerkille B6 saadaan 25 g:sta 3-hydroksi-4-metoksibentsoehappometyyliesteriä, 41 g:sta kaliumkarbonaat-

tia ja 17,5 ml:sta 2-kloori-sykloheksanonia 200 ml:ssa DMF:ää 32,9 g otsikkoyhdistettä vaaleankeltaisena öljynä.

E1: 2,3-dihydro-7-metoksibentsofuraani-2-spiro-1'-(4'-oksasykloheksaani)-4-karboksyylihappokloridi
Analogisesti esimerkille A1 saatetaan 1 g 2,3-dihydro-7-metoksibentsofuraani-2-spiro-1'-(4'-oksasykloheksaani)-4-karboksyylihappoa reagoimaan seoksessa, jossa on 50 ml tolueenia ja 5 ml tionyylikloridia, ja jatkokäsitellään enempää puhdistamatta.

E2: 2,3-dihydro-7-metoksibentsofuraani-2-spiro-1'-(4'-oksasykloheksaani)-4-karboksyylihappo
Analogisesti esimerkille A2 saippuoidaan 1,3 g 2,3-dihydro-7-metoksibentsofuraani-2-spiro-1'-(4'-oksasykloheksaani)-4-karboksyylihappometyyliesteriä seoksessa, jossa on 50 ml metanolia ja 10 ml 1 N natriumhydroksidia, jolloin saadaan 1 g otsikkoyhdistettä, sp.: 194 - 196 °C.

E3: 2,3-dihydro-7-metoksibentsofuraani-2-spiro-1'-(4'-oksasykloheksaani)-4-karboksyylihappometyyliesteri
3,6 g 4-metoksi-3-(4-metyleeni-tetrahydropyran-3-yylioksi)-bentsoehappometyyliesteriä liuotetaan 50 ml:aan kinoliinia, ja sekoitetaan 1 tunti 190 - 200 °C:ssa. Jäähdytetään, minkä jälkeen kaadetaan veteen, säädetään 2 N suolahapolla pH-arvoon 3, ja uutetaan kolmesti etyyliasetaatilla. Kuivataan natriumsulfaatilla, minkä jälkeen konsentroidaan kuiviin tyhjössä, ja jäännös (2,9 g) liuotetaan 150 ml:aan n-heksaania. Liuokseen sekoitetaan 2,9 g Amberlyst 15:ttä, ja sekoitetaan 4 tunnin ajan voimakkaasti 60 °C:ssa. Sitten suodatetaan, suodos konsentroidaan tyhjössä, ja öljyinen jäännös kromatografoidaan silikageelipylväällä etyyliasetaatti/petrolieetterillä 4:6. Kromatografisesti puhtaat fraktiot yhdistetään, konsentroidaan, ja kuivataan suurtyhjössä, jolloin saadaan 1,3 g otsikkoyhdistettä vaaleankeltaisena öljynä.

E4: 4-metoksi-3-(4-metyleeni-tetrahydropyran-3-yylioksi)-bentsoehappometyyliesteri

18,2 g metyyli-trifenyylifosfoniumbromidia suspendoidaan typpi-ilmakehässä 200 ml:aan dimetoksietaania, ja lisätään sitten erissä 1,5 g natriumhydridiä (80-% parafiinissa). Sekoitetaan 3 tuntia huoneenlämpötilassa, ja lisätään sitten 30 min sisällä liuos, jossa on 13 g 4-metoksi-3-(4-oksotetrahydropyran-3-yylioksi)bentsoehappometyyliesteriä. Sekoitetaan yön yli, sitten kaadetaan veteen, ja uutetaan kolmesti etyyliasetaatilla. Kuivataan natriumsulfaatilla, minkä jälkeen konsentroidaan tyhjössä, ja jäännös kromatografoidaan silikageelipylväällä etyyliasetaatti/petrolieetterillä 4:6. Kromatografisesti puhtaat fraktiot yhdistetään, konsentroidaan, ja kuivataan suurtyhjössä, jolloin saadaan 3,6 g otsikkoyhdistettä vaaleankeltaisena öljynä.

E5: 4-metoksi-3-(4-oksotetrahydropyran-3-yylioksi)-bentsoehappometyyliesteri

Analogisesti esimerkille B6 saadaan 36,4 g:sta 3-hydroksi-4-metoksibentsoehappometyyliesteriä, 50 g:sta kaliumkarbonaattia ja 27 g:sta 3-klooritetrahydropyran-4-onia 200 ml:ssa DMF:ää 11,5 g otsikkoyhdistettä vaaleankeltaisena öljynä.

F1: 2,2-dietyyli-2,3-dihydro-7-metoksibentsofuraani-4-karboksyylihappokloridi

Analogisesti esimerkille A1 saatetaan 1,2 g 2,2-dietyyli-2,3-dihydro-7-metoksibentsofuraani-4-karboksyylihappoa reagoimaan seoksessa, jossa on 10 ml tolueenia ja 2 ml tionyylikloridia.

F2: 2,2-dietyyli-2,3-dihydro-7-metoksibentsofuraani-4-karboksyylihappo

1,5 g 2,2-dietyyli-2,3-dihydro-7-metoksibentsofuraani-4-karboksyylihappometyyliesteriä saippuoidaan esimerkille A2 analogisesti seoksessa, jossa on 20 ml etanolia ja 5 ml 2 N natriumhydroksidia, ja jatkokäsitellään, jolloin saadaan 1,2 g otsikkoyhdistettä, sp.: 152 - 54 °C.

F3: 2,2-dietyyli-2,3-dihydro-7-metoksibentsofuraani-4-karboksyylihappometyyliesteri

10 g metyylitrifenyylifosfoniumbromidi-natriumamidi-seosta (FLUKA 69500) lisätään noin 10 °C:ssa suojakaasun alla (typpi) 100 ml:aan absoluuttista THF:ää, lämmitetään huoneenlämpötilaan, ja sekoitetaan noin 30 min. Sitten lisätään tipoittain liuos, jossa on 5,3 g 4-metoksi-3-(1-metyyli-2-oksobutoksi)bentsoehappo-metyyliesteriä. Sekoitetaan 1 tunti huoneenlämpötilassa, sitten kaadetaan veteen, ja uutetaan kolmesti noin 50 ml:lla etyyliasetaattia. Yhdistetyt uutteet kuivataan natriumsulfaatilla, konsentroidaan, ja öljyinen jäännös kuivataan suurtyhjössä. Saatua öljyä (3,8 g) sekoitetaan 1 tunti 190 - 200 °C:ssa, jäähdytetään, ja liuotetaan 100 ml:aan tolueenia. Liuokseen lisätään 5 g Amberlyst 15:ttä, ja sekoitetaan yön yli voimakkaasti 80 °C:ssa. Sitten suodatetaan, konsentroidaan, ja jäännös kromatografoidaan silikageelipylväällä etyyliasetaatti/petrolieetterillä 4:6. Kromatografisesti puhtaat fraktiot yhdistetään, konsentroidaan, ja jäännös kuivataan suurtyhjössä, jolloin saadaan 1,5 g otsikkoyhdistettä vaaleankeltaisena öljynä.

F4: 4-metoksi-3-(1-metyyli-2-oksobutoksi)bentsoehappometyyliesteri

Analogisesti esimerkille B6 saadaan 48,5 g:sta 3-hydroksi-4-metoksibentsoehappometyyliesteriä, 83 g:sta kaliumkarbonaattia ja 43,9 g:sta 2-bromi-pentan-3-onia 200 ml:ssa DMF:ää 68 g otsikkoyhdistettä, sp.: 63 - 65 °C (sekoitus petrolieetterin kanssa).

Ammatillinen käyttökelpoisuus

Keksinnön mukaisilla yhdisteillä on arvokkaita farmakologisia ominaisuuksia, jotka tekevät ne ammatillisesti käyttökelpoisiksi. PDE:n (Zyklisch-Nukleotid Phosphodiesterase) (ja vieläpä tyyppiä IV olevan) estäjinä ne soveltuvat toisaalta keuhkoputkien terapeuttisiksi aineiksi (käsittelemään ilmatiehyeiden ahtaumia niiden keuhkoputkia laajentavan vaikutuksen, mutta myös niiden hengitystaajuutta tai hengi-

tysvirettä kohottavan vaikutuksen perusteella), toisaalta kuitenkin ennen kaikkea hoitamaan sairauksia, erityisesti tulehdusluonteisia, esimerkiksi hengitysteiden (astman ennaltaesto), ihon, suolen, silmien ja nivelten, joita sairauksia välittävät välittäjät, kuten histamiini, PAF (verihiutaleita aktivoiva faktori), arakidonihaposta peräisin olevat aineet, kuten leukotrieenit ja prostaglandiinit, sytokiinit, interleukiini IL-1 - IL-12, α-, ß- ja γ-interferoni, TNF (tumor necrosis factor) tai happi-radikaalit ja proteaasit. Tällöin keksinnön mukaisilla yhdisteillä on merkittävää vähäinen toksisuus, hyvä enteraalinen imeytyminen (suuri hyötyosuus), suuri terapeuttinen indeksi (therapeutische Breite), ja oleellisten sivuvaikutusten puuttuminen.

Keksinnön mukaisia yhdisteitä voidaan käyttää PDE:tä estävien ominaisuuksiensa vuoksi ihmis- ja elänlääketieteessä terapeuttisina aineita, jolloin niitä voidaan käyttää esimerkiksi seuraavien sairauksien hoitoon ja ennaltaestoon: akuutit ja krooniset (erityisesti tulehdukselliset ja allergeenin indusoimat), syntyperältään erilaiset hengitystiesairaudet (keuhkoputkentulehdus, allerginen keuhkoputkentulehdus, astma); ihotaudit (ennen kaikkea proliferatiivista, tulehduksellista ja allergista tyyppiä), kuten esimerkiksi psoriasis (tavallinen), toksinen ja allerginen kosketusihottuma, atooppinen ihottuma, talinvuotoihottuma, jäkälätauti, auringon polttama, kutina sukuelinten ja peräaukon alueella, pälvikaljuus, liikaa kasvavat arvet, kasvojen läiskäinen, hilseilevä punahukka (diskoider Lupus erythematodes), rakkulamaiset ja läiskämäiset märkäiset ihotulehdukset, endogeeninen ja eksogeeninen akne, ruusufinni samoin kuin muut proliferatiiviset, tulehdukselliset ja allergiset ihosairaudet; sairaudet, jotka perustuvat TNF:n ja leukotrieenien liialliseen vapautumiseen, siten esimerkiksi niveltulehduksen muotopiirin sairaudet (nivelreuma, reumainen nikamatulehdus, nivelrikko ja muut niveltulehdustilat), imuunijärjestelmän sairaudet (AIDS), shokin ilmenemismuodot [verenmytkytysshok-

ki, endotoksiinishokki, gram-negatiivinen verenmyrkytys, toksinen shokkioireyhtymä ja ARDS (adult respiratory distress syndrome] samoin kuin laajalle levinneet tulehdukset maha-suoli-alueella (Crohnin tauti ja haavainen paksusuolitulehdus); sairaudet, jotka johtuvat allergisista ja/tai kroonisista, immunologisista virheellisistä reaktioista ylempien hengitystiehyeiden alueella (nielu, nenä) ja lähialueilla (nenän sivuontelot, silmät), kuten esimerkiksi allerginen riniitti/sivuontelon tulehdus, krooninen riniitti/sivuontelon tulehdus, allerginen sidekalvontulehdus samoin kuin nenäpolyypit; mutta myös sydämen sairaudet, joita voidaan hoitaa PDE:tä estävillä aineilla, kuten esimerkiksi sydämen vajaatoiminta; tai sairaudet, joita voidaan hoitaa PDE:tä estävien aineiden kudosta relaksoivan vaikutuksen perusteella, kuten esimerkiksi munuaisten ja virtsanjohtimien koliikit munuaiskivien yhteydessä; tai myös keskushermoston sairauksia, kuten esimerkiksi depressiot tai arteriosklerootinen tylsistyminen.

Keksinnön edelleen eräänä kohteena on tapa hoitaa nisäkkäitä, mukaan lukien ihmisiä, jotka ovat sairastuneet johonkin edellä mainituista sairauksista. Menetelmälle on tunnusomaista, että sairastuneelle nisäkkäälle annetaan terapeuttisesti tehokas ja farmakologisesti hyväksyttävä määrä yhtä tai useaa keksinnön mukaista yhdistettä.

Keksinnön edelleen eräänä kohteena ovat keksinnön mukaiset yhdisteet mainittujen sairauksien hoitoon ja/tai ennaltaestoon.

Samoin keksintö koskee keksinnön mukaisten yhdisteiden käyttöä valmistettessa lääkkeitä, jotka on tarkoitettu mainittujen sairauksien hoitoon ja/tai ennaltaestoon.

Edelleen keksinnön kohteena ovatmainittujen sairauksien käsittelyyn ja/tai ennaltaestoon tarkoitetut lääkkeet, jotka sisältävät yhtä tai useaa keksinnön mukaista yhdistettä.

Lääkkeet valmistetaan sinänsä tunnetuilla, ammattimiehelle tavallisilla menetelmillä. Keksinnön mukaisia yhdisteitä (= vaikuttavia aineita) käytetään lääkkeinä joko sellaisenaan, tai erikoisesti yhdistelmänä sopivien farmaseuttisten apuaineiden kanssa esimerkiksi tablettien, rakeiden, kapselien, peräpuikkojen, laastareiden, emulsioiden, suspensioiden, geelien tai liuosten muodossa, jolloin lääkeainepitoisuus on erikoisesti välillä 0,1 ja 95 %.

Ammattimies tietää ammattitietämyksensä perusteella, mitkä apuaineet ovat toivottuihin lääkeformulaatioihin sopivia. Liuottimien, geelinmuodostajien, salvaperusaineiden ja muiden lääkeainekantajien ohella voidaan käyttää esimerkiksi hapetuksenestoaineita, dispergoimisaineita, emulgoimisaineita, säilöntäaineita, liuoksenvälittäjiä tai tunkeutumista edistäviä aineita.

Keksinnön mukaisia yhdisteitä käytetään hengitysteiden sairauksien hoitoon edullisesti myös inhalaatiolla. Tähän tarkoitukseen niitä annetaan joko suoraan jauheena (erikoisesti mikronisoidussa muodossa) tai sumuttamalla liuoksia tai suspensioita, jotka sisältävät niitä. Valmisteiden ja antomuotojen suhteen viitataan esimerkiksi EP-patenttijulkaisun 163 965 esityksiin.

Ihotautien hoitoon keksinnön mukaisten yhdisteiden käyttö tapahtuu erityisesti sellaisten lääkkeiden muodossa, jotka soveltuvat paikalliseen käyttöön. Lääkkeiden valmistamiseksi keksinnön mukaiset yhdisteet (= vaikuttavat aineet) erityisesti sekoitetaan sopivien farmaseuttisten apuaineiden kanssa ja käsitellään edelleen sopiviksi lääkeformulaatioiksi. Mainittakoon sopivina lääkeformulaatioina esimerkiksi puuterit, emulsiot, suspensiot, suihkeet, öljyt, salvat, rasvasalvat, emulsiovoiteet, tahnat, geelit tai liuokset.

Keksinnön mukaiset lääkkeet valmistetaan sinänsä tunnetuilla menetelmillä. Lääkkeiden annostelu tapahtuu PDE:tä estäville

aineille tavallisessa suuruusluokassa. Siten ihotautien hoitoon tarkoitetut paikallisesti käytettävät antomuodot (kuten esimerkiksi salvat) sisältävät lääkkeitä konsentraatiossa esimerkiksi 0,1 - 99 %. Inhalaatiolla annettava annos on tavallisesti välillä 0,01 ja 0,5 mg/kg. Systeemiseen terapiaan tavallinen annos on välillä 0,05 ja 2 mg/kg päivässä.

Biologiset tutkimukset

PDE IV-eston tutkimisessa solutasolla on tulehdussolujen aktivoinnilla erityinen merkitys. Mainittakoon esimerkkinä neutrofiilien granulosyyttien FMLP (N-formyyli-metionyyli-leusyyli-fenyylialaniini)-indusoitu superoksidituotanto, joka voidaan mitata luminolilla vahvistettuna kemoluminenssina. (Mc Phail LC, Strum SL, Leone PA ja Sozzani S, The neutrophil respiratory burst mechanism. Teoksessa "Immunology Series" 57: 47-76, 1992; toimittaja Coffey RG (Marcel Decker, Inc., New York-Basel-Hong Kong)).

Aineet, jotka estävät kemoluminenssia samoin kuin sytokiinin eritystä ja tulehdusta lisäävien välittäjien eritystä tulehdussoluilla, erityisesti neutrofiileillä ja eosinofiileillä granulosyyteillä, ovat sellaisia, jotka estävät PDE IV:ää. Tätä fosfodiesteraasiperheen isoentsyymiä esiintyy erityisesti granulosyyteissä. Sen esto johtaa solunsisäisen syklisen AMP:n konsentraation kohoamiseen, ja täten soluaktivaation estoon. PDE IV:n estyminen keksinnön mukaisilla aineilla on täten keskeinen osoitus tulehdusprosessien estämisestä. (Giembycz MA, Could isoenzyme-selective phosphodiesterase inhibitors render bronchodilatory therapy redundant in the treatment of bronchial asthma?. Biochem Pharmacol 43: 2041-2051, 1992; Torphy TJ et al., Phosphodiesterase inhibitors: new opportunities for treatment of asthma. Thorax 46: 512-523, 1991; Schudt C et al., Zardaverine: a cyclic AMP PDE III/IV inhibitor. Teoksessa "New Drugs for Asthma Therapy", 379-402, Birkhäuser Verlag Basel 1991; Schudt C et al., Influence of selective phosphodiesterase inhibitors on human neutrophil functions and levels of cAMP and Ca_i. Naunyn-

Schmiedebergs Arch Pharmacol 344: 682-690, 1991; Nielson CP et al., Effects of selective phosphodiesterase inhibitors on polymorphonuclear leukocyte respiratory burst. J Allergy Clin Immunol 86: 801-808, 1990; Schade et al., The specific type III and IV phosphodiesterase inhibitor zardaverine suppress formation of tumor necrosis factor by macrophages. European Journal of Pharmacology 230: 9-14, 1993).

1. PDE IV-aktiivisuuden esto

Metodiikka

Aktiivisuustesti suoritettiin Bauerin ja Schwaben kuvaamalla menetelmällä, jota sovellettiin mikrotiitterilevyillä (Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol. 311, 193-198, 1980). Tällöin tapahtuu ensimmäisessä vaiheessa PDE-reaktio. Toisessa vaiheessa lohkaistaan muodostunut 5'-nukleotidi ophiophagus hannah'in (kuningaskobra) käärmeenmyrkyn 5'-nukleotidaasilla varauksettomaksi nukleosidiksi. Kolmannessa vaiheessa nukleosidi erotetaan ioninvaihtokolonneilla jäljelle jääneestä varauksellisesta substraatista. Kolonnit eluoidaan 2 ml:lla 30 mM ammoniumformiaattia (pH 6,0) suoraan minipulloihin, joihin lisätään laskua varten vielä 2 ml tuikelaskurinestettä.

Keksinnön mukaisille yhdisteille mitatut estoarvot esitetään seuraavassa taulukossa A, jossa yhdisteiden numerot vastaavat esimerkkien numeroita.

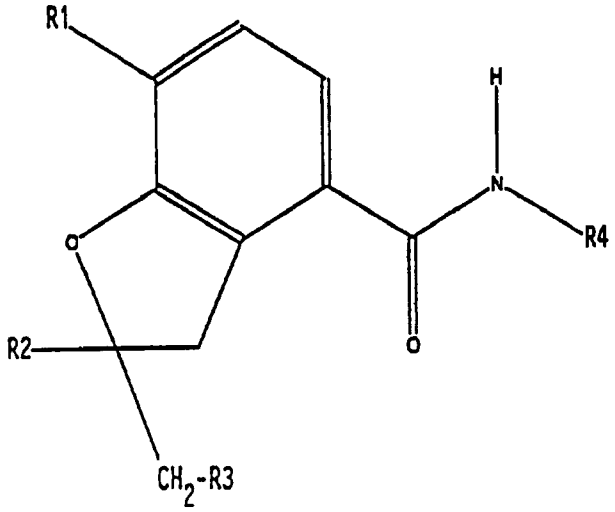
Taulukko A

PDE IV-aktiivisuuden esto

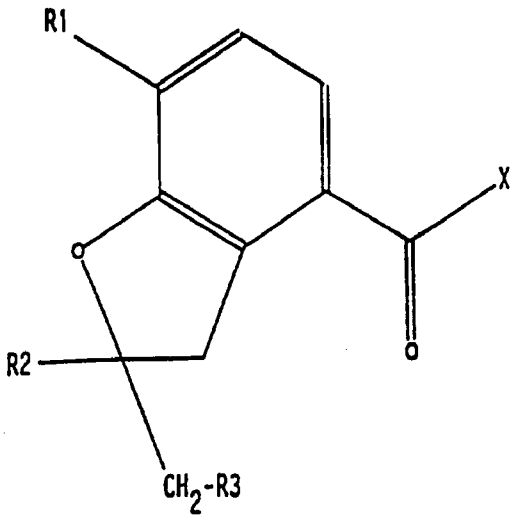
Yhdiste	-log IC_{50}
1	8,47
2	9,42
3	9,87
4	9,09
5	8,57
6	8,63

7	8,57
8	8,42

Kaavalehti I

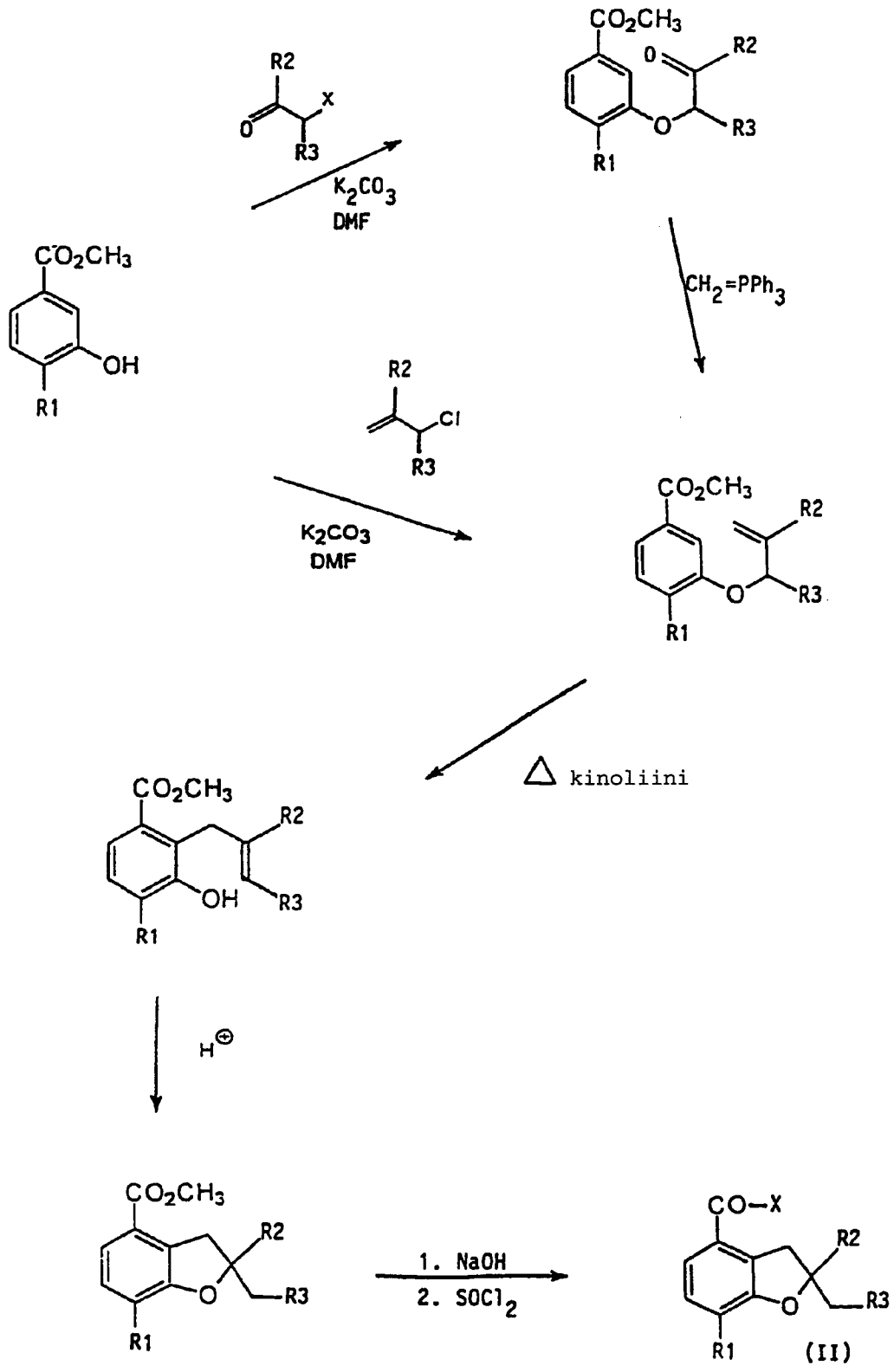


(I)



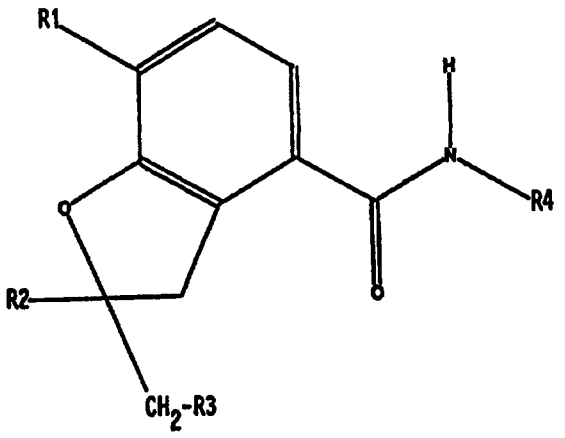
(II)

Kaavalehti II



Patenttivaatimukset

1. Kaavan (I) mukaiset yhdisteet



(I)

joissa

R1 on C_{1-6}-alkoksi, C_{3-7}-sykloalkoksi, C_{3-7}-sykloalkyylimetoksi, bentsyylioksi tai täysin tai osaksi fluorilla substituoitu C_{1-4}-alkoksi,

R2 on C_{1-4}-alkyyli ja

R3 on vety tai C_{1-4}-alkyyli,

tai

R2 ja R3 yhdessä ja ottaen mukaan molemmat hiiliatomit, joihin ne ovat liittyneet, ovat 5-, 6- tai 7-jäseninen, toivottaessa happiatomin keskeyttämä hiilivetyrengas,

R4 on fenyyli, pyridyyli, R41:llä, R42:lla ja R43:lla substituoitu fenyyli tai R44:llä, R45:llä, R46:lla ja R47:llä substituoitu pyridyyli, jolloin

R41 on hydroksi, halogeeni, syaani, karboksyyli, trifluorimetyyli, C_{1-4}-alkyyli, C_{1-4}-alkoksi, C_{1-4}-alkoksikarbonyyli, C_{1-4}-alkyylikarbonyyli, C_{1-4}-alkyyli-karbonyylioksi, amino, mono- tai di-C_{1-4}-alkyyliamino tai C_{1-4}-alkyylikarbonyyliamino,

R42 on vety, hydroksi, halogeeni, amino, trifluorimetyyli, C_{1-4}-alkyyli tai C_{1-4}-alkoksi,

R43 on vety, halogeeni, C_{1-4}-alkyyli tai C_{1-4}-alkoksi,

R44 on hydroksi, halogeeni, syaani, karboksyyli, C_{1-4}-alkyyli, C_{1-4}-alkoksi, C_{1-4}-alkoksikarbonyyli tai amino,
R45 on vety, halogeeni, amino tai C_{1-4}-alkyyli,
R46 on vety tai halogeeni ja
R47 on vety tai halogeeni,
näiden yhdisteiden suolat samoin kuin pyridiinien N-oksidit ja niiden suolat.

2. Patenttivaatimuksen 1 kaavan (I) mukaiset yhdisteet, joissa
R1 on C_{1-4}-alkoksi, C_{3-5}-sykloalkoksi, C_{3-5}-sykloalkyylimetoksi tai täysin tai osaksi fluorilla substituoitu C_{1-4}-alkoksi,
R2 on C_{1-4}-alkyyli ja
R3 on vety tai C_{1-4}-alkyyli,
tai
R2 ja R3 yhdessä ja ottaen mukaan molemmat hiiliatomit, joihin ne ovat liittyneet, ovat syklopentaani-, sykloheksaani-, tetrahydrofuraani- tai tetrahydropyraanirengas,
R4 on fenyyli, pyridyyli, R41:llä, R42:lla ja R43:lla substituoitu fenyyli tai R44:llä, R45:llä, R46:lla ja R47:llä substituoitu pyridyyli, jolloin
R41 on halogeeni, syaani, karboksyyli, C_{1-4}-alkyyli, C_{1-4}-alkoksi tai C_{1-4}-alkoksikarbonyyli,
R42 on vety, halogeeni, C_{1-4}-alkyyli tai C_{1-4}-alkoksi,
R43 on vety, halogeeni, C_{1-4}-alkyyli tai C_{1-4}-alkoksi,
R44 on halogeeni tai C_{1-4}-alkyyli,
R45 on vety tai halogeeni,
R46 on vety tai halogeeni ja
R47 on vety tai halogeeni,
näiden yhdisteiden suolat samoin kuin pyridiinien N-oksidit ja niiden suolat.

3. Patenttivaatimuksen 1 kaavan (I) mukaiset yhdisteet, joissa

R1 on C_{1-4}-alkoksi, C_{3-5}-sykloalkoksi, C_{3-5}-sykloalkyylimetoksi tai täysin tai osaksi fluorilla substituoitu C_{1-4}-alkoksi,

R2 on C_{1-4}-alkyyli ja

R3 on vety tai C_{1-4}-alkyyli,

tai

R2 ja R3 yhdessä ja ottaen mukaan molemmat hiiliatomit, joihin ne ovat liittyneet, ovat syklopentaani-, sykloheksaani-, tetrahydrofuraani- tai tetrahydropyraanirengas,

R4 on 2-bromifenyyli, 2,6-dikloori-4-etoksikarbonyylifenyyli, 2,6-dimetoksifenyyli, 4-syaani-2-fluorifenyyli, 2,4,6-trifluorifenyyli, 2-kloori-6-metyylifenyyli, 2,6-dimetyylifenyyli, 2-kloori-6-fluorifenyyli, 2,6-difluorifenyyli, 2,6-dikloorifenyyli, 3,5-diklooripyrid-4-yyli, 3-metyylipyrid-2-yyli, 2-klooripyrid-3-yyli, 3,5-dibromipyrid-2-yyli, 3,5-difluoripyrid-4-yyli, 2-kloorifenyyli, 2,3,5,6-tetrafluoripyrid-4-yyli, 3-kloori-2,5,6-trifluoripyrid-4-yyli, 3,5-dikloori-2,6-difluoripyrid-4-yyli tai 2,6-diklooripyrid-3-yyli,

näiden yhdisteiden suolat samoin kuin pyridiinien N-oksidit ja niiden suolat.

4. Patenttivaatimuksen 1 kaavan (I) mukaiset yhdisteet, joissa

R1 on metoksi, etoksi, syklopropyylimetoksi, difluorimetoksi, trifluorimetoksi tai 2,2,2-trifluorietoksi,

R2 on metyyli tai etyyli ja

R3 on vety tai metyyli,

tai

R2 ja R3 yhdessä ja ottaen mukaan molemmat hiiliatomit, joihin ne ovat liittyneet, ovat syklopentaani-, sykloheksaani-, tetrahydrofuraani- tai tetrahydropyraanirengas,

R4 on 2-bromifenyyli, 2,6-dikloori-4-etoksikarbonyylifenyyli, 2,6-dimetoksifenyyli, 4-syaani-2-fluorifenyy-

li, 2,4,6-trifluorifenyyli, 2-kloori-6-metyylifenyyli, 2,6-dimetyylifenyyli, 2-kloori-6-fluorifenyyli, 2,6-difluorifenyyli, 2,6-dikloorifenyyli, 3,5-diklooripyrid-4-yyli, 3-metyylipyrid-2-yyli, 2-klooripyrid-3-yyli, 3,5-dibromipyrid-2-yyli, 3,5-difluoripyrid-4-yyli, 2-kloorifenyyli, 2,3,5,6-tetrafluoripyrid-4-yyli, 3-kloori-2,5,6-trifluoripyrid-4-yyli, 3,5-dikloori-2,6-difluoripyrid-4-yyli tai 2,6-diklooripyrid-3-yyli,

näiden yhdisteiden suolat samoin kuin pyridiinien N-oksidit ja niiden suolat.

5. Patenttivaatimuksen 1 kaavan (I) mukaiset yhdisteet, joissa

R1 on metoksi, etoksi, syklopropyylimetoksi, difluorimetoksi, trifluorimetoksi tai 2,2,2-trifluorietoksi,

R2 on metyyli tai etyyli ja

R3 on vety tai metyyli,

tai

R2 ja R3 yhdessä ja ottaen mukaan molemmat hiiliatomit, joihin ne ovat liittyneet, ovat syklopentaani-, sykloheksaani-, tetrahydrofuraani- tai tetrahydropyraanirengas,

R4 on 3,5-diklooripyrid-4-yyli, 2,6-dikloorifenyyli tai 2,6-difluorifenyyli,

näiden yhdisteiden suolat samoin kuin N-oksidit ja niiden suolat.

6. Menetelmä patenttivaatimuksen 1 kaavan (I) mukaisten yhdisteiden ja niiden suolojen, samoin kuin pyridiinien N-oksidien ja niiden suolojen valmistamiseksi, t u n n e t t u siitä, että kaavan (II) mukaisia yhdisteitä (katso oheista kaavasivua I), joissa R1, R2 ja R3 ovat patenttivaatimuksessa 1 määritellyt ja X on sopiva poistuva ryhmä, saatetaan reagoimaan amiinien R4-NH_2 kanssa, ja että saadut kaavan (I) mukaiset yhdisteet muutetaan toivottaessa seuraavaksi suoloikseen ja/tai saadut pyridiinit N-oksideiksi ja

toivottaessa seuraavaksi suoloiksi, tai että saadut kaavan (I) mukaisten yhdisteiden suolat muutetaan toivottaessa seuraavaksi vapaiksi yhdisteiksi.

7. Lääkkeet, t u n n e t u t siitä, että ne sisältävät yhtä tai useaa patenttivaatimuksen 1 mukaista yhdistettä yhdessä tavallisten farmaseuttisten apu- ja/tai väliaineiden kanssa.

8. Patenttivaatimuksen 1 mukaiset yhdisteet sairauksien hoidossa käyttöä varten.

9. Patenttivaatimuksen 1 mukaisten yhdisteiden käyttö ilmatiehyeiden sairauksien hoitoon tarkoitettujen lääkkeiden valmistuksessa.

10. Patenttivaatimuksen 1 mukaisten yhdisteiden käyttö ihotautien hoitoon tarkoitettujen lääkkeiden valmistuksessa.

Hak.n:o 970246

Viitejulkaisuja - Anförda publikationer

Julkisia suomalaisia patenttihakemuksia: - Offentliga finska patentansökningar

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.

Käännä Vänd

EP 497564 A1

WO 93/25517 A1

Muita julkaisuja: - Andra publikationer:

Allekirjoitus