

(19)



SUOMI - FINLAND

(FI)

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

(10) **FI 913048 A7**

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

(21) Patentihakemus - Patentansökan - Patent application **913048**

(51) Kansainvälinen patenttiluokitus - Internationell patentklassifikation -
International patent classification
**C07D413/12
C07D417/12
C07D498/04**

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

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

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

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

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

21.06.1990 EP 90401757 15.01.1991 EP 91400076

(71) Hakija - Sökande - Applicant

1 • ZENECA Pharma SA, "Le Galien", 1 rue des Chauffors, BP 127 95022 Gergy Cedex, France, RANSKA, (FR)
2 • ZENECA Limited, Imperial Chemical House, 9 Millbank, London, SW1P 3JF, ISO-BRITANNIA, (GB)

(72) Keksijä - Uppfinnare - Inventor

1 • Bruneau, Pierre Andre Raymond, France, RANSKA, (FR)
2 • Crawley, Graham Charles, United Kingdom, ISO-BRITANNIA, (GB)

(74) Asiamies - Ombud - Agent

Kolster Oy Ab, Salmisaarenaukio 1, 00180 Helsinki

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

Bisykliset heterosykliset yhdisteet

Bicykliska heterocykliska föreningar

Bisykliset heterosykliset yhdisteet

Tämä keksintö koskee uusia bisyklisiä heterosyklisiä yhdisteitä ja erikoisemmin uusia bisyklisiä heterosyklisiä yhdisteitä, jotka ovat 5-lipoksigenaasi-entsyymin inhibiittoreita (myöhemmin kutsutaan 5-LO). Keksintö käsittelee myös menetelmiä mainittujen bisyklisten heterosyklisten yhdisteiden ja niitä sisältävien uusien farmaseuttisten koostumuksien valmistamiseksi. Keksintöön sisältyy myös mainittujen bisyklisten heterosyklisten yhdisteiden käyttö erilaisten inflammatoristen ja/tai allergisten sairauksien, joihin suorat tai epäsuorat 5-LO:n katalysoiman arakidonihapon oksidaation tuotteet sisältyvät, hoidossa ja uusien lääkkeiden valmistus sellaiseen käyttöön.

Kuten edellä on esitetty, bisykliset heterosykliset yhdisteet, joita myöhemmin kuvataan, ovat 5-LO:n inhibiittoreita, jonka entsyymin tiedetään olevan mukana katalysoimassa arakidonihapon oksidaatiota, jonka seurauksena syntyy kaskaditapahtumasarjan kautta fysoilogisesti aktiivisia leukotrieenejä sellaisia kuten leukotrieeni-B₄ (LTB₄) ja peptidolipidi-leukotrieenejä sellaisia kuten leukotrieeni-C₄ (LTC₄) ja leukotrieeni-D₄ (LTD₄) ja erilaisia metaboliitteja.

Leukotrieenien biosynteettisestä suhteesta ja fysiologisista ominaisuuksista ovat G.W. Taylor ja S.R. Clarke tehneet yhteenvedon julkaisussa Trends in Pharmacological Sciences, 1986, 7, 100 - 103. Leukotrieenit ja niiden metaboliitit on sisällytetty erilaisten inflammatoristen ja allergisten sairauksien, sellaisten kuten nivelten tulehduksien (erikoisesti reumatoidin artriitin, osteoartriitin ja kihdin), ruoansulatuskanavan tulehduksien (erikoisesti inflammatorisen suolisairauden, ulseratiivisen koliitin ja gastriitin), ihosairauden (erikoisesti psoriasiksen, ekseeman ja dermatiitin) ja hengitystiesairau-

den (erikoisesti astman, bronkiitin ja allergisen riniitin), syntymiseen ja kehittymiseen, ja erilaisten kardiovaskulaaristen ja kerebrovaskulaaristen häiriöiden, sellaisten kuten myokardiumin infarktin, angiinan ja perifeerisen verisuonisairauden, syntymiseen ja kehittymiseen. Lisäksi leukotrieenit ovat inflammatoristen sairauksien välittäjiä, johtuen niiden kyvystä moduloida lymfosyyttien ja leukosyyttien toimintaa. Muita arakidonihapon fysiologisesti aktiivisia metaboliitteja, sellaisia kuten prostaglandiineja ja tromboksaaneja, syntyy syklo-oksigenaasi-entsyymien vaikuttaessa arakidonihappoon.

Nyt on havaittu, että tietyt bisykliset heterosykliset yhdisteet ovat tehokkaita 5-LO-entsyymien ja näin ollen leukotrieenibiosynteesin inhibiittoreina. Näin ollen sellaiset yhdisteet ovat arvokkaita terapeuttisina aineina esimerkiksi allergisten tilojen, psoriasiksen, astman, kardiovaskulaaristen ja kerebrovaskulaaristen häiriöiden, ja/tai inflammatoristen ja artriittisten tilojen, jotka yksi tai useampi leukotrieeni yksistään tai osittain välittää, hoidossa.

Keksinnön mukaisesti tarjotaan bisyklinen heterosyklinen yhdiste, joka on kaavan I mukainen (esitetään myöhemmin), jossa Q on 10-jäseninen bisyklinen heterosyklinen yksikkö, joka sisältää yhden tai kaksi typpi-heteroatomia ja lisäksi heteroatomin, joka on valittu hapesta ja rikistä, jossa heterosyklisessä yksikössä voi olla valinnaisesti yksi tai kaksi okso- tai tiokso-substituenttia ja jopa neljä muuta substituenttia, jotka on valittu halogeenistä, hydroksista, syaanista, aminosta, (1-4C)alkyylistä, (1-4C)alkoksista, fluori(1-4C)alkyylistä, (1-4C)alkyyliaminosta, di[(1-4C)alkyyli]aminosta, amino(1-4C)alkyylistä, (1-4C)alkyyliamino(1-4C)alkyylistä, di-[(1-4C)alkyyli]amino(1-4C)alkyylistä, fenyylistä ja fenyyli(1-4C)alkyylistä, ja jossa mainitussa fenyyli- tai fenyyli(1-4C)alkyyli-substituentissa voi valinnaisesti olla substituent-

ti, joka on valittu halogeenistä, (1-4C)alkyylistä ja (1-4C)alkoksista;

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

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

5 jossa Ar on fenyleeni, jossa voi olla valinnaisesti yksi tai kaksi substituenttia, jotka on valittu halogeenistä, hydroksista, aminosta, nitrosta, syaanista, karbamoyylis-
tā, ureidosta, (1-4C)alkyylistä, (1-4C)alkoksista, (1-4C)-
alkyyliaminosta, di[(1-4C)alkyyli]aminosta, fluori(1-4C)-
10 alkyylistä ja (2-4C)alkanoyyliaminosta; tai

Ar on pyridyleeni;

jossa R^1 on (1-4C)alkyyli, (3-4C)alkenylyli tai (3-4C)alky-
nyyli; ja

jossa R^2 ja R^3 yhdessä muodostavat kaavan $-A^2-X^2-A^3-$ mukai-
15 sen ryhmän, joka yhdessä hiiliatomin kanssa, johon A^2 ja A^3
ovat kiinnittyneet, määrää renkaan, jossa on 5 - 7 rengas-
atomia, jossa A^2 ja A^3 , jotka voivat olla samat tai erilai-
set, kumpikin on (1-3C)alkyleeni ja X^2 on oksi, tio, sulfi-
nyyli tai sulfonyyli, ja jossa renkaassa voi olla yksi,
20 kaksi tai kolme substituenttia, jotka voivat olla samat
tai erilaiset, ja jotka on valittu hydroksista, (1-4C)al-
kyylistä ja (1-4C)alkoksista;

tai jossa R^1 ja R^2 yhdessä muodostavat kaavan $-A^2-X^2-A^3-$ mu-
kaisen ryhmän, joka yhdessä happiatomin kanssa, johon A^2 on
25 kiinnittynyt ja hiiliatomin kanssa, johon A^3 on kiinnitty-
nyt, määrää renkaan, jossa on 5 - 7 rengasatomia, jossa A^2
ja A^3 , jotka voivat olla samat tai erilaiset, kumpikin on
(1-3C)alkyleeni ja X^2 on oksi, tio, sulfinyyli tai sulfo-
nyyli, ja jossa renkaassa voi olla yksi, kaksi tai kolme
30 (1-4C)alkyyli substituenttia, ja jossa R^3 on (1-4C)alkyyli,
(2-4C)alkenylyli tai (2-4C)alkynylyli;

tai sen farmaseuttisesti hyväksyttävä suola.

Kemialliset kaavat, joihin tässä viitataan rooma-
laisilla numeroilla, esitetään selvyyden vuoksi erillisel-
35 lä lehdellä myöhemmin.

Tässä selityksessä geneerinen nimitys "alkyyli" käsittää sekä suoraketjuiset että haaraketjuiset alkyyliryhmät. Kuitenkin viitaukset yksittäisiin alkyyliryhmiin, sellaiset kuten "propyyli", ovat spesifisiä vain suoraketjuiselle tulkinnalle ja viitaukset yksittäisiin haaraketjuisiin alkyyliryhmiin, sellaiset kuten "isopropyyli", ovat spesifisiä vain haaraketjuiselle tulkinnalle. Analoginen sopimus koskee muita geneerisiä nimityksiä.

On ymmärrettävä, että koska tietyillä edellä määritellyn kaavan I mukaisilla yhdisteillä voi esiintyä tautomeriaa ja kaikki kaavapiirroksot tässä voivat esittää vain yhtä mahdollisista tautomeerisistä muodoista, keksintö käsittää määrittelyssään kaikki kaavan I mukaisen yhdisteen tautomeeriset muodot, joilla on se ominaisuus, että ne inhiboivat 5-LO:ta, ja ei rajoitu mihinkään yksittäiseen tautomeeriseen muotoon, jota käytetään kaavapiirroksissa.

On edelleen ymmärrettävä, että koska tietyt edellä määritellyn kaavan I mukaiset yhdisteet voivat esiintyä optisesti aktiivisissa tai raseemisissa muodoissa johtuen yhdestä tai useammasta substituentista, joka sisältää asymmetrisen hiiliatomin, keksintö käsittää määrittelyssään kaikki sellaiset optisesti aktiiviset tai raseemiset muodot, joilla on se ominaisuus, että ne inhiboivat 5-LO:ta. Optisesti aktiivisten muotojen synteesi voidaan suorittaa orgaanisen kemian alalla hyvin tunnetuilla standardimenetelmillä, esimerkiksi synteessillä optisesti aktiivisista lähtöaineista tai raseemisen muodon resoluutiolla. Samoin inhibitoriset ominaisuudet 5-LO:ta kohtaan voidaan arvioida käyttäen standardeja laboratoriomenetelmiä, joihin myöhemmin viitataan.

Sopivat merkitykset geneerisille nimityksille, joihin edellä viitattiin, käsittävät alla esitetyt.

Sopiva merkitys Q:lle, kun se on 10-jäseninen bi-syklinen heterosyklinen yksikkö, jossa on yksi tai kaksi typpi-heteroatomia ja lisäksi heteroatomi, joka on valittu

hapestä ja rikistä, on, esimerkiksi bentsofuusioitunut heterosyklinen yksikkö, sellainen kuten 4H-1,4-bentsoksaatsinyyli, 4H-1,4-bentsotiatsinyyli ja niitä vastaavat 2,3-dihydrojohdannaiset, 4H-3,1-bentsoksaatsinyyli, 4H-3,1-bentsotiatsinyyli ja niitä vastaavat 1,2-dihydrojohdannaiset ja 3H-bentso[d]-1,2-oksatsinyyli, 3H-bentso[d]-1,2-tiatsinyyli ja niitä vastaavat 1,4-dihydrojohdannaiset tai, esimerkiksi pyridofuusioitunut heterosyklinen yksikkö, sellainen kuten 4H-pyrido[3,2-b][1,4]oksatsinyyli, 4H-pyrido[4,3-b][1,4]oksatsinyyli, 4H-pyrido[3,2-b][1,4]tiatsinyyli, 4H-pyrido[4,3-b][1,4]tiatsinyyli ja niitä vastaavat 2,3-dihydrojohdannaiset. Heterosyklinen yksikkö voi olla kiinnittyneenä minkä tahansa käytettävissä olevan aseman kautta käsittäen kummankin kahdesta bisyklisen heterosyklisen yksikön renkaista ja käytettävissä olevan typpiatomin kautta. Heterosyklisessä yksikössä voi olla sopiva substituentti, sellainen kuten esimerkiksi (1-4C)-alkyyli-, di[(1-4C)alkyyli]amino(1-4C)alkyyli-, fenyylitai fenyyl(1-4C)alkyyli substituentti käytettävissä olevassa typpiatomissa.

Sopivat merkitykset substituentteille, jotka voivat olla Q:ssa tai Ar:ssä tai Q:n fenyylitai fenyyl(1-4C)-alkyyli substituentissa käsittävät, esimerkiksi:

halogeeni: fluori, kloori, bromi ja jodi;
 (1-4C)alkyyli: metyyli, etyyli, propyyli, isopropyyli, butyyli, isobutyyli ja sec-butyyli;

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

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

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

di-[(1-4C)alkyyli]amino: dimetyyliamino, dietyyliamino ja dipropyyliamino.

Sopivat merkitykset substituentteille, jotka voivat olla Q:ssa käsittävät, esimerkiksi:

amino(1-4C)alkyyli: aminometyyli, 1-aminoetyyli, 2-aminoetyyli, 2-aminopropyli ja 3-aminopropyli;

5 (1-4C)alkyyliamino(1-4C)alkyyli: metyyliaminometyyli, 2-metyyliaminoetyyli, 3-metyyliaminopropyli, etyyliaminometyyli ja 2-etyyliaminoetyyli

10 di-[(1-4C)alkyyli]amino(1-4C)alkyyli: dimetyyliaminometyyli, 2-dimetyyliaminoetyyli, 3-dimetyyliaminopropyli, dietyyliaminometyyli ja 2-dietyyliaminoetyyli;

fenyyli(1-4C)alkyyli: bentsyyli, fenetyyli ja 3-fenyylipropyyli.

Sopiva merkitys A¹:lle, kun se on (1-3C)alkyleeni, on esimerkiksi metyleeni, etyleeni tai trimetyleeni.

15 Sopiva merkitys Ar:lle, kun se on fenyleeni, on esimerkiksi 1,3-fenyleeni tai 1,4-fenyleeni.

Sopiva merkitys Ar:lle, kun se on pyridyleeni, on esimerkiksi 3,5- tai 2,6-pyridyleeni.

20 Sopiva merkitys (2-4C)alkanoyyliaminosubstituentille, joka voi olla Ar:ssä, on, esimerkiksi asetamido, propionamido tai butyramido.

25 Sopiva merkitys R¹:lle, kun se on (1-4C)alkyyli, on esimerkiksi metyyli, etyyli, propyyli tai butyyli; kun se on (3-4C)alkenylyli, on, esimerkiksi allyyli, 2-butenyyli tai 3-butenyyli; ja kun se on (3-4C)alkynylyli, on, esimerkiksi 2-propynylyli tai 2-butyynyli.

30 Kun R² ja R³ yhdessä muodostavat kaavan -A²-X²-A³-mukaisen ryhmän, joka yhdessä hiiliatomin kanssa, johon A² ja A³ ovat kiinnittyneet, määrittelee renkaan, jossa on 5 - 7 rengasatomia, niin sitten sopiva merkitys A²:lle ja A³:lle, jotka voivat olla samat tai erilaiset, kun kumpikin on (1-3C)alkyleeni, on, esimerkiksi metyleeni, etyleeni tai trimetyleeni. Sopivat merkitykset substituentteille, jotka voivat olla mainitussa 5-7-jäsenisessä renkaassa, 35 käsittävät, esimerkiksi:

(1-4C)alkyyli: metyyli, etyyli, propyyli, isopropyli, butyyli ja isobutyyli;

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

5 Kun R^1 ja R^2 yhdessä muodostavat kaavan $-A^2-X^2-A^3-$ mukaisen ryhmän, joka yhdessä happiatomin kanssa, johon A^2 on kiinnittynyt, ja hiiliatomin kanssa, johon A^3 on kiinnittynyt, määrittelee renkaan, jossa on 5 - 7 rengasatomia, niin sitten sopiva merkitys A^2 :lle ja A^3 :lle, jotka
10 voivat olla samat tai erilaiset, kun kumpikin on (1-3C)alkyleeni, on esimerkiksi metyleeni, etyleeni tai trimetyleeni. Sopivat merkitykset (1-4C)alkyyli-
15 substituentteille, jotka voivat olla mainitussa 5 - 7-jäsenisessä renkaassa, käsittävät esimerkiksi metyylin, etyylin, propyylin, isopropyylin ja butyylin.

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

Sopiva keksinnön mukaisen bisyklisen heterosyklisen yhdisteen farmaseuttisesti hyväksyttävä suola on esimerkiksi keksinnön mukaisen bisyklisen heterosyklisen yhdisteen happoadditiosuola, joka on riittävän emäksinen, esi-
25 merkiksi happoadditiosuola, esimerkiksi epäorgaanisen tai orgaanisen hapon, esimerkiksi vetykloridi-, vetybromidi-, rikki-, fosfori-, trifluorietikka-, sitruuna- tai maleiinihapon, kanssa. Lisäksi sopiva keksinnön mukaisen bisyklisen heterosyklisen yhdisteen farmaseuttisesti hyväksyttävä suola, joka on riittävän hapan, on alkalimetallisuola, esimerkiksi natrium- tai kaliumsuola, maa-alkalimetallisuola, esimerkiksi kalsium- tai magnesiumsuola, ammoniumsuola tai suola orgaanisen emäksen kanssa, joka antaa fysiologisesti hyväksyttävän kationin, esimerkiksi
30 suola metyyliamiinin, dimetyyliamiinin, trimetyyliamiini,

35

sin-7-yyli tai niitä vastaava 3-tioksojohdannainen, jossa heterosyklisessä yksikössä voi valinnaisesti olla jopa neljä substituenttia, joilla on edellä kuvatut merkitykset Q:n lisäsubstituenteille; ja A¹:llä, X¹:llä, Ar:llä, R¹:llä, R²:lla ja R³:lla on mikä tahansa edellä määritellyistä merkityksistä;

(e) Q on 3-okso-2,3-dihydro-4H-1,4-bentsoksatsin-6-yyli tai 3-okso-2,3-dihydro-4H-1,4-bentsoksatsin-7-yyli tai niitä vastaava 3-tioksojohdannainen, 3-okso-2,3-dihydro-4H-1,4-bentsotiatsin-6-yyli tai 3-okso-2,3-dihydro-4H-1,4-bentsotiatsin-7-yyli tai niitä vastaava 3-tioksojohdannainen, 2-okso-1,2-dihydro-4H-3,1-bentsoksatsin-6-yyli tai 2-okso-1,2-dihydro-4H-3,1-bentsoksatsin-7-yyli tai niitä vastaava 2-tioksojohdannainen, tai 3-okso-2,3-dihydro-4H-pyrido[3,2-b][1,4]oksatsin-6-yyli tai 3-okso-2,3-dihydro-4H-pyrido[3,2-b][1,4]oksatsin-7-yyli tai niitä vastaava 3-tioksojohdannainen, jossa heterosyklisessä yksikössä voi olla valinnaisesti jopa neljä substituenttia, joilla on edellä määritellyt merkitykset Q:n lisäsubstituenteille; ja A¹:llä, X¹:llä, Ar:llä, R¹:llä, R²:lla ja R³:lla on mikä tahansa edellä määritellyistä merkityksistä;

(f) A¹ on suora sidos X¹:een, ja X¹ on oksi, tio, sulfinyyli tai sulfonyyli; ja Q:lla, Ar:llä, R¹:llä, R²:lla ja R³:lla on mikä tahansa edellä määritellyistä merkityksistä;

(g) A¹ on metyleeni ja X¹ on oksi, tio, sulfinyyli tai sulfonyyli; ja Q:lla, Ar:llä, R¹:llä, R²:lla ja R³:lla on mikä tahansa edellä määritellyistä merkityksistä;

(h) Ar on 1,3-fenyleeni tai 1,4-fenyleeni, jossa voi olla valinnaisesti yksi tai kaksi substituenttia, jotka on valittu fluorista, kloorista, hydroksista, aminosta, nitrosta, ureidosta, metyylistä, metoksista, metyyliaminosta, dimetyyliaminosta, trifluorimetyylistä ja asetami-

dosta; ja Q:lla, A¹:llä, X¹:llä, R¹:llä, R²:lla ja R³:lla on mikä tahansa edellä määritellyistä merkityksistä;

(i) Ar on 3,5-pyridyleeni; ja Q:lla, A¹:llä, X¹:llä, R¹:llä, R²:lla ja R³:lla on mikä tahansa edellä määritellyistä merkityksistä;

(j) R¹ on metyyli, etyyli, allyyli tai 2-propynyli; ja Q:lla, A¹:llä, X¹:llä, Ar:llä, R²:lla ja R³:lla on mikä tahansa edellä määritellyistä merkityksistä;

(k) R² ja R³ yhdessä muodostavat kaavan -A²-X²-A³-mukaisen ryhmän, joka yhdessä hiiliatomin kanssa, johon A² ja A³ ovat kinnittyneet, määrittelee renkaan, jossa on 5 - 7 rengasatomia, jossa A² ja A³, jotka voivat olla samanlaiset tai erilaiset, kumpikin on metyleeni, etyleeni tai trimetyleeni ja X² on oksi, ja jossa renkaassa voi olla yksi tai kaksi substituenttia, jotka on valittu hydroksista, metyylistä, etyylistä, propyylistä, metoksista ja etoksista; ja Q:lla, A¹:llä, X¹:llä, Ar:llä ja R¹:llä on mikä tahansa edellä määritellyistä merkityksistä; tai

(l) R¹ ja R² yhdessä muodostavat kaavan -A²-X²-A³-mukaisen ryhmän, joka yhdessä happiatomin kanssa, johon A² on kiinnittynyt, ja yhdessä hiiliatomin kanssa, johon A³ on kiinnittynyt, määrittelee renkaan, jossa on 5 - 7 rengasatomia, jossa A² ja A³, jotka voivat olla samat tai erilaiset, kumpikin ovat metyleeni tai etyleeni ja X² on oksi ja jossa renkaassa voi olla yksi, kaksi tai kolme substituenttia, jotka on valittu metyylistä, etyylistä ja propyylistä ja R³ on metyyli tai etyyli; ja Q:lla, A¹:llä, X¹:llä ja Ar:llä on mikä tahansa edellä määritellyistä merkityksistä;

30 tai sen farmaseuttisesti hyväksyttävä suola.

Edullinen keksinnön mukainen yhdiste käsittää kaavan I mukaisen bisyklisen heterosyklisen yhdisteen, jossa Q on 4H-1,4-bentsoksatsinyyli, 4H-1,4-bentsotiatsinyyli tai niitä vastaava 2,3-dihydrojohdannainen, jossa voi olla valinnaisesti yksi okso- tai tiokso- tai tiokso-

- neljä substituenttia, jotka on valittu fluorista, kloorista, bromista, hydroksista, syaanista, aminosta, metyylistä, etyylistä, propyylistä, metoksista, trifluorimetyylistä, 2-fluorietyylistä, 2,2,2-trifluorietyylistä, 2-metyyliaminoetyylistä, 2-dimetyyliaminoetyylistä, fenyylistä ja bentsyylistä, ja jossa mainitussa fenyyli- tai bentsyyli-substituentissa voi olla valinnaisesti substituentti, joka on valittu kloorista, metyylistä ja metoksista;
- 5 A^1 on suora sidos X^1 :een tai metyleeni;
- 10 X^1 on oksi, tio, sulfinyyli tai sulfonyyli;
- Ar on 1,3-fenyleeni tai 1,4-fenyleeni, jossa voi olla valinnaisesti yksi tai kaksi substituenttia, jotka on valittu fluorista, kloorista, hydroksista, aminosta, nitrosta, ureidosta, metoksista, dimetyyliaminosta, trifluorimetyylistä ja asetamidosta; tai
- 15 Ar on 3,5-pyridyleeni;
- R^1 on metyyli, etyyli, allyyli tai 2-propynyli; ja
- R^2 ja R^3 yhdessä muodostavat kaavan $-A^2-X^2-A^3-$ mukaisen ryhmän, joka yhdessä hiiliatomin kanssa, johon A^2 ja A^3 ovat
- 20 kiinnittyneet, määrittelee renkaan, jossa on 5 tai 6 rengasatomia, jossa A^2 on etyleeni, A^3 on metyleeni tai etyleeni ja X^2 on oksi, ja jossa renkaassa voi olla yksi tai kaksi substituenttia, jotka on valittu metyylistä, etyylistä, propyylistä, metoksista ja etoksista;
- 25 tai R^1 ja R^2 yhdessä muodostavat kaavan $-A^2-X^2-A^3-$ mukaisen ryhmän, joka yhdessä happiatomin kanssa, johon A^2 on kiinnittynyt ja yhdessä hiiliatomin kanssa, johon A^3 on kiinnittynyt, määrittelee renkaan, jossa on 5 tai 6 rengasatomia, jossa A^2 on metyleeni, A^3 on metyleeni tai etyleeni ja
- 30 X^2 on oksi, ja jossa rekaassa voi olla yksi, kaksi tai kolme substituenttia, jotka on valittu metyylistä, etyylistä ja propyylistä, ja R^3 on metyyli tai etyyli;
- tai sen farmaseuttisesti hyväksyttävä suola.

Edelleen edullinen keksinnön mukainen yhdiste käsittää kaavan I mukaisen bisyklisen heterosyklisen yhdisteen,

5 jossa Q on 3-okso-2,3-dihydro-4H-1,4-bentsoksatsin-7-yyli tai 3-okso-2,3-dihydro-4H-1,4-bentsotiatsin-7-yyli, jossa voi olla valinnaisesti yksi, kaksi tai kolme substituenttia, jotka on valittu fluorista, kloorista, metyylistä, etyylistä, propyylistä, 2-fluorietyylistä, 2-dimetyyliamiinoetyylistä, fenyylistä ja bentsyylistä;

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

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

Ar on 1,3-fenyleeni tai 1,4-fenyleeni, jossa voi olla valinnaisesti yksi tai kaksi substituenttia, jotka on valittu fluorista, hydroksista, aminosta, nitrosta, ureidosta, metoksista, dimetyyliaminosta, trifluorimetyylistä ja asetamidosta; tai

15 Ar on 3,5-pyridyleeni;

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

20 R^2 ja R^3 yhdessä muodostavat kaavan $-A^2-X^2-A^3-$ mukaisen ryhmän, joka yhdessä hiiliatomin kanssa, johon A^2 ja A^3 ovat kiinnittyneet, määrittelee renkaan, jossa on 5 tai 6 rengasatomia, jossa A^2 on etyleeni, A^3 on metyleeni tai etyleeni ja X^2 on oksi, ja jossa renkaassa voi olla yksi tai kaksi substituenttia, jotka on valittu metyylistä ja etyylistä;

25 tai R^1 ja R^2 yhdessä muodostavat kaavan $-A^2-X^2-A^3-$ mukaisen ryhmän, joka yhdessä happiatomin kanssa, johon A^2 on kiinnittynyt, ja yhdessä hiiliatomin kanssa, johon A^3 on kiinnittynyt, määrittelee renkaan, jossa on 5 rengasatomia, jossa A^2 on metyleeni, A^3 on metyleeni ja X^2 on oksi, ja

30 jossa renkaassa voi olla yksi, kaksi tai kolme substituenttia, jotka on valittu metyylistä ja etyylistä, ja R^3 on metyyli tai etyyli;

tai sen farmaseuttisesti hyväksyttävä suola.

Edelleen edullinen keksinnön mukainen yhdiste käsittää kaavan I mukaisen bisyklisen heterosyklisen yhdisteen,

5 jossa Q on 3-okso-2,3-dihydro-4H-1,4-bentsoksatsin-7-yyli tai 3-okso-2,3-dihydro-4H-1,4-bentsotiatsin-7-yyli, tai niitä vastaava 4-metyylijohtannainen, jossa voi olla valinnaisesti yksi tai kaksi substituenttia, jotka on valittu metyylistä ja etyylistä;

A¹ on suora sidos X¹:een tai metyleeni;

10 X¹ on oksi, tio, sulfinyyli tai sulfonyyli;

Ar on 1,3-fenyleeni, jossa voi olla valinnaisesti yksi tai kaksi substituenttia, jotka on valittu fluorista, metoksista ja trifluorimetyylistä;

R¹ on metyyli, etyyli tai allyyli; ja

15 R² ja R³ yhdessä muodostavat kaavan -A²-X²-A³- mukaisen ryhmän, joka yhdessä hiiliatomin kanssa, johon A² ja A³ ovat kiinnittyneet, määrittelee renkaan, jossa on 5 tai 6 rengasatomia, jossa A² on etyleeni, A³ on metyleeni tai etyleeni ja X² on oksi, ja jossa renkaassa voi olla substituentti, joka on valittu metyylistä, etyylistä, propyylistä ja metoksista;

20 tai sen farmaseuttisesti hyväksyttävä suola.

Edelleen edullinen keksinnön mukainen yhdiste käsittää kaavan I mukaisen bisyklisen heterosyklisen yhdisteen,

25 jossa Q on 4-metyyli-3-okso-2,3-dihydro-4H-1,4-bentsoksatsin-7-yyli tai 4-metyyli-3-okso-2,3-dihydro-4H-1,4-bentsotiatsin-7-yyli tai niitä vastaava 2,2-dimetyylijohtannainen;

30 A¹ on metyleeni;

X¹ on oksi;

Ar on 1,3-fenyleeni tai 5-fluori-1,3-fenyleeni;

R¹ on metyyli; ja

35 R² ja R³ yhdessä muodostavat kaavan -A²-X²-A³- mukaisen ryhmän, joka yhdessä hiiliatomin kanssa, johon A² ja A³ ovat

kiinnittyneet, määrittelee renkaan, jossa on 6 rengasatomia, jossa kumpikin A^2 ja A^3 ovat etyleeni ja X^2 on oksi, ja jossa renkaassa voi olla metyyli- tai etyyli-substituentti α -asemassa X^2 :een;

5 tai sen farmaseuttisesti hyväksyttävä suola.

Edelleen edullinen keksinnön mukainen yhdiste käsittää kaavan I mukaisen bisyklisen heterosyklisen yhdisteen,

jossa Q on 3-okso-2,3-dihydro-4H-1,4-bentsoksatsin-6-yyli,
 10 3-okso-2,3-dihydro-4H-1,4-bentsoksatsin-7-yyli, 3-tiokso-2,3-dihydro-4H-1,4-bentsoksatsin-7-yyli, 2-okso-1,2-dihydro-4H-3,1-bentsoksatsin-6-yyli, 3-okso-2,3-dihydro-4H-1,4-benstotiatsin-7-yyli tai 3-okso-2,3-dihydro-4H-pyrido-
 [3,2-b][1,4]oksatsin-7-yyli tai niitä vastaava N-metyyli-
 15 johdannainen, jossa voi olla valinnaisesti yksi tai kaksi substituenttia, jotka on valittu metyylistä ja etyylistä;
 A^1 on suora sidos X^1 :een tai metyleeni;

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

Ar on 1,3-fenyleeni, jossa voi olla valinnaisesti yksi tai
 20 kaksi substituenttia, jotka on valittu fluorista, metoksista ja trifluorimetyylistä;

R^1 on metyyli, etyyli tai allyyli; ja

R^2 ja R^3 yhdessä muodostavat kaavan $-A^2-X^2-A^3-$ mukaisen ryhmän, joka yhdessä hiiliatomin kanssa, johon A^2 ja A^3 ovat
 25 kiinnittyneet, määrittelee renkaan, jossa on 5 tai 6 rengasatomia, jossa A^2 on etyleeni, A^3 on metyleeni tai etyleeni ja X^2 on oksi, ja jossa rekaassa voi olla substituentti, joka on valittu metyylistä, etyylistä, propyylistä ja metoksista;

30 tai sen farmaseuttisesti hyväksyttävä suola.

Edelleen edullinen keksinnön mukainen yhdiste käsittää kaavan I mukaisen bisyklisen heterosyklisen yhdisteen,

jossa Q on 4-metyyli-3-okso-2,3-dihydro-4H-1,4-bentsoksatsin-6-yyli,
 35 4-metyyli-3-okso-2,3-dihydro-4H-1,4-bentsok-

satsin-7-yyli, 2,2,4-trimetyyli-3-okso-2,3-dihydro-4H-1,4-bentsoksatsin-7-yyli, 4-metyyli-3-tiokso-2,3-dihydro-4H-1,4-bentsoksatsin-7-yyli, 1-metyyli-2-okso-1,2-dihydro-4H-3,1-bentsoksatsin-6-yyli tai 4-metyyli-3-okso-2,3-dihydro-4H-pyrido[3,2-b][1,4]oksatsin-7-yyli;

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

X^1 on oksi tai tio;

Ar on 1,3-fenyleeni ta 5-fluori-1,3-fenyleeni;

R^1 on metyyli; ja

10 R^2 ja R^3 yhdessä muodostavat kaavan $-A^2-X^2-A^3-$ mukaisen ryhmän, joka yhdessä hiiliatomin kanssa, johon A^2 ja A^3 ovat kiinnittyneet, määrittelee renkaan, jossa on 6 rengasatomia, jossa kumpikin A^2 ja A^3 on etyleeni ja X^2 on oksi, ja jossa renkaassa voi olla metyyli- tai etyyli substituentti

15 α -asemassa X^2 :een;

tai sen farmaseuttisesti hyväksyttävä suola.

Spesifiset erityisen edulliset keksinnön mukaiset yhdisteet käsittävät, esimerkiksi seuraavat kaavan I mukaiset bisykliset heterosykliset yhdisteet tai niiden farmaseuttisesti hyväksyttävät suolat:

20 4-[5-fluori-3-(4-metyyli-3-okso-2,3-dihydro-4H-1,4-bentsoksatsin-7-yyli metoksi)fenyyli]-4-metoksitetrahydropyraani,

25 4-[5-fluori-3-(2,2,4-trimetyyli-3-okso-2,3-dihydro-4H-1,4-bentsoksatsin-7-yyli metoksi)fenyyli]-4-metoksitetrahydropyraani ja

4-[5-fluori-3-(2,2,4-trimetyyli-3-okso-2,3-dihydro-4H-1,4-bentsotiatsin-7-yyli metoksi)fenyyli]-4-metoksitetrahydropyraani.

30 Edelleen erityisen edulliset keksinnön mukaiset yhdisteet käsittävät seuraavat kaavan I mukaiset bisykliset heterosykliset yhdisteet tai niiden farmaseuttisesti hyväksyttävät suolat:

4-[5-fluori-3-(4-metyyli-3-tiokso-2,3-dihydro-4H-1,4-bentsoksatsin-7-yylitio)fenyyli]-4-metoksitetrahydropyraani;

5 4-[5-fluori-3-(4-metyyli-3-okso-2,3-dihydro-4H-1,4-bentsoksatsin-7-yylitio)fenyyli]-4-metoksitetrahydropyraani;
(2S,4R)-4-[5-fluori-3-(4-metyyli-3-okso-2,3-dihydro-4H-1,4-bentsoksatsin-7-yylitio)fenyyli]-4-metoksi-2-metyyli-tetrahydropyraani;

10 (S)-(+)-4-[5-fluori-3-(2,4-dimetyyli-3-okso-2,3-dihydro-4H-1,4-bentsoksatsin-7-yylitio)fenyyli]-4-metoksitetrahydropyraani ja (R)-(-)-4-[5-fluori-3-(2,4-dimetyyli-3-okso-2,3-dihydro-4H-1,4-bentsoksatsin-7-yylitio)fenyyli]-4-metoksitetrahydropyraani.

15 Keksinnön mukainen yhdiste, joka käsittää bisyklisen heterosyklisen kaavan I mukaisen yhdisteen tai sen farmaseuttisesti hyväksyttävän suolan, voidaan valmistaa millä tahansa menetelmällä, jonka tiedetään soveltuvan rakenteellisesti sukua olevien yhdisteiden valmistamiseen. Sellaiset menetelmät tarjotaan keksinnön lisäpiirteenä ja
20 niitä havainnollistetaan seuraavilla edustavilla esimerkeillä, joissa, jos muuten ei ole ilmoitettu, Q:lla, A¹:llä, X¹:llä, Ar:llä, R¹:llä, R²:lla ja R³:lla on mikä tahansa edellä määritellyistä merkityksistä.

25 (a) Kaavan Q-A¹-X¹-H mukaisen yhdisteen kytkeminen, edullisesti sopivan emäksen läsnä ollessa, kaavan II mukaisen yhdisteen kanssa, jossa Z on korvattavissa oleva ryhmä; edellyttäen, että kun Q:ssa, Ar:ssä, R²:ssa tai R³:ssa on amino-, alkyyliamino- tai hydroksiryhmä, mikä tahansa amino-, alkyyliamino- tai hydroksiryhmä voidaan
30 suojata tavanomaisella suojaryhmällä tai vaihtoehtoisesti mitä tahansa sellaista ryhmää ei tarvitse suojata, minkä jälkeen mikä tahansa ei-toivottava suojaryhmä Q:ssa, Ar:ssä, R²:ssa tai R³:ssa poistetaan tavanomaisilla menetelmillä.

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

5 Sopiva emäs kytkemisreaktioon on esimerkiksi alkali- tai maa-alkalimetallikarbonaatti, (1-4C)alkoksidi, hydroksidi tai hydridi, esimerkiksi natriumkarbonaatti, kaliumkarbonaatti, natriumetoksidi, natriumbutoksidi, natriumhydroksidi, kaliumhydroksidi, natriumhydridi tai kaliumhydridi, tai organometallinen emäs, sellainen kuten
10 (1-4C)alkyyllilitium, esimerkiksi n-butyylilitium. Kytkemisreaktio suoritetaan tarkoituksenmukaisesti sopivassa inertissä liuottimessa tai laimentimessa, esimerkiksi N,N-dimetyyliformamidissa, N,N-dimetyyliasetamidissa, N-metyylipyrrolidin-2-onissa, dimetyylisulfoksidissa, asetonissa,
15 1,2-dimetoksietaanissa tai tetrahydrofuraanissa ja lämpötilassa, joka vaihtelee, esimerkiksi välillä 10 - 150 °C, edullisesti 100 °C:ssa tai sen lähellä.

 Edullisesti reaktio voidaan suorittaa sopivan katalyytin läsnä ollessa, esimerkiksi metallisen katalyytin,
20 esimerkiksi palladium(0) tai kupari(I), sellainen kuten tetrakis(trifenyylifosfiini)palladium, kuparikloridi tai kuparibromidi.

 Sopiva suojaryhmä amino- tai alkyyliaminoryhmälle
25 on esimerkiksi asyyliiryhmä, esimerkiksi (2-4C)alkanoyyli-ryhmä (erityisesti asetyyli), (1-4C)alkoksikarbonyyli-ryhmä (erityisesti metoksikarbonyyli, etoksikarbonyyli tai tert-butoksikarbonyyli), aryylietoksikarbonyyli-ryhmä (erityisesti bentsyylioksikarbonyyli) tai aroyyli-ryhmä (erityisesti bentsooyli). Suojauksen poisto-olosuhteet edellä
30 mainituille suojaryhmille välttämättä vaihtelevat suojaryhmän valinnan mukaisesti. Näin ollen esimerkiksi asyyli-ryhmä, sellainen kuten alkanoyyli tai alkoksikarbonyyli, tai aroyyli-ryhmä voidaan poistaa, esimerkiksi hydrolyysillä
35 sopivalla emäksellä, sellaisella kuten alkalimetalli-

hydroksidilla, esimerkiksi litium- tai natriumhydroksidilla. Vaihtoehtoisesti asyyliiryhmä, sellainen kuten tert-butoksikarbonyyliiryhmä voidaan poistaa, esimerkiksi käsittelemällä sopivalla hapolla, sellaisella kuten vetykloridi-, rikki- tai fosforihapolla tai trifluorietikkahapolla, ja aryyliimetoksikarbonyyliiryhmä, sellainen kuten bentsyylioksikarbonyyliiryhmä, voidaan poistaa, esimerkiksi hydraamalla katalyytin läsnä ollessa, sellaisen kuten palladiumhiilellä.

10 Sopiva suojaryhmä hydroksiryhmälle on esimerkiksi asyyliiryhmä, esimerkiksi (2-4C)alkanoyyliiryhmä (erityisesti asetyyli), aroyyliiryhmä (erityisesti bentsoyyli) tai aryyliimetyyliiryhmä (erityisesti bentsyyli). Suojaryhmän poisto-olosuhteet edellä mainituille suojaryhmille vaihtelevat välttämättä suojaryhmän valinnan mukaisesti. Näin ollen esimerkiksi asyyliiryhmä, sellainen kuten alkanoyyli, tai aroyyliiryhmä voidaan poistaa, esimerkiksi hydrolyysillä sopivalla emäksellä, sellaisella kuten alkalimetallihydroksidilla, esimerkiksi litium- tai natriumhydroksidilla. Vaihtoehtoisesti aryyliimetyyliiryhmä, sellainen kuten bentsyyliiryhmä, voidaan poistaa, esimerkiksi hydraamalla katalyytin läsnä ollessa, sellaisen kuten palladiumhiilellä.

25 Kaavan $Q-A^1-X^1-H$ ja kaavan II mukaiset lähtöaineet voidaan saada orgaanisen kemian vakiomenetelmillä. Sellaisten lähtöaineiden valmistus kuvataan liitteenä olevissa ei-rajoittavissa esimerkeissä, jotka tarjotaan vain havainnollistamisen vuoksi.

30 Edullisesti kaavan II, jossa Z:lla, Ar:llä, R^1 :llä, R^2 :lla ja R^3 :lla on edellä määritellyt merkitykset, mukaisia välituotteita voidaan saada kaavan Z-Ar-Y mukaisten yhdisteiden kautta, missä kaavassa Z:lla ja Ar:llä on edellä kuvatut merkitykset, ja Y on, esimerkiksi halogeeni-, formyyl-, alkanoyyli-, nitriili- tai alkoksikarbonyyliiryhmä, kuten kuvataan liitteenä olevassa kaavio I:ssä

(esitetään myöhemmin). Näin ollen esimerkiksi liitteenä olevissa ei-rajoittavissa esimerkeissä kuvataan, kuinka kaavan Z-Ar-Y, jossa Y on halogeeniryhmä, mukainen yhdiste muunnetaan kaavan II mukaiseksi yhdisteeksi.

5 Ymmärretään myös, että kaavan II mukainen välituote voidaan edullisesti saada edellä määritellystä kaavan Z-Ar-Y mukaisesta yhdisteestä, kääntämällä päinvastaiseen järjestykseen ryhmien R^2 ja R^3 liittäminen, jota käytetään kaaviossa I.

10 (b) Kaavan III mukaisen yhdisteen alkylointi, edullisesti sopivan emäksen, kuten edellä on määritelty, läsnä ollessa, kaavan Q-A¹-Z mukaisen yhdisteen kanssa, jossa Z on korvattavissa oleva ryhmä, kuten edellä on kuvattu; edellyttäen, että kun Q:ssa, Ar:ssä, R^2 :ssa tai R^3 :ssa on
15 amino-, alkyyliamino- tai hydroksiryhmä, niin mikä tahansa amino-, alkyyliamino- tai hydroksiryhmä voidaan suojata tavanomaisella suojaryhmällä kuten edellä on määritelty tai vaihtoehtoisesti mitä tahansa sellaista ryhmää ei tarvitse suojata, minkä jälkeen mikä tahansa ei-toivottava
20 suojaryhmä Q:ssa, Ar:ssä, R^2 :ssa tai R^3 :ssa poistetaan tavanomaisilla menetelmillä.

Alkylointireaktio suoritetaan edullisesti sopivassa inertissä liuottimessa kuten edellä on määritelty ja lämpötilassa, joka vaihtelee esimerkiksi 10 - 150 °C, edullisesti 100 °C:ssa tai lähellä. Reaktio voidaan edullisesti suorittaa sopivan katalyytin, kuten edellä on määritelty, läsnä ollessa.

30 Kaavojen Q-A¹-Z ja II mukaisia lähtöaineita voidaan saada orgaanisen kemian vakiomenetelmillä. Sellaisten lähtöaineiden valmistus kuvataan liitteenä olevissa ei-rajoittavissa esimerkeissä, jotka tarjotaan vain havainnollistamiseksi. Vaihtoehtoisesti tarpeelliset lähtöaineet ovat saatavissa liitteenä olevan kaavion II (esitetään myöhemmin) mukaisiin menetelmiin verrattuna analogisilla

menetelmillä tai niiden muunnelmilla, jotka kuuluvat orgaanisen kemistin vakiotaitoihin.

Sopiva suojaryhmä R^4 , kuten kaavio II:ssa käytetään, on mikä tahansa sellaisista ryhmistä, jotka alalla tunnetaan, ja käsittää minkä tahansa sopivan suojaryhmän kuten edellä on määriteltä. Esimerkkejä sellaisista ryhmistä annetaan kaaviossa II. Olosuhteet sellaisten suojaryhmien liittämiseksi ja poistolle kuvataan orgaanisen kemian tavallisissa oppikirjoissa, sellaisessa kuten esimerkiksi "Protective Groups in Organic Synthesis", T.W. Green (J. Wiley and Sons, 1981).

(c) Kaavan IV mukaisen yhdisteen alkylointi, edullisesti sopivan emäksen, kuten edellä on määriteltä, läsnä ollessa kaavan R^1-Z , jossa R^1 :llä ja Z :lla on edellä määritellyt merkitykset, kanssa; edellyttäen, että kun Q :ssa, X^1 :ssä, Ar :ssä, R^2 :ssa tai R^3 :ssa on amino-, imino-, alkyylimino- tai hydroksiryhmä, niin mikä tahansa amino-, imino-, alkyylimino- tai hydroksiryhmä voidaan suojata tavanomaisella suojaryhmällä tai vaihtoehtoisesti mitä tahansa sellaista ryhmää ei tarvitse suojata, minkä jälkeen mikä tahansa ei-toivottava suojaryhmä Q :ssa, X^1 :ssä, Ar :ssä, R^2 :ssa tai R^3 :ssa poistetaan tavanomaisilla menetelmillä.

Sopiva suojaryhmä iminoryhmälle on esimerkiksi mikä tahansa edellä määritellyistä suojaryhmistä amino- tai alkyyliminoryhmälle.

Kaavan IV mukainen tertiäärinen alkoholilähtöaine voidaan saada orgaanisen kemian vakiomenetelmillä. Edullisesti, ja kuten liitteenä olevassa kaaviossa III (esitetään myöhemmin) kuvataan, kaavan $Q-A^1-X^1-Ar-Y$, jossa Q :lla, A^1 :llä, X^1 :llä ja Ar :llä on edellä määritellyt merkitykset ja Y on, esimerkiksi halogeeni-, formyyl-, alkanoyyli-, nitriili- tai alkoksikarbonyyliryhmä, mukaisia välituotteita voidaan käyttää hyväksi kaavan IV mukaisen tertiäärisen alkoholilähtöaineen valmistuksessa.

(d) Niiden kaavan I mukaisten yhdisteiden valmistamiseksi, joissa yhdisteissä R^1 ja R^2 yhdessä muodostavat kaavan $-A^2-X^2-A^3-$ mukaisen ryhmän, joka yhdessä happiatomin kanssa, johon A^2 on kiinnittynyt, määrittelee renkaan, jossa on 5 - 7 rengasatomia, ja jossa A^2 :lla, X^2 :lla ja A^3 :lla on edellä määritellyt merkitykset, ja jossa R^3 :lla on edellä määritelty merkitys; kaavan V mukaisen yhdisteen syklistointi reaktiossa sopivan aldehydin tai ketonin kanssa tai sen hemiasetaalin tai asetaalin kanssa tai kaavan $Z-A^2-Z$ mukaisen yhdisteen kanssa, jossa kaavassa Z :lla on edellä määritelty merkitys; edellyttäen, että kun Q :ssa, X^1 :ssä tai Ar :ssä on amino-, imino-, alkyylimino- tai hydroksiryhmä, niin mikä tahansa amino-, imino-, alkyylimino- tai hydroksiryhmä suojataan tavanomaisella suojaryhmällä, min-
 5
 10
 15

kä jälkeen mikä tahansa ei-toivottava suojaryhmä Q :ssa, X^1 :ssä tai Ar :ssä poistetaan tavanomaisilla menetelmillä.

Kaavan V mukaisen yhdisteen syklistointi sopivan aldehydin tai ketonin kanssa tai sen hemiasetaalin tai asetaalin kanssa suoritetaan edullisesti sopivan hapon läsnä
 20
 ollessa. Sopiva happo syklistointireaktiolle on esimerkiksi epäorgaaninen happo, sellainen kuten vetykloridi-, rikki- tai fosforihappo, tai, esimerkiksi orgaaninen happo, sellainen kuten *p*-tolueenisulfonihappo tai trifluorietikkahappo. Syklistointireaktio suoritetaan edullisesti sopivassa inertissä liuottimessa tai laimentimessa, esimerkiksi
 25
 1,2-dimetoksietaanissa tai tetrahydrofuraanissa. Edullisesti reaktio suoritetaan käyttäen sopivaa aldehydiä tai ketonia tai niiden hemiasetaali- tai asetaalijohdannaista sekä reaktanttina että laimentimena. Syklistointi on tehokas lämpötilassa, joka vaihtelee, esimerkiksi välillä 20 -
 30
 150 °C, edullisesti laimentimen tai liuottimen kiehumispisteessä tai lähellä sitä.

Kaavan V mukaisen yhdisteen syklistointi kaavan $Z-A^2-Z$ mukaisen yhdisteen kanssa suoritetaan edullisesti

sopivan emäksen, kuten edellä on määritelty, läsnä ollessa.

Kaavan V mukainen tertiaarinen alkoholilähtöaine voidaan saada orgaanisen kemian vakiomenetelmillä. Edullisesti ja kuten liitteenä olevassa kaaviossa IV (esitetään myöhemmin) kuvataan, kaavan $Q-A^1-X^1-Ar-Y$, jossa Q:lla, A^1 :llä, X^1 :llä, Ar:llä ja Y:llä on edellä määritellyt merkitykset, mukaisia välituotteita voidaan käyttä hyväksi kaavan V mukaisen tertiaarisen alkoholilähtöaineen valmistuksessa.

(e) Kaavan I mukaisten yhdisteiden valmistamiseksi, jossa kaavassa X^1 on sulfinyyli- tai sulfonyyliryhmä, jossa R^2 ja R^3 yhdessä muodostavat kaavan $-A^2-X^2-A^3-$ mukaisen ryhmän ja X^2 on sulfinyyli- tai sulfonyyliryhmä tai jossa R^1 ja R^2 yhdessä muodostavat kaavan $-A^2-X^2-A^3-$ mukaisen ryhmän ja X^2 on sulfinyyli- tai sulfonyyliryhmä, kaavan I mukaisen yhdisteen oksidointi, jossa kaavassa X^1 on tioryhmä, jossa R^2 ja R^3 yhdessä muodostavat kaavan $-A^2-X^2-A^3-$ mukaisen ryhmän ja X^2 on tioryhmä tai jossa R^1 ja R^2 yhdessä muodostavat kaavan $-A^2-X^2-A^3-$ mukaisen ryhmän ja X^2 on tioryhmä.

Sopiva hapettava aine on, esimerkiksi mikä tahansa alalla tunnettu aine tion hapettamiseksi sulfinyyliksi ja/ tai sulfonyliksi, esimerkiksi vetyperoksidi, perhappo (sellainen kuten 3-klooriperoksibentsoe- tai peroksietikahappo), alkalimetalliperoksisulfaatti (sellainen kuten kaliumperoksimonosulfaatti), kromitrioksidi tai kaasumainen happi platinan läsnä ollessa. Hapetus suoritetaan yleensä niin lievissä olosuhteissa kuin mahdollista ja hapettavan aineen vaadittavan stökiometrisen määrän kanssa ylihapettumisen riskin ja muiden funktionaalisten ryhmien vaurioiden vähentämiseksi. Yleensä reaktio suoritetaan sopivassa liuottimessa tai laimentimessa, sellaisessa kuten metyleenikloridissa, kloroformissa, asetonissa, tetrahydrofuraanissa tai tert-butyyylimetyylieetterissä ja lämpötilassa, esimerkiksi ympäristön lämpötilassa tai lähellä

sitä, joka vaihtelee välillä 15 - 35 °C. Kun vaaditaan yhdiste, jossa on sulfinyyli-ryhmä, voidaan myös käyttää heikompaa hapettavaa ainetta, esimerkiksi natrium- tai kaliummetaperiodaattia, edullisesti polaarissa liuottimessa, sellaisessa kuten etikkahapossa tai etanolissa. Ymmärretään, että kun vaaditaan kaavan I mukainen yhdiste, joka sisältää sulfonyyli-ryhmän, se voidaan saada hapettamalla vastaava sulfinyyliyhdiste kuten myös vastaava tioyhdiste.

10 (f) Kaavan I mukaisten yhdisteiden valmistamiseksi, joissa yhdisteissä Ar:ssä on alkanoyyliaminosubstituentti, kaavan I mukaisen yhdisteen asylointi, jossa kaavassa Ar:ssä on aminosubstituentti.

Sopiva asyloiva aine on esimerkiksi mikä tahansa alalla tunnettu aine aminon asyloimiseksi asyyliaminoksi, esimerkiksi asyylihalidi, esimerkiksi (2-6C)alkanoyylikloridi tai -bromidi sopivan emäksen läsnä ollessa, alkaanihappoanhydridi, esimerkiksi (2-6C)alkaanihappoanhydridi tai alkaanihapon seka-anhydridi, esimerkiksi seka-anhydridi, joka on muodostettu saattamalla alkaanihappo reagoimaan (1-4C)alkoksikarbonyylihalidin, esimerkiksi (1-4C)alkoksikarbonyylikloridin, kanssa sopivan emäksen läsnä ollessa. Yleensä reaktio suoritetaan sopivassa liuottimessa tai laimentimessa, sellaisessa kuten metyleenikloridissa, asetonissa, tetrahydrofuraanissa tai tert-butyyli-metyyli-eetterissä ja lämpötilassa, esimerkiksi ympäristön lämpötilassa tai lähellä sitä, joka vaihtelee välillä 15 - 35 °C. Sopiva emäs, kun se vaaditaan, on, esimerkiksi pyridiini, 4-dimetyyliaminopyridiini, trietyyliamiini, etyyliidi-isopropyliamiini, N-metyylimorfoliini, alkalimetallikarbonaatti, esimerkiksi kaliumkarbonaatti, tai alkalimetallikarboksylaatti, esimerkiksi natriumasettaatti.

30 (g) Kaavan I mukaisten yhdisteiden valmistamiseksi, jossa kaavassa Q:ssa on alkyyli- tai substituoitu alkyylisubstituentti käytettävissä olevassa typpi-atomissa, tai

jossa Ar:ssä on alkoksi- tai substituoitu alkoksisubstituentti, kaavan I mukaisen yhdisteen alkylointi, jossa kaavassa Q:ssa on vetyatomi mainitussa käytettävissä olevassa typpiatomissa tai jossa Ar:ssä on hydroksisubstituentti.

Sopiva alkyloiva aine on esimerkiksi mikä tahansa alalla tunnettu aine käytettävissä olevan typpiatomin alkyloimiseksi tai hydroksin alkoksiksi tai substituoiduksi alkoksiksi, esimerkiksi alkyyli- tai substituoitu alkyylihalidi, esimerkiksi (1-6C)alkyylikloridi, -bromidi tai -jodidi tai substituoitu (1-4C)alkyylikloridi, -bromidi tai -jodidi, sopivan emäksen läsnä ollessa. Sopiva emäs alkylointireaktioon on, esimerkiksi alkali- tai maa-alkalimetallikarbonaatti, natriumhydroksidi, kaliumhydroksidi, natriumhydridi tai kaliumhydridi. Alkylointireaktio suoritetaan edullisesti sopivassa inertissä liuottimessa tai laimentimessa, esimerkiksi N,N-dimetyyliformamidissa, dimetyylisulfoksidissa, asetonissa, 1,2-dimetoksietaanissa tai tetrahydrofuraanissa ja lämpötilassa, joka vaihtelee, esimerkiksi välillä 10 - 150 °C, edullisesti ympäristön lämpötilassa tai lähellä sitä.

(h) Niiden kaavan I mukaisten yhdisteiden valmistamiseksi, jossa kaavassa Q:ssa on yksi tai kaksi tiokso-substituenttia, reaktiolla kaavan I, jossa Q:ssa on yksi tai kaksi oksosubstituenttia, mukaisen bisyklisen heterosyklisen yhdisteen ja tiationireagenssin välillä, sellaisella, että kukin oksosubstituentti muunnetaan tiokso-substituentiksi; edellyttäen, että kun Q:ssa, X¹:ssä, Ar:ssä, R²:ssa tai R³:ssa on amino-, imino-, alkyyliamino- tai hydroksiryhmä, niin mikä tahansa sellainen ryhmä voidaan suojata tavanomaisella suojaryhmällä tai vaihtoehtoisesti mitä tahansa sellaista ryhmää ei tarvitse suojata, minkä jälkeen mikä tahansa ei-toivottava suojaryhmä Q:ssa, X¹:ssä, Ar:ssä, R²:ssa ja R³:ssa poistetaan tavanomaisilla menetelmillä.

Sopiva tiationireagenssi on esimerkiksi mikä tahansa alalla tunnettu aine oksoryhmän muuntamiseksi tiokso-ryhmäksi, sellainen kuten, esimerkiksi 2,4-bis(4-metoksifenyyli)-1,3-ditia-2,4-difosfetaani-2,4-disulfidi (Lawesson's Reagent) tai fosforipentasulfidi. Tiationi-reaktio suoritetaan yleensä tiationireagenssin vaaditun stökiometrisen määrän kanssa muiden funktionaalisten ryhmien vaurioiden riskin vähentämiseksi. Yleensä reaktio suoritetaan sopivassa liuottimessa tai laimentimessa, sellaisessa kuten tolueeni, ksyleeni tai tetrahydrofuraani, ja lämpötilassa, esimerkiksi liuottimen tai laimentimen palautusjäähdytyslämpötilassa tai lähellä sitä, joka vaihtelee välillä 65 - 150 °C.

Kun vaaditaan kaavan I mukaisen uuden yhdisteen farmaseuttisesti hyväksyttävä suola, se voidaan saada esimerkiksi mainitun yhdisteen reaktiolla sopivan hapon tai emäksen kanssa käyttäen tavanomaista menetelmää. Kun vaaditaan optisesti aktiivinen muoto kaavan I mukaisesta yhdisteestä, se voidaan saada suorittamalla yksi edellä kuvatuista menetelmistä käyttäen optisesti aktiivista lähtöainetta tai mainitun yhdisteen raseemisen muodon resoluutiolla käyttäen tavanomaista menetelmää.

Monet tässä määritellyt välituotteet ovat uusia, esimerkiksi kaavojen IV ja V mukaiset, ja ne tarjotaan keksinnön lisäpiirteenä.

Kuten aikaisemmin on esitetty, kaavan I mukaiset uudet yhdisteet ovat 5-LO-entsyymin inhibiittoreita. Tämän inhibition vaikutukset voidaan osoittaa käyttäen yhtä tai useampaa alla esitetyistä vakiomenetelmistä:

a) In vitro -spektrofotometrinen entsyymin määrittämys- systeemi, joka arvioi koeyhdisteen inhibitoriset ominaisuudet soluvapaassa systeemissä käyttäen 5-LO:ta, joka on eristetty marsujen neutrofiileistä, ja kuten D. Aharony ja R.L. Stein kuvaavat julkaisussa (J. Biol. Chem., 1986, 261(25), 11512 - 11519). Tämä koe tarjoaa mitan koeyhdis-

teen sisäisille inhibitorisille ominaisuuksille liukoista 5-LO:ta kohtaan ekstrasellulaarisessa ympäristössä.

b) In vitro -määrityssysteemi, johon sisältyy koe-
 yhdisteen inkubointi heparinisoidun ihmisen veren kanssa
 5 ennen altistusta kalsium-ionifori A23187:lle ja sitten
 mittaamalla epäsuorasti inhibitoriset vaikutukset 5-LO:ta
 kohtaan määrittämällä LTB₄:n määrä käyttäen spesifisiä ra-
 dioimmunoanalyysijä, joita Carey ja Forder kuvaavat (F.
 10 Carey ja R.A. Forder, Prostaglandins, Leukotrienes Med.,
 1986, 22, 57; Prostaglandins, 1984, 28, 666; Brit. J.
Pharmacol. 1985, 84, 34P), joka käsittää proteiini-LTB₄-
 konjugaatin käytön, joka on valmistettu käyttäen menetel-
 mää, jonka Young et alia ovat kuvanneet (Prostaglandins,
 1983, 26(4), 605 - 613). Koe yhdisteen vaikutukset syklo-
 15 oksygenaasientsyymiin (joka sisältyy vaihtoehtoiseen ara-
 kidonihapon metaboliseen reittiin ja aiheuttaa prostaglan-
 diinien, tromboksaanien ja niihin liittyvien metaboliittien
 kehittymisen) voidaan mitata samaan aikaan käyttäen spesi-
 fistä radioimmunoanalyysiä tromboksaani-B₂:lle (TxB₂), jon-
 20 ka Carey ja ja Forder ovat kuvanneet (ks. edellä). Tämä
 koe tarjoaa myös osoituksen koe yhdisteen vaikutuksista
 5-LO:ta ja myös syklo-oksigenaasia kohtaan proteiinien ja
 verisolujen läsnä ollessa. Se sallii inhibitorisen vaiku-
 tuksen selektiivisyyden arvioimisen 5-LO:ta tai syklo-
 25 oksygenaasia kohtaan.

c) Ex vivo -määrityssysteemi, joka on edellä ol-
 leen b)-kohdan mukaisen menetelmän muunnelma ja joka kä-
 sittää koe yhdisteen antamisen (tavallisesti oraalisesti
 suspensiona, joka on valmistettu lisäämällä koe yhdisteen
 30 liuosta dimetyylisulfoksidissa karboksimeetyyliselluloo-
 saan), verinäytteen ottamisen, heparinisoinnin, altistuk-
 sen A23187:lle ja LTB₄:n ja TxB₂:n radioimmunoanalyysin.
 Tämä koe tarjoaa osoituksen koe yhdisteen hyötyosuudesta
 5-LO:n tai syklo-oksigenaasin inhibiittorina.

d) In vitro -määrityssysteemi, joka käsittää koeyhdisteen inhibitoristen ominaisuuksien mittaamisen LTC₄:n ja PGE₂:n vapautumiseen, joka on indusoitu tsymosaanilla hiiren peritoneaalisissa makrofaageissa käyttäen Humes'n menetelmää (J.L. Humes et alia, Biochem. Pharmacol., 1983, 32, 2319 - 2322) ja tavanomaisia radioimmunoanalyysisysteemejä LTC₄:n ja PGE₂:n mittaamiseksi. Tämä koe tarjoaa osoituksen inhibitorisista vaikutuksista 5-LO:ta ja syklo-oksigenaasia kohtaan ei-proteiinipitoisessa systeemissä.

e) In vivo -systeemi käsittäen koeyhdisteen inhiboivan vaikutuksen mittaamisen arakidonihapon aiheuttamaa inflammatorista vastetta kohtaan kanin ihomallissa, jonka D. Aked et alia ovat kehittäneet (Brit. J. Pharmacol., 1986, 89, 431-438). Tämä koe tarjoaa in vivo mallin 5-LO-inhibiittoreille, jotka annetaan topikaalisesti tai oraalisesti.

f) In vivo -systeemi käsittäen oraalisesti tai intravenoosisesti annetun koeyhdisteen vaikutusten mittaamisen leukotrieenistä riipuvassa bronkokonstriktiossa, joka on indusoitu antigeenialtistuksella marsuissa, joille on ennalta annettu antihistamiinia (mepyramiini), β -adrenerginen blokkava aine (propranololi) ja syklo-oksigenaasi-inhibiittori (indometasiini) käyttäen W.H. Anderson et alia'n menetelmää (British J. Pharmacology, 1983, 78(1), 67 - 574). Tämä koe tarjoaa edelleen in vivo -kokeen 5-LO-inhibiittorien havaitsemiseksi.

g) In vivo -systeemi käsittäen oraalisesti annetun koeyhdisteen vaikutukset LTB₄:n vapautumiseen, joka on indusoitu tsymosaanilla ilmapussissa, joka on luotu urosrotien selän subkutaaniseen kudokseen. Rotat nukutetaan ja ilmapussit muodostetaan injektoimalla steriiliä ilmaa (20 ml). Toinen ilmainjektio (10 ml) annetaan samoin 3 päivän kuluttua. 6 päivän kuluttua alkuperäisestä ilmainjektiosta annetaan koeyhdiste (tavallisesti oraalisesti suspensiona, joka on valmistettu lisäämällä koeyhdisteen

liuos dimetyylisulfoksidissa hydroksipropyylimetyylisel-
luloosaan), jota seuraa pussinsisäinen injektio tsymosaa-
nia (1 ml 1 % suspensio fysiologisessa suolaliuoksessa).
3 tunnin kuluttua rotat tapetaan, ilmapussit huuhdellaan
5 fysiologisella suolaliuoksella ja edellä kuvattua radioim-
munoanalyysiä käytetään LTB_4 :n määrittämiseksi huuhteissa.
Tämä koe tarjoaa osoituksen inhibitorisista vaikutuksista
5-LO:ta kohtaan inflammatorisessa ympäristössä.

Vaikka kaavan I mukaisten yhdisteiden farmakologi-
10 set ominaisuudet vaihtelevat rakenteellisten muutosten
mukaisesti, kuten on oletettavissa, yleensä kaavan I mu-
kaisilla yhdisteillä on 5-LO-inhibitorisia vaikutuksia
seuraavilla konsentraatioilla tai annoksilla yhdessä tai
useammassa edellä kuvatuista kokeista a) - f):

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

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

Koe c): oraallinen ED_{50} välillä, esimerkiksi 0,1 -
100 mg/kg;

20 Koe d): IC_{50} (LTC_4) välillä, esimerkiksi 0,001 -
1 μM , IC_{50} (PGE_2) välillä, esimerkiksi 20 - 1 000 μM ;

Koe e): tulehduksen inhibitio välillä, esimerkiksi
0,3 - 100 μg intradermaalisesti;

25 Koe f): ED_{50} välillä, esimerkiksi 0,5 - 10 mg/kg
i.v.;

Koe g): oraallinen ED_{50} (LTB_4) välillä, esimerkiksi
0,1 - 50 mg/kg.

Avointa toksisuutta tai muita epäsuotuisia vaiku-
tuksia ei ole läsnä kokeissa c), e), f) ja/tai g), kun
30 kaavan I mukaisia yhdisteitä annetaan niiden minimi inhi-
bitorisen annoksen tai konsentraation useina monikertoina.

Näin ollen esimerkin avulla yhdisteellä 4-[5-fluo-
ri-3-(2,2,4-trimetyyli-3-okso-2,3-dihydro-4H-1,4-bentsok-
satsin-7-yyli-3-okso-2,3-dihydro-4H-1,4-bentsok-
satsin-7-yyli-3-okso-2,3-dihydro-4H-1,4-bentsok-
35 on IC_{50} 0,05 μM LTB_4 :lle kokeessa b) ja oraallinen ED_{50}

1,5 mg/kg versus LTB₄ kokeessa g); yhdisteellä 4-[5-fluori-3-(4-metyyli-3-okso-2,3-dihydro-4H-1,4-bentsoksatsin-7-yyli-
metoksi)fenyyli]-4-metoksitetrahydropyraani on IC₅₀ 0,04 µM LTB₄:lle kokeessa b) ja oraalinen ED₅₀ 0,4 mg/kg
5 versus LTB₄ kokeessa g); yhdisteellä 4-[5-fluori-3-(4-metyyli-3-tiokso-2,3-dihydro-4H-1,4-bentsoksatsin-7-yyli-
tio)fenyyli]-4-metoksitetrahydropyraani on IC₅₀ 0,3 µM LTB₄:lle kokeessa b) ja oraalinen ED₅₀ 1,5 mg/kg versus LTB₄
kokeessa g); ja yhdisteellä 4-[5-fluori-3-(4-metyyli-3-okso-2,3-dihydro-4H-1,4-bentsoksatsin-7-yyli-
10 tio)fenyyli]-4-metoksitetrahydropyraani on IC₅₀ 0,05 µM LTB₄:lle kokeessa b) ja oraalinen ED₅₀ 0,15 mg/kg versus LTB₄ kokeessa g).
Yleensä kaavan I mukaisilla yhdisteillä, jotka ovat erityisen edullisia, on IC₅₀ < 1µM LTB₄:lle kokeessa b) ja
15 oraalinen ED₅₀ < 100 mg/kg LTB₄:lle kokeissa c) ja/tai g).

Nämä yhdisteet ovat esimerkkejä keksinnön mukaisista yhdisteistä, jotka osoittavat selektiivisiä inhibitorisia ominaisuuksia 5-LO:lle vastoin kuin syklo-oksigenaasille, joiden selektiivisten ominaisuuksien oletetaan antavan parempia terapeuttisia ominaisuuksia, esimerkiksi
20 gastrointestinaalisten sivuvaikutusten, jotka liittyvät usein syklo-oksigenaasi-inhibiittoreihin, sellaiseen kuten indometasiiniin, väheneminen tai puuttuminen.

Keksinnön lisäpiirteen mukaisesti tarjotaan farmaseuttinen koostumus, joka käsittää kaavan I mukaisen bi-
25 sykklisen heterosyklisen yhdisteen tai sen farmaseuttisesti hyväksyttävän suolan yhdessä farmaseuttisesti hyväksyttävän laimentimen tai kantajan kanssa.

Koostumus voi olla muodossa, joka sopii oraaliseen käyttöön, esimerkiksi tablettina, kapselina, vesipitoisena
30 tai öljypitoinen liuoksena, suspensiona tai emulsiona; topikaaliseen käyttöön, esimerkiksi rasvana, voiteena, geelinä tai vesipitoisena tai öljymäisenä liuoksena tai suspensiona; nasaaliseen käyttöön, esimerkiksi nuuskana, nenäsuihkeena tai nenätippoina; vaginaaliseen tai rektaali-

seen käyttöön, esimerkiksi peräpuikkona; inhalaatiolla annettavaksi, esimerkiksi hienojakoisena jauheena tai nestemäisenä aerosolina; sublinguaaliseen tai bukkalaaliseen käyttöön, esimerkiksi tablettina tai kapselina; tai parenteraaliseen käyttöön (käsittäen intravenoosin, subkutaanisen, intramuskulaarisen, intravaskulaarisen tai infuusion), esimerkiksi steriilinä vesipitoisena tai öljymäisenä liuoksena tai suspensiona. Yleensä edellä mainitut koostumukset voidaan valmistaa tavanomaisella tavalla käyttäen tavanomaisia täyteaineita.

Aktiivisen ainesosan määrä (joka on kaavan I mukainen bisyklinen heterosyklinen yhdiste tai sen farmaseuttisesti hyväksyttävä suola), joka yhdistetään yhden tai useamman täyteaineen kanssa yksittäisen annosmuodon valmistamiseksi, vaihtelee välttämättä riipuen hoidettavasta isännästä ja erityisestä annostelureitistä. Esimerkiksi koostumus, joka on tarkoitettu oraaliseen annosteluun ihmisille, sisältää yleensä, esimerkiksi 0,5 mg - 2 g aktiivista ainetta yhdistettynä sopivan ja tarkoituksenmukaisen määrän kanssa täyteainetta, joka määrä voi vaihdella noin 5 - noin 98 % koko koostumuksen painosta. Yksikköannosmuodot sisältävät yleensä noin 1 mg - noin 500 mg aktiivista ainesosaa.

Keksinnön lisäpiirteiden mukaisesti tarjotaan kaavan I mukainen bisyklinen heterosyklinen yhdiste tai sen farmaseuttisesti hyväksyttävä suola käytettäväksi hoitomenetelmässä ihmis- tai eläinruumiin terapiassa.

Keksintö käsittää myös menetelmän sairaustilan tai lääketieteellisen tilan hoitoon, jonka tilan välittää yksistään tai osittain yksi tai useampi leukotrieeni, mikä käsittää tehokkaan määrän antamisen aktiivista ainesosaa, kuten edellä on määritelty, sellaista hoitoa vaativalle lämminveriselle eläimelle. Keksintö tarjoaa myös sellaisen aktiivisen ainesosan käytön uuden lääkkeen valmistuksessa

käytettäväksi leukotrieenien välittämässä sairaudessa tai lääketieteellisessä tilassa.

5 Kaavan I mukaisen yhdisteen annoksen koko terapeut-
tiseen tai profylaktiseen käyttöön vaihtelee luonnollises-
ti olosuhteiden luonteen ja vakavuuden, eläimen tai potil-
laan iän ja sukupuolen ja annostusreitit mukaan lääketie-
teessä hyvin tunnettujen periaatteiden mukaisesti. Kuten
edellä on mainittu, kaavan I mukaiset yhdisteet ovat hyö-
dyllisiä niiden allergisten ja inflammatoristen tilojen
10 hoidossa, jotka johtuvat yksistään tai osittain arkidoni-
hapon metaboliittien, jotka syntyvät lineaarisella reitil-
lä (5-LO:n katalysoima), ja erityisesti leukotrieenien,
joiden tuotantoa 5-LO välittää, vaikutuksista. Kuten edel-
lä on mainittu, sellaiset tilat käsittävät esimerkiksi
15 astmaattiset tilat, allergiset reaktiot, allergisen riniit-
tin, allergisen shokin, psoriasiksen, atooppisen dermatiit-
tin, tulehdusluonteiset kardiovaskulaariset ja kerebrovas-
kulaariset häiriöt, artriittisen ja inflammatorisen nivel-
sairauden ja inflammatoriset suolisairaudet.

20 Käytettäessä kaavan I mukaista yhdistettä terapeut-
tisiin tai profylaktisiin tarkoituksiin se annetaan yleens-
sä niin, että saadaan päivittäinen annos välillä, esimer-
kiksi 0,5 mg - 75 mg per ruumiin paino-kg annettuna tar-
vittaessa jaettuina annoksina. Yleensä annetaan pienempiä
25 annoksia, kun käytetään parenteraalista reittiä. Näin ol-
len esimerkiksi intravenoosiseen annosteluun käytetään
yleensä annosta, joka vaihtelee, esimerkiksi 0,5 mg -
30 mg per ruumiin paino-kg. Samoin inhalaatiolla annoste-
luun käytetään annosta, joka vaihtelee, esimerkiksi 0,5 -
30 25 mg per ruumin paino-kg.

Vaikka kaavan I mukaiset yhdisteet ovat ensisijai-
sesti arvokkaita terapeuttisina aineina käytettäväksi läm-
minverisissä eläimissä (käsittäen ihmisen), ovat ne myös
hyödyllisiä, milloin tahansa tarvitaan 5-LO-entsyymin in-
hibointia. Näin ollen ne ovat hyödyllisiä farmakologisina
35

standardeina käytettäväksi uusien biologisten kokeiden kehittämässä ja uusien farmakologisten aineiden etsimisessä.

5 Niiden vaikutusten johdosta leukotrieenien tuotantoon kaavan I mukaisilla yhdisteillä on tiettyjä sytoprotektiivisia vaikutuksia, esimerkiksi ne ovat hyödyllisiä tiettyjen epäedullisten gastrointestinaalisten vaikutusten, jotka ovat syklo-oksigenaasia inhiboivien ei-steroidisten anti-inflammatoristen aineiden (NSAIA), sellaista
10 kuten indometasiini, asetyylisalisyylihappo, ibuprofeeni, sulindaakki, tolmetiini ja piroksikaami, aiheuttamia, vähentämisessä tai suppressoinnissa. Edelleen kaavan I mukaisen 5-LO-inhibiittorin antaminen yhdessä NSAIA:n kanssa voi johtaa jälkimmäisen aineen määrän, joka tarvitaan
15 tuottamaan terapeuttinen vaikutus, pienenemiseen näin vähentäen epäedullisten sivuvaikutusten todennäköisyyttä. Keksinnön lisäpiirteeseen mukaisesti tarjotaan farmaseuttinen koostumus, joka käsittää kaavan I mukaisen bisyklisen heterosyklisen yhdisteen tai sen farmaseuttisesti hyväksyttävän suolan kuten edellä on määriteltä yhdessä tai sekoitettuna syklo-oksigenaasia inhiboivan ei-steroidisen anti-inflammatorisen aineen (sellaisen kuten edellä on mainittu) ja farmaseuttisesti hyväksyttävän laimentimen tai kantajan kanssa.

25 Kaavan I mukaisten yhdisteiden sytoprotektiiviset vaikutukset voidaan osoittaa, esimerkiksi standardilla laboratoriomallilla, joka määrittää suojauksen indometasiinilla tai etanolilla indusoidun ruuansulatuskanavan ulseroitumista vastaan rotilla.

30 Keksinnön mukaiset koostumukset voivat lisäksi sisältää yhden tai useamman terapeuttisen tai profylaktisen aineen, jonka tiedetään olevan arvokas hoidettavassa sairaudessa. Näin ollen esimerkiksi tunnettu verihiutaleitten aggregaation inhibiittori, hypolipeeminen aine, anti-hypertensiivinen aine, β -adrenerginen blokkaja tai vaso-
35

dilaattori voi hyödyllisesti myös olla läsnä keksinnön mukaisessa farmaseuttisessa koostumuksessa käytettäväksi sydän- tai verisuonisairauden tai tilan hoidossa. Samoin esimerkin avulla antihistamiini, steroidi (sellainen kuten beklometasonidipropionaatti), natriumkromoglykaatti, fosfodiesteri-inhibiittori tai β -adrenerginen stimulantti voi hyödyllisesti myös sisältyä keksinnön mukaiseen koostumukseen käytettäväksi pulmonaarisen sairauden tai tilan hoidossa.

10 Keksintöä havainnollistetaan nyt seuraavilla ei-rajoittavilla esimerkeillä, joissa, jos muuten ei mainita:

(i) haihdutukset suoritettiin kiertohaihdutuksella vakuuissa ja work-up-menetelmät suoritettiin kiinteäainejäännöksen suodatuksen jälkeen;

15 (ii) työvaiheet suoritettiin huoneenlämpötilassa, joka on välillä 18 - 25 °C ja inertissä kaasuilmakehässä, sellaisessa kuten argonissa;

(iii) pylväskromatografia (liekkimenetelmällä) ja keskipaineinen nestekromatografia (MPLC) suoritettiin Merck Kieselgel piidioksidilla (Art. 9385) tai Merck Lichrorep RP-18 (Art. 9303) käänteisfaasi piidioksidilla, joka on saatu E. Meck'ltä, Darmstadt, W. Germany;

20 (iv) saannot annetaan vain havainnollistamiseksi eivätkä ole välttämättä suurimmat saatavissa olevat;

25 (v) kaavan I mukaisilla lopputuotteilla on tyydyttävät mikroanalyysit ja niiden rakenteet vahvistettiin NMR:llä ja massaspektraalisilla tekniikoilla;

(vi) välituotteita ei yleensä täysin kuvattu ja puhtaus määritettiin ohutkerroskromatografisilla, infrapuna- (IR) tai NMR-analyyseillä;

30 (vii) sulamispisteet ovat korjaamattomat ja määritettiin käyttäen automaattista sulamispistelaiteistoa, Mettler SP62, tai öljyhaudelaitteistoa; kaavan I mukaisten lopputuotteiden sulamispisteet määritettiin kiteytyksen jälkeen perinteisestä orgaanisesta liuottimesta, sellai-

sesta kuten etanolista, metanolista, asetonista, eetteristä tai heksaanista, yksin tai sekoitettuna; ja

(viii) seuraavia lyhenteitä on käytetty:

	THF	tetrahydrofuraani;
5	DMSO	dimetyylisulfoksidi;
	DMF	N,N-dimetyyliformamidi;
	DMA	N,N-dimetyyliasetamidi.

Esimerkki 1

7-bromimetyyli-4-metyyli-3-okso-2,3-dihydro-4H-1,4-bentsoksatsiinia (0,127 g) lisättiin seokseen, jossa oli 4-(5-fluori-3-hydroksifenylyli)-4-metoksitetrahydropraania (0,113 g), kaliumkarbonaattia (0,083 g) ja DMF:ää (1 ml). Seosta sekoitettiin ympäristön lämpötilassa 24 tunnin ajan. Seos jaettiin dietyylieetterin ja veden välillä. Orgaaninen faasi pestiin vedellä, kuivattiin (MgSO₄) ja haihdutettiin. Jäännös puhdistettiin pylväskromatografialla käyttäen eluenttina metyleenikloridin ja dietyylieetterin 9:1 til./til. seosta. Näin saatiin 4-[5-fluori-3-(4-metyyli-3-okso-2,3-dihydro-4H-1,4-bentsoksatsin-7-yylime-toksi)fenylyli]-4-met-oksitetrahydropyraania (0,132 g, 68 %), s.p. 87-89 °C (uudelleenkiteytettiin heksaanista). NMR-spektri (CDCl₃, δ-arvot) 1,75 - 2,0 (m, 4H), 2,98 (s, 3H), 3,37 (s, 3H), 3,65 - 3,9 (m, 4H), 4,62 (s, 2H), 4,98 (s, 2H), 6,5 - 7,2 (m, 6H).

7-bromimetyyli-4-metyyli-3-okso-2,3-dihydro-4H-1,4-bentsoksatsiini, jota käytettiin lähtöaineena, saatiin seuraavasti:

Etyylibromiasetaattia (20 g) lisättiin seokseen, jossa oli 5-metyyli-2-nitrofenolia (17 g), kaliumkarbonaattia (17 g) ja asetonia (170 ml), ja seosta kuumennettiin 60 °C:seen 90 minuutin ajan. Seos jäädytettiin ympäristön lämpötilaan ja jaettiin dietyylieetterin ja veden välillä. Orgaaninen faasi pestiin vuorotellen 1 N vesipitoisella natriumhydroksidiliuoksella, vedellä ja suolavedellä, kuivattiin (MgSO₄) ja haihdutettiin. Jäännös uudel-

leenkiteytettiin seoksesta, joka sisälsi dietyylieetteriä ja heksaania. Näin saatiin etyyli-2-(5-metyyli-2-nitrofenoksi)asettaattia (21,5 g, 82 %) s.p. 67 °C.

5 Seosta, jossa oli näin saatua tuotetta, palladium hiilellä -katalyytti (10 % p/p, 0,6 g) ja etanolia (300 ml), sekoitettiin ympäristön lämpötilassa vetyilmakehässä 1 tunnin ajan. Seos suodatettiin. Suodos liuotettiin tolueniin ja liuosta kuumennettiin 50 °C:seen 30 minuutin ajan. Seos haihdutettiin. Jäännös trituroitiin dietyylieetterin kanssa, jolloin saatiin 7-metyyli-3-okso-2,3-dihydro-4H-1,4-bentsoksatsiinia (14 g, 95 %), s.p. 197 °C.

10 Osa näin saadusta tuotteesta (11,4 g) lisättiin sekoitettuun suspensioon, jossa oli natriumhydridiä (60 % paino/paino dispersio mineraaliöljyssä, 3,36 g; öljy poistettiin pesemällä kiinteä aine petrolieetterillä) DMF:ssä (70 ml), ja seosta sekoitettiin ympäristön lämpötilassa 1 tunnin ajan. Metyylijodidia (14,9 g) lisättiin ja seosta sekoitettiin ympäristön lämpötilassa 1 tunnin ajan. Seos jaettiin veden ja dietyylieetterin ja etyyliasetaatin 1:1 til./til. seoksen välillä. Orgaaninen faasi pestiin kyl-
15 lästetyllä vesipitoisella natriumtiosulfaattiliuoksella ja suolavedellä, kuivattiin (MgSO₄) ja haihdutettiin. Näin saatiin 4,7-dimetyyli-3-okso-2,3-dihydro-4H-1,4-bentsoksatsiinia (11,5 g, 92 %), s.p. 107 °C.

25 N-bromisukkiini-imidiä (4,27 g) ja bentsoyyliperoksidia (0,1 g) lisättiin vuorotellen seokseen, jossa oli näin saatua tuotetta (3,54 g) ja hiilitetrakloridia (50 ml), ja seosta kuumennettiin palautusjäähdytyslämpötilaan 15 minuutin ajan. Seos jäähdytettiin ympäristön lämpötilaan, suodatettiin ja haihdutettiin. Jäännös puhdistettiin pylväskromatografialla käyttäen eluenttina alussa metyleenikloridin ja petrolieetterin (k.p. 40 - 60 °C) 9:1 til./til. seosta ja sitten metyleenikloridia. Näin saatiin öljy, joka kiteytyi trituroitaessa dietyylieetterin kanssa,
30 sa, jolloin saatiin vaadittu lähtöaine (0,27 g, 5 %).

4-(5-fluori-3-hydroksifenyyli)-4-metoksitetrahydro-
pyraani, jota käytettiin lähtöaineena, saatiin seuraavas-
ti:

5 Natriumhydridiä (50 % paino/paino dispersio mine-
raaliöljyssä, 12,4 g) lisättiin osissa seokseen, jossa oli
bentsyylialkoholia (26,7 ml) ja DMA:ta (500 ml), ja seosta
sekoitettiin ympäristön lämpötilassa 1 tunnin ajan. 1-bro-
mi-3,5-difluoribentseeniä (50 g) lisättiin varovasti seu-
raavan eksotermisen reaktion voimakkuuden kontrolloimisek-
10 si. Seosta sekoitettiin ympäristön lämpötilassa 2 tunnin
ajan ja liuotin haihdutettiin. Jäännös jaettiin metyleeni-
kloridin ja veden välillä ja orgaaninen faasi pestiin ve-
dellä (4 x 50 ml), kuivattiin (MgSO₄) ja haihdutettiin.
Jäännös puhdistettiin tislaamalla, jolloin saatiin 3-bent-
15 syylioksi-1-bromi-5-fluoribentseeniä (41,8 g, 57 %) värit-
tömänä nesteenä (k.p. 124 - 130 °C 0,3 mmHg:ssä).

Liuos, jossa oli osa (9,7 g) tätä tuotetta THF:ssä
(150 ml), jäädytettiin -75 °C:seen ja n-butyylilitiumia
(1,6 M heksaanissa, 22 ml) lisättiin tipoittain. Seosta
20 sekoitettiin -75 °C:ssa 1 tunnin ajan ja liuos, jossa oli
tetrahydropyran-4-onia (3,47 g) THF:ssä (10 ml), lisättiin
tipoittain. Seosta sekoitettiin -75 °C:ssa 1 tunnin ajan
ja annettiin sitten lämmetä 0 °C:seen. Kyllästetty vesipi-
toinen ammoniumkloridiliuos (50 ml) lisättiin ja orgaani-
25 nen faasi erotettiin, kuivattiin (MgSO₄) ja haihdutettiin.
Jäännös puhdistettiin pylväskromatografialla käyttäen
eluenttina tolueenin ja etyyliasetaatia 1:1 til./til.
seosta. Näin saatiin 4-(3-bentsyylioksi-5-fluorifenyyli)-
4-hydroksitetrahydropyraania (7,4 g, 71 %) öljynä.

30 Edellä mainitun reaktion sopivan toistamisen jäl-
keen näin saatu tuote (12,1 g) liuotettiin THF:ään
(150 ml) ja natriumhydridiä (50 % dispersio mineraaliöl-
jyssä, 2,11 g) lisättiin osissa. Seosta sekoitettiin ympä-
ristön lämpötilassa 1 tunnin ajan, jäädytettiin jäähau-
35 teessa ja metyylijodidia (3,75 ml) lisättiin tipoittain.

Seosta sekoitettiin ympäristön lämpötilassa 18 tunnin ajan, 2 N vesipitoista vetykloridihappoa (3 tippaa) lisättiin ja orgaaninen liuotin haihdutettiin. Jäännös jaettiin etyyliasetaatin ja veden välillä. Orgaaninen faasi erotettiin, pestiin vedellä ja suolavedellä, kuivattiin (MgSO₄) ja haihdutettiin. Näin saatiin 4-(3-bentsyylioksi-5-fluorifenyyli)-4-metoksitetrahydropyraania (12,5 g, 99 %) vaaleankeltaisena öljynä, jota käytettiin ilman lisäpuhdistusta.

Liuosta, jossa oli näin saatua tuotetta etanolissa (100 ml), hydrattiin 10 % palladium hiilellä -katalyytin läsnä ollessa 3 tunnin ajan. Seos suodatettiin ja suodos haihdutettiin. Näin saatiin 4-[5-fluori-3-hydroksifenyyli]-4-metoksitetrahydropyraania (7,7 g, 86 %), s.p. 123 - 124 °C.

Esimerkki 2

Esimerkin 1 mukainen menetelmä toistettiin, paitsi että 7-bromimetyyli-2,2,4-trimetyyli-3-okso-2,3-dihydro-4H-1,4-bentsoksatsiinia käytettiin 7-bromimetyyli-4-metyyli-3-okso-2,3-dihydro-4H-1,4-bentsoksatsiinin asemesta. Näin saatiin 4-[5-fluori-3-(2,2,4-trimetyyli-3-okso-2,3-dihydro-4H-1,4-bentsoksatsin-7-yyli-metoksi)fenyyli]-4-metoksitetrahydropyraania 35 %:n saannolla, s.p. 118 °C. NMR-spektri (CDCl₃, δ-arvot) 1,50 (s, 6H), 1,75 - 2,0 (m, 4H), 2,98 (s, 3H), 3,36 (s, 3H), 3,65 - 3,95 (m, 4H), 4,98 (s, 2H), 6,95 - 7,25 (m, 6H).

7-bromimetyyli-2,2,4-trimetyyli-3-okso-2,3-dihydro-4H-1,4-bentsoksatsiini, jota käytettiin lähtöaineena, saatiin seuraavasti:

Metyyli-2-bromi-2-metyylipropionaattia (5,43 g) lisättiin seokseen, jossa oli 5-metyyli-2-nitrofenolia (4,59 g), kaliumkarbonaattia (4,14 g) ja asetonia (50 ml), ja seosta kuumennettiin palautusjäähdytyslämpötilaan 90 minuutin ajan. Koska reaktionopeus oli hidas, asetoni haihdutettiin, DMF:ää (25 ml) lisättiin ja seos kuumennet-

tiin 100 °C:seen 3 tunnin ajan ja sitten 50 °C:seen 16 tunnin ajan. Seos jäädytettiin ympäristön lämpötilaan ja jaettiin laimean vesipitoisen vetykloridihapon ja dietyylieetterin ja etyyliasetaatin 1:1 til./til. seoksen välillä. Orgaaninen faasi pestiin vedellä, kuivattiin (MgSO₄) ja haihdutettiin. Jäännös puhdistettiin pylväskromatografialla käyttäen metyleenikloridia eluenttina. Näin saatiin metyyli-2-metyyli-2-(5-metyyli-2-nitrofenoksi)propionaatia (1,2 g, 16 %), s.p. 60 - 61 °C (uudelleenkiteytettiin heksaanista).

Käyttäen menetelmiä, jotka kuvataan toisesta neljänteen kappaleessa esimerkin 1 siinä osassa, joka käsittelee 7-bromimetyyli-4-metyyli-3-okso-2,3-dihydro-4H-1,4-bentsoksatsiinin valmistusta, näin saatu tuote muunnetaan vaadituksi lähtöaineeksi 29 %:n saannolla.

Esimerkki 3

Esimerkin 1 mukainen menetelmä toistettiin, paitsi että 7-bromimetyyli-2,2,4-trimetyyli-3-okso-2,3-dihydro-4H-1,4-bentsotiatsiinia käytettiin 7-bromimetyyli-4-metyyli-3-okso-2,3-dihydro-4H-1,4-bentsoksatsiinin asemesta. Näin saatiin 4-[5-fluori-3-(2,2,4-trimetyyli-3-okso-2,3-dihydro-4H-1,4-bentsotiatsin-7-yyli-metoksi)fenyyli]-4-metoksitetrahydropyraania 51 %:n saannolla, s.p. 141 - 142 °C.

NMR-spektri (CDCl₃, δ-arvot) 1,43 (s, 6H), 1,8 - 2,1 (m, 4H), 2,98 (s, 3H), 3,46 (s, 3H), 3,75 - 3,95 (m, 4H), 4,99 (s, 2H), 6,5 - 7,5 (m, 6H).

7-bromimetyyli-2,2,4-trimetyyli-3-okso-2,3-dihydro-4H-1,4-bentsotiatsiini, jota käytettiin lähtöaineena, saatiin seuraavasti:

Metyylitioglykolaattia (3,18 g) lisättiin seokseen, jossa oli 3-fluori-4-nitrotolueenia (4,65 g), natriumbikarbonaattia (3 g) ja metanolia (46 ml), ja seosta kuumentettiin 70 °C:seen 5 tunnin ajan. Seos jäädytettiin ympäristön lämpötilaan ja jaettiin dietyylieetterin ja veden

välillä. Orgaaninen faasi pestiin kyllästetyllä vesipitoisella natriumbikarbonaattiliuoksella ja suolavedellä, kuivattiin (MgSO_4) ja haihdutettiin. Jäännös uudelleenkitettiin dietyylieetterin ja heksaanin seoksesta, jolloin
5 saatiin metyyli-2-(5-metyyli-2-nitrofenyyli)asetaatia (6,5 g, 90 %), s.p. 74 - 75 °C.

Seosta, jossa oli osa näin saadusta tuotteesta (4 g), palladium-hiilellä-katalyytti (10 %, 0,4 g) ja metanolia (130 ml), sekoitettiin neljän vetyilmakehän paineessa 5 tunnin ajan. Seos suodatettiin ja suodos haihdutettiin. Jäännös liuotettiin tolueeniin ja liuosta kuumennettiin palautusjäähdytyslämpötilaan 3,5 tunnin ajan. Seos haihdutettiin ja kiinteäainejäännös pestiin dietyylieetterillä. Näin saatiin 7-metyyli-3-okso-2,3-dihydro-4H-1,4-bentsotiatsiinia (2,1 g, 70 %), s.p. 207 °C.
10
15

Näin saatu tuote liuotettiin DMF:ään (5 ml) ja lisättiin tipoittain sekoitettuun suspensioon, jossa oli natriumhydridiä (60 % paino/paino öljyssä, 0,64 g, pesty petrolieetterillä) DMF:ssä (10 ml). Seosta sekoitettiin ympäristön lämpötilassa 30 minuutin ajan ja sitten jäähdytettiin jäävesihauteessa. Metyylijodidia (1,15 ml) lisättiin tipoittain ja seosta sekoitettiin 30 minuutin ajan. Seos jaettiin dietyylieetterin ja veden välillä. Orgaaninen faasi pestiin vedellä ja suolavedellä, kuivattiin
20
25 (MgSO_4) ja haihdutettiin. Jäännös puhdistettiin pylväskromatografialla käyttäen eluenttina metyleenikloridin ja dietyylieetterin 9:1 til./til. seosta. Näin saatiin 4,7-dimetyyli-3-okso-2,3-dihydro-4H-1,4-bentsotiatsiinia (2,07 g, 88 %), s.p. 84 - 86 °C.

Osa näin saatua tuotetta (1,35 g) liuotettiin DMF:ään (15 ml). Natriumhydridiä (60 % dispersio öljyssä, 0,84 g) lisättiin osissa ja seosta sekoitettiin ympäristön lämpötilassa 30 minuutin ajan. Metyylijodidia (0,69 ml) lisättiin tipoittain ja seosta sekoitettiin ympäristön
30
35 lämpötilassa 16 tunnin ajan. Natriuhydrididispersio

(0,28 g) ja metyylijodidin (1,38 ml) lisäannoksia lisät-
 tiin vuorotellen ja seosta kuumennettiin 45 °C:seen 1 tun-
 nin ajan. Seos jaettiin veden ja dietyylieetterin ja etyy-
 liasetaanin 1:1 til./til. seoksen välillä. Orgaaninen faa-
 si pestiin vedellä ja suolavedellä, kuivattiin (MgSO₄) ja
 5 haihdutettiin. Jäännös puhdistettiin pylväskromatografial-
 la käyttäen eluenttina metyleenikloridin ja dietyylieette-
 rin 19:1 til./til. seosta. Näin saatiin 2,2,4,7-tetrame-
 tyyli-3-okso-2,3-dihydro-4H-1,4-bentsotiatsiinia (1,02 g,
 10 66 %).

Bentsoyyliperoksidia (5 mg) lisättiin seokseen,
 jossa oli osa näin saadusta tuotteesta (0,22 g), N-bromi-
 sukkiini-imidiä (0,242 g) ja hiilitetrakloridia (5 ml).
 Seosta säteilytettiin 250 watin lampun valolla ja kuu-
 15 mennettiin 40 °C:seen 90 minuutin ajan. Seos jäähdytet-
 tiin ympäristön lämpötilaan, dietyylieetteriä (5 ml) li-
 sätettiin ja seos suodatettiin. Suodos haihdutettiin, jol-
 loin saatiin vaadittu lähtöaine [0,33 g, 78 % (78 % puhtas
 NMR:llä)] öljynä, jota käytettiin ilman lisäpuhdistusta.

20 Esimerkki 4

Seosta, jossa oli 6-kloorimetyyli-4-metyyli-3-ok-
 so-2,3-dihydro-4H-1,4-bentsoksatsiinia (0,106 g), 4-(5-
 fluori-3-hydroksifenyyli)-4-metoksitetrahydropyraania
 (0,113 g), kaliumkarbonaattia (0,083 g) ja DMF:ää (1 ml),
 25 kuumennettiin 80 °C:seen 3 tunnin ajan ja 60 °C:seen edel-
 leen tunnin ajan. Seos jäähdytettiin ympäristön lämpöti-
 laan ja jaettiin etyyliasetaanin ja veden välillä. Orgaa-
 ninen faasi pestiin vedellä, kuivattiin (MgSO₄) ja haihdu-
 tettiin. Jäännös puhdistettiin pylväskromatografialla
 30 käyttäen eluenttina metyleenikloridin ja asetonin 93:7
 til./til. seosta. Näin saatiin 4-[5-fluori-3-(4-metyyli-
 3-okso-2,3-dihydro-4H-1,4-bentsoksatsin-6-yyli)metoksi]fe-
 nyyli]-4-metoksitetrahydropyraania (0,065 g; 32 %), s.p.
 124 - 131 °C.

NMR-spektri (CDCl_3 , δ -arvot) 1,8 - 2,05 (m, 4H), 2,99 (s, 3H), 3,38 (s, 3H), 3,68 - 3,90 (m, 4H), 4,62 (s, 2H), 5,0 (s, 2H), 6,5 - 7,25 (m, 6H).

5 6-kloorimetyyli-4-metyyli-3-okso-2,3-dihydro-4H-1,4-bentsoksatsiini, jota käytettiin lähtöaineena, saatiin seuraavasti:

Liuosta, jossa oli klooriasetyylikloridia (31,2 g) kloroformissa (100 ml), lisättiin tipoittain seokseen, jossa oli 2-aminofenolia (25 g), bentsyyliammoniumkloridia (52,4 g), natriumbikarbonaattia (77 g) ja kloroformia (500 ml), joka jäähdytettiin jäähauteessa. Seosta sekoitettiin 1 tunnin ajan ja annettiin lämmitä ympäristön lämpötilaan. Seos kuumennettiin 55 °C:seen 5 tunnin ajan ja sitten sekoitettiin ympäristön lämpötilassa 16 tunnin ajan. Seos haihdutettiin ja jäännös jaettiin etyyliasetaat-
15 tin ja vesipitoisen kaliumkarbonaattiliuoksen välillä. Orgaaninen faasi pestiin laimealla vesipitoisella vetykloridihapolla ja vedellä, kuivattiin (MgSO_4) ja haihdutettiin. Jäännös pestiin heksaanin ja dietyylieetterin seoksella,
20 jolloin jäi 3-okso-2,3-dihydro-4H-1,4-bentsoksatsiinia (11 g, 32 %), s.p. 172 - 173 °C.

Osa näin saadusta tuotteesta (5,2 g) lisättiin osissa sekoitettuun suspensioon, jossa oli natriumhydridiä (60 % paino/paino dispersio mineraaliöljyssä, 1,66 g; öljy
25 poistettiin pesemällä kiinteä aine petrolieetterillä) DMF:ssä (45 ml), ja seosta sekoitettiin ympäristön lämpötilassa 30 minuutin ajan. Seos jäähdytettiin jäähauteessa ja metyylijodidia (2,3 ml) lisättiin tipoittain. Seosta sekoitettiin 1 tunnin ajan ja annettiin lämmitä ympäristön
30 lämpötilaan. Seos kaadettiin veteen, happamoitiin lisäämällä laimeaa vesipitoista vetykloridihappoa ja uutettiin etyyliasetaatilla. Orgaaninen faasi pestiin vedellä, kuivattiin (MgSO_4) ja haihdutettiin. Muodostunut öljy kiteytyi trituroitaessa dietyylieetterin ja ja heksaanin 1:9 til./
35 til. seoksen kanssa. Näin saatiin 4-metyyli-3-okso-2,3-

dihydro-4H-1,4-bentsoksatsiinia (4 g, 70 %), s.p. 57 - 58 °C.

Seos, jossa oli osa näin saadusta tuotteesta (0,489 g), paraformaldehydiä (0,135 g), jääetikkahappoa (3 ml) ja konsentroitua vetykloridihappoa (3 ml), kuumennettiin 60 °C:seen 90 minuutin ajan. Seos jäähdytettiin ympäristön lämpötilaan ja jaettiin etyyliasetaatin ja veden välillä. Orgaaninen faasi pestiin vedellä, kuivattiin (MgSO₄) ja haihdutettiin. Jäännös puhdistettiin pylväskromatografialla käyttäen metyleenikloridia eluenttina. Näin saatiin vaadittu lähtöaine (0,368 g, 58 %) kiinteänä aineena.

Esimerkki 5

Butyyllilitiumia (1,6 M heksaanissa, 1 ml) lisättiin tipoittain seokseen, jossa oli 7-merkaptto-4-metyyli-3-okso-2,3-dihydro-4H-1,4-bentsoksatsiinia (0,292 g), 4-(3,5-difluorifenyyli)-4-metoksitetrahydropyraania (0,342 g) ja N-metyylipyrrolidin-2-onia (3,75 ml), ja joka oli jäähdytetty jäähauteessa. Seosta sekoitettiin ja annettiin lämmitä ympäristön lämpötilaan. Seos kuumennettiin 145 °C:seen 90 minuutin ajan, heksaani tislattiin pois reaktioseoksesta. Seos jäähdytettiin ympäristön lämpötilaan ja jaettiin etyyliasetaatin ja veden välillä. Orgaaninen faasi pestiin vedellä ja N vesipitoisella natriumhydroksidiliuoksella, kuivattiin (MgSO₄) ja haihdutettiin. Jäännös puhdistettiin pylväskromatografialla käyttäen eluenttina metyleenikloridin ja dietyylieetterin 15:1 til./til. seosta. Näin saatiin 4-[5-fluori-3-(4-metyyli-3-okso-2,3-dihydro-4H-1,4-bentsoksatsin-7-yyli)fenyyli]-4-metoksitetrahydropyraania (0,202 g, 33 %), s.p. 131 - 133 °C.

NMR-spektri (CDCl₃, δ-arvot) 1,8 - 2,1 (m, 4H), 2,98 (s, 3H), 3,37 (s, 3H), 3,75 - 3,95 (m, 4H), 4,63 (s, 2H), 6,76 - 7,25 (m, 6H).

7-merkapto-4-metyyli-3-okso-2,3-dihydro-4H-1,4-bentsoksatsiini, jota käytettiin lähtöaineena, saatiin seuraavasti:

5 Seosta, jossa oli 5-fluori-2-nitrofenolia (10,05 g), kaliumkarbonaattia (10,6 g) ja asetonia (125 ml), kuumennettiin palautusjäähdytyslämpötilaan 10 minuutin ajan. Seos jäähdytettiin ympäristön lämpötilaan ja liuos, jossa oli etyylibromiasetaattia (7,8 ml) asetonissa (10 ml), lisättiin tipoittain. Seos kuumennettiin palautusjäähdytys-
10 lämpötilaan 2,5 tunnin ajan. Seos haihdutettiin ja jäännös jaettiin dietyylieetterin ja veden välillä. Orgaaninen faasi pestiin vedellä, kuivattiin ($MgSO_4$) ja haihdutettiin. Näin saatiin etyyli-2-(5-fluori-2-nitrofenoksi)asetaatia (14,28 g, 92 %), s.p. 44 - 46 °C.

15 Seosta, jossa oli etyyli-2-(5-fluori-2-nitrofenoksi)asetaatia (11 g), bentsyylimerkaptania (5,2 g), trietyyliamiinia (5,08 g) ja DMF:ää (50 ml), sekoitettiin ja kuumennettiin 80 °C:seen 7 tunnin ajan. Seos jäähdytettiin, kaadettiin veteen ja happamoitiin lisäämällä laimeaa
20 vesipitoista vetykloridihappoa. Seos uutettiin dietyylieetterillä. Orgaaninen faasi pestiin vedellä ja suolavedellä, kuivattiin ($MgSO_4$) ja haihdutettiin, jolloin saatiin etyyli-2-(5-bentsyyllitio-2-nitrofenoksi)asetatti (10,6 g, 68 %) kiinteänä aineena.

25 Seosta, jossa oli osa näin saadusta tuotteesta (8,68 g), tinaklorididihydraattia (Tet.Let., 1984, 839; 28,1 g), etyyliasetaattia (5 ml) ja etanolia (50 ml), kuumennettiin palautusjäähdytyslämpötilaan 30 minuutin
30 ajan. Seos kaadettiin jäälle ja kylästettyä vesipitoista natriumbikarbonaattiliuosta lisättiin. Muodostunut sakka poistettiin suodattamalla ja suodos uutettiin etyyliasetaatilla. Orgaaninen faasi pestiin vedellä ja suolavedellä, kuivattiin ($MgSO_4$) ja haihdutettiin, jolloin saatiin
35 7-bentsyyllitio-3-okso-2,3-dihydro-4H-1,4-bentsoksatsiinia (3,32 g, 49 %), s.p. 153 - 154 °C.

Osa näin saatua tuotetta (2,7 g) lisättiin sekoitettuun suspensioon, jossa oli (60 % paino/paino dispersio mineraaliöljyssä, 0,52 g; öljy poistettiin pesemällä kiinteäainedispersio petrolieetterillä) DMF:ssä (10 ml), ja seosta sekoitettiin ympäristön lämpötilassa 30 minuutin ajan. Metyylijodidia (2,13 g) lisättiin ja seosta sekoitettiin ympäristön lämpötilassa 30 minuutin ajan. Seos jaettiin dietyylieetterin ja veden välillä. Orgaaninen faasi pestiin vedellä ja suolavedellä, kuivattiin ($MgSO_4$) ja haihdutettiin, jolloin saatiin 7-bentsyyli-4-metyyli-3-okso-2,3-dihydro-4H-1,4-bentsoksatsiinia (2,6 g, 91 %) kiinteänä aineena.

Liuosta, jossa oli 3-klooriperbetsohappoa (1,72 g) kloroformissa (10 ml), lisättiin tipoittain liuokseen, jossa oli osa näin saadusta bentsoksatsiinista (2 g) kloroformissa (15 ml), ja joka oli jäädytetty 0 °C:seen, ja seosta sekoitettiin 0 °C:ssa 4 tunnin ajan. Kalsiumhydroksidia (0,74 g) lisättiin ja seosta sekoitettiin ympäristön lämpötilassa 15 minuutin ajan. Seos suodatettiin ja suodos haihdutettiin, jolloin saatiin 7-bentsyyli-4-metyyli-3-okso-2,3-dihydro-4H-1,4-bentsoksatsiinia (2,1 g) kiinteänä aineena, jota käytettiin ilman lisäpuhdistusta.

Trifluorietikkahappoa (4,2 g) lisättiin tipoittain sekoitettuun suspensioon, jossa oli osa näin saadusta bentsoksatsiinista (1,5 g) metyleenikloridissa (45 ml), ja saatua liuosta sekoitettiin ympäristön lämpötilassa 30 minuutin ajan ja sitten kuumennettiin palautusjäädytyslämpötilaan 30 minuutin ajan. Seos haihdutettiin ja jäännös jaettiin etyyliasetaatin ja veden välillä. Orgaaninen faasi pestiin vedellä ja kyllästetyllä vesipitoisella natriumbikarbonaattiliuoksella, kuivattiin ($MgSO_4$) ja haihdutettiin. Jäännös puhdistettiin pylväskromatografialla käyttäen eluenttina kasvavasti polaarisia metyleenikloridin ja dietyylieetterin seoksia. Näin saatiin di-(4-metyyli-

li-3-okso-2,3-dihydro-4H-1,4-bentsoksatsin-7-yyli)disulfidia (0,68 g, 60 %), s.p. 133 - 135 °C.

Edellisen vaiheen toistamisen jälkeen trifenyylifosfiinia (0,576 g) lisättiin suspensioon, jossa oli disulfidia (0,776 g) 1,4-dioksaanissa (9 ml). Vettä (2,5 ml) ja konsentroitua vetykloridihappoa (1 tippa) lisättiin vuorotellen ja seosta kuumennettiin 50 °C:seen 1 tunnin ajan. Seos jäädytettiin ympäristön lämpötilaan ja jaettiin etyyliasetaatin ja 0,5 N vesipitoisen natriumhydroksidiliuoksen välillä. Orgaaninen faasi pestiin vedellä ja suolavedellä, kuivattiin (MgSO₄) ja haihdutettiin. Näin saatiin vaadittu lähtöaine (0,425 g, 55 %), s.p. 95 - 96 °C.

4-(3,5-difluorifenyyli)-4-metoksitetrahydropyraani, jota käytettiin lähtöaineena, saatiin seuraavasti:

Grignardin reagenssi valmistettiin 3,5-difluoribromibentseenistä (38,6 g) ja magnesiumista (4,88 g) seoksessa, jossa oli tolueenia (100 ml) ja THF:ää (50 ml), käyttäen seuraavaa menetelmää. 3,5-difluoribromibentseeniliuotettiin tolueeniin (50 ml) ja osa (noin 5 %) liuoksesta lisättiin sekoitettuun suspensioon, jossa oli magnesiumia tolueenin (50 ml) ja THF:n (50 ml) seoksessa. Seosta sekoitettiin ympäristön lämpötilassa noin 40 minuutin ajan kunnes havaittiin Grignardin reagenssin eksotermisen muodostumisen alkaminen. Seos jäädytettiin jäähauteessa lämpötilaan, joka vaihteli välillä 15 - 20 °C, kun 3,5-difluoribromibentseeniliuoksen jäännös lisättiin. Seosta sekoitettiin ympäristön lämpötilassa 2 tunnin ajan.

Tetrahydropyran-4-onia (10,69 g) lisättiin 1 tunnin ajan osaan (100 ml) näin saatua Grignardin reagenssia, joka jäädytettiin lämpötilaan, joka vaihteli välillä 15 - 20 °C. Seosta sekoitettiin ympäristön lämpötilassa 2 tunnin ajan. Seos jäädytettiin jäähauteessa ja vesipitoista vetykloridihappoliuosta (50 % paino/til., 25 ml) ja suolavettä (30 % paino/til., 52 ml) lisättiin vuorotellen. To-

luenikerros erotettiin ja vesipitoinen kerros uutettiin tolueenilla (32 ml). Orgaaniset liuokset yhdistettiin ja pestiin vedellä (4 x 32 ml). Liuos haihdutettiin alennetussa paineessa 16,3 ml:n tilavuuteen. Näin saatiin konsentroitunut (90 % paino/til.) liuos, jossa oli 4-(3,5-difluorifenyyli)-4-hydroksitetrahydropyraania tolueenissa. Konsentraatti lämmitettiin 60 °C:seen ja klooribentseeniä (22,25 ml) lisättiin samalla pitäen lämpötila 60 °C:ssa. Seoksen annettiin jäähtyä ympäristön lämpötilaan ja sitten jäähdytettiin jäähauteessa lämpötilaan, joka vaihteli välillä 0 - 5 °C. Saostuma eristettiin ja pestiin heksaanilla (2 x 10 ml). Näin saatiin 4-(3,5-difluorifenyyli)-4-hydroksitetrahydropyraania (12,2 g).

Osa (7,15 g) näin saadusta aineesta liuotettiin N-metyylipyrrolidin-2-oniin (25 ml) ja lisättiin lietteeseen, jossa oli natriumhydridiä (60 % paino/paino dispersio mineraaliöljyssä; 3,34 g) N-metyylipyrrolidin-2-onissa (32 ml), ja joka jäähdytettiin jäähauteessa noin 20 °C:seen. Seosta sekoitettiin tässä lämpötilassa 30 minuutin ajan. Metyylijodidia (5,22 g) liuotettiin N-metyylipyrrolidin-2-oniin (2 ml) ja lisättiin seokseen. Muodostunut seos lämmitettiin 30 °C:seen ja sekoitettiin 2 tunnin ajan. Seos haihdutettiin. Näin saatiin 4-(3,5-difluorifenyyli)-4-metoksitetrahydropyraania, jota käytettiin ilman lisäpuhdistusta.

Esimerkki 6

Liuosta, jossa oli kaliumperoksimonosulfaattia (0,115 g) vedessä (1 ml), lisättiin liuokseen, jossa oli 4-[5-fluori-3-(4-metyyli-3-okso-2,3-dihydro-4H-1,4-bentsoksatsin-7-yyli)fenyyli]-4-metoksitetrahydropyraania (0,102 g) metyleenikloridin (1 ml) ja kloroformin (1 ml) seoksessa, ja muodostuvaa seosta sekoitettiin ympäristön lämpötilassa 24 tunnin ajan. Seos jaettiin etyyliasetaatin ja veden välillä. Orgaaninen faasi pestiin vedellä, vesipitoisella natriumvetysulfiittiliuoksella ja suolavedellä,

kuivattiin (MgSO_4) ja haihdutettiin. Jäännös puhdistettiin pylväskromatografialla käyttäen eluenttina kasvavasti polaarisia metyleenikloridin ja dietyylieetterin seoksia. Näin saatiin 4-[5-fluori-3-(4-metyyli-3-okso-2,3-dihydro-4H-1,4-bentsoksatsin-7-yyლისulfonyyli)fenyyli]-4-metoksi-
5 tetrahydropyraania (0,066 g, 60 %), s.p. 190 - 191 °C. NMR-spektri (CDCl_3 , δ -arvot) 1,85 - 2,1 (m, 4H), 2,98 (s, 3H), 3,37 (s, 3H), 3,8 - 3,95 (m, 4H), 4,66 (s, 2H), 7,0 - 7,8 (m, 6H).

10 **Esimerkki 7**

2,4-bis(4-metoksifenyyli)-1,3-ditia-2,4-difosfetaani-2,4-disulfidia (Lawesson'n reagenssi, 0,121 g) lisättiin osissa liuokseen, jossa oli 4-[5-fluori-3-(4-metyyli-3-okso-2,3-dihydro-4H-1,4-bentsoksatsin-7-yyli-
15 tiokso-2,3-dihydro-4H-1,4-bentsoksatsin-7-yyli)fenyyli]-4-metoksitetrahydropyraania (0,12 g) toluenissa (10 ml), ja seosta sekoitettiin ja kuumennettiin palautusjäähdytyslämpötilaan 15 minuutin ajan. Seos haihdutettiin ja jäännös puhdistettiin pylväskromatografialla käyttäen eluenttina metyleenikloridin ja dietyylieetterin 19:1
20 til./til. seosta. Näin saatiin 4-[5-fluori-3-(4-metyyli-3-tiokso-2,3-dihydro-4H-1,4-bentsoksatsin-7-yyli)fenyyli]-4-metoksitetrahydropyraania (0,089 g, 70 %), s.p. 125 - 127 °C.

NMR-spektri (CDCl_3 , δ -arvot) 1,65 - 2,05 (m, 4H), 2,92 (s, 3H), 3,6 - 3,8 (m, 7H), 4,85 (s, 2H), 6,65 - 7,15 (m, 6H).
25

Esimerkki 8

Seosta, jossa oli 6-jodi-1-metyyli-2-okso-1,2-dihydro-4H-3,1-bentsoksatsiinia (0,289 g), 4-(3-merkaptofenyyli)-4-metoksitetrahydropyraania (0,324 g), kaliumkarbonaattia (0,225 g), kuparikloridia (0,03 g) ja DMF:ää (3 ml), kuumennettiin 140 °C:seen 3 tunnin ajan. Seos
30 jäähdytettiin ympäristön lämpötilaan ja jaettiin etyyliasetaatin ja veden välillä. Orgaaninen faasi pestiin vedellä ja suolavedellä, kuivattiin (MgSO_4) ja haihdutettiin. Jäännös puhdistettiin pylväskromatografialla käyttäen
35

eluenttina tolueenin ja etyyliasetaatin 1:1 til./til. seosta. Näin saatiin 4-metoksi-4-[3-(1-metyyli-2-okso-1,2-dihydro-4H-3,1-bentsoksatsin-6-yyllitio)fenyyli]tetrahydro-pyraania (0,164 g, 43 %) öljynä.

5 NMR-spektri (CDCl₃, δ-arvot) 1,85 - 2,05 (m, 4H), 2,95 (s, 3H), 3,4 (s, 3H), 3,75 - 3,90 (m, 4H), 5,15 (s, 2H), 6,9 (d, 1H), 7,1 - 7,4 (m, 6H).

6-jodi-1-metyyli-2-okso-1,2-dihydro-4H-3,1-bentsoksatsiini, jota käytettiin lähtöaineena, saatiin seuraavasti:

10 Fosgeenia (20 % paino/til. tolueenissa, 54 ml) lisättiin tipoittain sekoitettuun seokseen, jossa oli 2-aminobentsyylialkoholia (12,32 g), trietyyliamiinia (27,9 ml) ja tolueenia (500 ml), ja joka oli jäähdytetty

15 jäähauteessa noin 15 °C:seen. Seosta sekoitettiin ympäristön lämpötilassa 2 tunnin ajan ja sitten kuumennettiin 85 °C:seen 2 tunnin ajan. Seos kaadettiin veteen (500 ml) ja suodatettiin. Kiinteä aine (4,6 g) kuivattiin. Suodoksen orgaaninen faasi pestiin vedellä, kuivattiin (MgSO₄) ja

20 haihdutettiin. Jäännös ja kiinteä aine, joka aikaisemmin oli suodatettu, puhdistettiin pylväskromatografialla käyttäen eluenttina tolueenin ja etyyliasetaatin 7:3 til./til. seosta. Näin saatiin 2-okso-1,2-dihydro-4H-3,1-bentsoksatsiinia (7,8 g, 52 %), s.p. 115 - 116 °C.

25 Natriumhydridiä (55 % paino/paino dispersio mineraaliöljyssä, 0,32 g) lisättiin osissa seokseen, jossa oli osa (1 g) näin saadusta bentsoksatsiinista ja DMF:ää (25 ml), ja joka oli jäähdytetty noin 3 °C:seen, ja seosta sekoitettiin ympäristön lämpötilassa 1 tunnin ajan. Metyylijodidia (1 ml) lisättiin ja seosta sekoitettiin ympäristön lämpötilassa 16 tunnin ajan. Seos jaettiin etyyliasetaatin ja veden välillä. Orgaaninen faasi pestiin vedellä ja suolavedellä, kuivattiin (MgSO₄) ja haihdutettiin. Jäännös puhdistettiin pylväskromatografialla käyttäen eluent-

30 tina tolueenin ja etyyliasetaatin 7:3 til./til. seosta.

35

Näin saatiin 1-metyyli-2-okso-1,2-dihydro-4H-3,1-bentsok-satsiinia (0,8 g, 73 %) öljynä.

NMR-spektri (CDCl₃, δ-arvot) 3,38 (s, 3H), 5,20 (s, 2H), 6,92 - 7,39 (m, 4H).

5 Seosta, jossa oli osa (0,77 g) näin saadusta bentsok-satsiinista, konsentroitua rikkihappoa (0,5 ml) ja jää-etikkahappoa (4 ml), sekoitettiin ympäristön lämpötilassa ja jodihappoa (0,276 g) ja jodia (0,6 g) lisättiin vuoro-
10 tellen. Muodostunut seos kuumennettiin 95 - 100 °C:seen 2 tunnin ajan. Seos jäädytettiin ympäristön lämpötilaan, metyleenikloridia (10 ml) lisättiin ja seos neutraloitiin lisäämällä kyllästettyä vesipitoista natriubikarbonaatti-
15 liuosta. Seos pestiin kyllästetyllä vesipitoisella natriumsulfiittiliuoksella ja suolavedellä, kuivattiin (MgSO₄) ja haihdutettiin. Jäännös puhdistettiin pylväskromatogra-
fialla käyttäen eluenttina tolueenin ja etyyliasetaatin 4:1 til./til. seosta. Näin saatiin vaadittu lähtöaine
(0,45 g, 33 %) kiinteänä aineena.

20 NMR-spektri (CDCl₃, δ-arvot) 3,35 (s, 3H), 5,15 (s, 2H), 6,7 (d, 1H), 7,45 (d, 1H), 7,65 (m, 1H).

4-(3-merkaptofenyli)-4-metoksitetrahydropyraani, jota käytettiin lähtöaineena, saatiin seuraavasti:

25 Liuos, jossa oli 1,3-dibromibentseeniä (23,8 g) THF:ssä (120 ml), jäädytettiin -78 °C:seen argonilmake-
hässä ja n-butyylililitiumia (1,6 M heksaanissa, 62,5 ml) lisättiin tipoittain. Seosta sekoitettiin -78 °C:ssa 30
30 minuutin ajan ja liuos, jossa oli tetrahydropyran-4-onia (10 g) THF:ssä (40 ml), lisättiin. Muodostunutta suspen-
siota sekoitettiin -78 °C:ssa 1 tunnin ajan, annettiin lämmetä ympäristön lämpötilaan ja sitten sekoitettiin 30
35 minuutin ajan. Seos kaadettiin suolaveteen (250 ml) ja uutettiin dietyylieetterillä. Orgaaninen faasi kuivattiin (MgSO₄) ja haihdutettiin. Jäännös trituroitiin heksaanin kanssa ja muodostuva kiinteä aine (16,8 g) suodatettiin
pois.

Liuos, jossa oli näin saatua tuotetta DMF:ssä (100 ml), lisättiin tipoittain lietteeseen, jossa oli natriumhydridiä (60 % paino/paino dispersio mineraaliöljyssä; 5,25 g) DMF:ssä (10 ml), ja seosta sekoitettiin ympäristön lämpötilassa 90 minuutin ajan. Metyylijodidia (36,5 g) lisättiin ja seosta sekoitettiin ympäristön lämpötilassa 16 tunnin ajan. Etanolia (2 ml) ja vettä (500 ml) lisättiin vuorotellen ja seos uutettiin dietyylieetterillä (3 x 200 ml). Yhdistetyt uutteen pestiin vedellä, kuivattiin (MgSO₄) ja haihdutettiin. Jäännös puhdistettiin pylväskromatografiolla käyttäen eluenttina kasvavasti polaarisia heksaanin ja etyyliasetaatin seoksia. Näin saatiin 4-(3-bromifenyyli)-4-metoksitetrahydropyraania (12 g, 44 %) kiinteänä aineena.

15 NMR-spektri (CDCl₃, δ-arvot) 1,88 - 2,1 (m, 4H), 3,0 (s, 3H), 3,78 - 3,95 (m, 4H), 7,2 - 7,35 (m, 2H), 7,42 (m, 1H), 7,55 (m, 1H).

Liuos, jossa oli osa näin saadusta tuotteesta (1 g) THF:ssä (4 ml), jäähdytettiin -80 °C:seen argonilmakehässä ja n-butyylililitiumia (1,6 M heksaanissa, 2,4 ml) lisättiin tipoittain. Seosta sekoitettiin -80 °C:ssa 30 minuutin ajan, rikkiä (0,12 g) lisättiin ja seosta sekoitettiin -80 °C:ssa toiset 30 minuuttia. Vettä (10 ml) lisättiin ja seoksen annettiin lämmetä ympäristön lämpötilaan. Seos uutettiin dietyylieetterillä (10 ml). Vesipitoinen faasi happamoitiin pH 4:ään lisäämällä laimeaa vesipitoista vetykloridihappoliuosta ja uutettiin dietyylieetterillä (2 x 10 ml). Yhdistetyt orgaaniset uutteen kuivattiin (MgSO₄) ja haihdutettiin. Näin saatiin vaadittu lähtöaine öljynä (0,5 g), joka kiteytyi seisotettaessa ja käytettiin ilman lisäpuhdistusta.

Esimerkki 9

Esimerkin 5 mukainen menetelmä toistettiin, paitsi että (2RS,4SR)-4-(3,5-difluorifenyyli)-4-metoksi-2-metyylitetrahydropyraania käytettiin 4-(3,5-difluorifenyy-

li)-4-metoksitetrahydropyraanin asemesta. Näin saatiin (2RS,4SR)-4-[5-fluori-3-(4-metyyli-3-okso-2,3-dihydro-4H-1,4-bentsoksatsin-7-yyllitio)fenylyli]-4-metoksi-2-metyyli-tetrahydropyraania 20 %:n saannolla, s.p. 110 - 112 °C.

5 NMR-spektri (CDCl₃, δ-arvot) 1,20 (d, 3H), 1,5 - 2,15 (m, 4H), 2,98 (s, 3H), 3,37 (s, 3H), 3,75 - 4,10 (m, 3H), 4,63 (s, 2H), 6,75 - 7,25 (m, 6H).

(2RS,4SR)-4-(3,5-difluorifenylyli)-4-metoksi-2-metyylitetrahydropyraani, jota käytettiin lähtöaineena, saatiin seuraavasti:

Grignardin reagenssi valmistettiin 3,5-difluoribromibentseenistä (0,772 g), 1,2-dibromietaanista (2 tippaa), magnesiumista (0,106 g) ja THF:stä (5 ml). Seosta sekoitettiin ympäristön lämpötilassa 15 minuutin ajan ja kuumennettiin sitten 50 °C:seen 15 minuutin ajan. Seoksen annettiin jäähtyä ympäristön lämpötilaan ja liuos, jossa oli 2-metyylitetrahydropyran-4-onia (J. Amer. Chem. Soc., 1982, 104, 4666) THF:ssä (1 ml), lisättiin tipoitain. Seosta sekoitettiin ympäristön lämpötilassa 1 tunnin ajan. Seos kaadettiin laimeaan vesipitoiseen vetykloridihappoon ja uutettiin dietyylieetterillä. Orgaaninen faasi pestiin suolavedellä, kuivattiin (MgSO₄) ja haihdutettiin. Jäännös puhdistettiin pylväskromatografialla käyttäen eluenttina metyleenikloridin ja dietyylieetterin 9:1 til./til. seosta. Näin saatiin vähemmän polaarin isomeeri, (2RS,4SR)-4-(3,5-difluorifenylyli)-4-hydroksi-2-metyylitetrahydropyraani (0,25 g, 36 %), jossa oli 2-metyyli- ja 4-hydroksi-substituentit trans-asemassa.

Natriumhydridiä (50 % paino/paino dispersio mineraaliöljyssä, 0,053 g) lisättiin seokseen, jossa oli näin saatua tuotetta, metyylijodidia (0,233 g) ja DMF:ää (3 ml). Seosta sekoitettiin ympäristön lämpötilassa 30 minuutin ajan. Seos happamoitiin pH 3:een lisäämällä N vetykloridihappoliuosta ja uutettiin dietyylieetterillä. Orgaaninen faasi pestiin vedellä ja suolavedellä, kuivat-

tiin (MgSO_4) ja haihdutettiin. Jäännös puhdistettiin pylväskromatografialla käyttäen eluenttina metyleenikloridin ja dietyylieetterin 19:1 til./til. seosta. Näin saatiin vaadittu lähtöaine (0,23 g, 87 %) öljynä.

5 **Esimerkki 10**

Esimerkin 5 mukainen menetelmä toistettiin, paitsi että (2S,4R)-4-(3,5-difluorifenyyli)-4-metoksi-2-metyyli-tetrahydropyraania käytettiin 4-(3,5-difluorifenyyli)-4-metoksitetrahydropyraanin asemesta. Näin saatiin (2S,4R)-
10 4-[5-fluori-3-(4-metyyli-3-okso-2,3-dihydro-4H-1,4-bentsoksaatsin-7-yyllitio)fenyyli]-4-metoksi-2-metyylitetrahydro-
pyraania 16 %:n saannolla, s.p. 115 - 117 °C.

(2S,4R)-4-(3,5-difluorifenyyli)-4-metoksi-2-metyylitetrahydropyraani, jota käytettiin lähtöaineena, saatiin
15 käyttäen menetelmiä, jotka kuvataan esimerkin 9 siinä osassa, jossa käsitellään lähtöaineiden valmistusta paitsi, että (2S)-2-metyylitetrahydropyran-4-onia [EP-patenttihakemusjulkaisu nro 0 385 662 (sen esimerkki 20)] käytettiin raseemisen yhdisteen, s.o. (2SR)-2-metyylitetra-
20 hydropyran-4-onin asemesta. Näin saatiin vaadittu lähtöaine 18 %:n saannolla öljynä.

Esimerkki 11

Seos, jossa oli 7-bromi-4-metyyli-2,3-dihydro-4H-pyrido[3,2-b][1,4]oksatsin-3-onia (0,244 g), 4-(3-merkap-
25 tofenyyli)-4-metoksitetrahydropyraania (0,224 g), kaliumkarbonaattia (0,223 g), kuparikloridia (0,029 g) ja DMF:ää (1,1 ml), kuumennettiin 140 °C:seen 5 tunnin ajan. Seos jäähdytettiin ympäristön lämpötilaan ja jaettiin etyyli-
asetaatin ja veden välillä. Orgaaninen faasi pestiin vedellä ja suolavedellä, kuivattiin (MgSO_4) ja haihdutettiin.
30 Jäännös puhdistettiin pylväskromatografialla käyttäen eluenttina heksaanin ja etyyliasetaatin 1:1 til./til. seosta. Näin saatiin 4-metoksi-4-[3-(4-metyyli-3-okso-2,3-dihydro-4H-pyrido[3,2-b][1,4]oksatsin-7-yyllitio)fenyyli]-
35 tetrahydropyraania (0,1 g, 26 %), s.p. 118 - 120 °C.

7-bromi-4-metyyli-2,3-dihydro-4H-pyrido-[3,2-b]-[1,4]oksatsin-3-oni, jota käytettiin lähtöaineena, saatiin seuraavasti:

2,3-dihydro-4H-pyrido[3,2-b][1,4]oksatsin-3-onia
5 (US-patenttijulkaisu nro 3 854 926; 1,5 g) lisättiin osissa sekoitettuun suspensioon, jossa oli natriumhydridiä (60 % paino/paino dispersio mineraaliöljyssä; 0,4 g) DMF:ssä (30 ml), joka oli jäädytetty jäähauteessa. Seoksen annettiin lämmitä ympäristön lämpötilaan ja sekoitettiin
10 30 minuutin ajan. Metyylijodidia (0,65 ml) lisättiin ja seosta sekoitettiin ympäristön lämpötilassa 16 tunnin ajan. Seos kaadettiin kyllästettyyn vesipitoiseen ammoniumkloridiliuokseen ja uutettiin etyyliasetaatilla. Orgaaninen faasi pestiin vedellä ja suolavedellä, kuivattiin
15 (MgSO₄) ja haihdutettiin, jolloin saatiin 4-metyyli-2,3-dihydro-4H-pyrido[3,2-b][1,4]oksatsin-3-onia (1,58 g), jota käytettiin ilman lisäpuhdistusta.

Seosta, jossa oli osa näin saadusta aineesta (0,9 g), N-N-bromisukkiini-imidiä (1,2 g) ja DMF:ää
20 (19 ml), sekoitettiin ympäristön lämpötilassa 24 tunnin ajan. Vettä (6 ml) lisättiin ja seos jäädytettiin jäähauteessa. Saostuma (0,3 g) eristettiin ja kuivattiin. Suodos jaettiin etyyliasetaatin ja kyllästetyn vesipitoisen ammoniumkloridiliuoksen välillä. Orgaaninen faasi pestiin vedellä,
25 vesipitoisella natriumtiosulfaattiliuoksella ja suolavedellä, kuivattiin (MgSO₄) ja haihdutettiin. Jäännös puhdistettiin pylväskromatografialla käyttäen eluenttina tolueenin ja etyyliasetaatin 19:1 til./til. seosta. Näin saatu tuote yhdistettiin eristetyn saostuman kanssa, jolloin
30 saatiin vaadittu lähtöaine (0,46 g, 34 %) kiinteänä aineena.

Esimerkki 12

Natriumhydridiä (60 % paino/paino dispersio mineraaliöljyssä; 0,021 g) lisättiin osissa sekoitettuun seokseen,
35 jossa oli 4-[5-fluori-3-(3-okso-2,3-dihydro-4H-1,4-

bentsoksatsin-7-yylioksi)fenyyli]-4-metoksitetrahydropy-
raania (0,19 g), metyylijodidia (0,109 g) ja N-metyylipyr-
rolidin-2-onia (2 ml), ja seosta sekoitettiin ympäristön
5 lämpötilassa 1 tunnin ajan. Seos jaettiin etyyliasetaatin
ja veden välillä. Orgaaninen faasi pestiin vedellä, kui-
vattiin (MgSO₄) ja haihdutettiin. Jäännös puhdistettiin
pylväskromatografialla käyttäen eluenttina metyleeniklo-
ridin ja dietyylieetterin 9:1 til./ti. seosta. Näin saa-
ttiin 4-[5-fluori-3-(4-metyyli-3-okso-2,3-dihydro-4H-1,4-
10 bentsoksatsin-7-yylioksi)fenyyli]-4-metoksitetrahydropy-
raania (0,12 g, 67 %) öljynä, joka kiteytyi trituroitaessa
heksaanin ja dietyylieetterin seoksen kanssa, s.p. 108 -
109 °C.

4-[5-fluori-3-(3-okso-2,3-dihydro-4H-1,4-bentsok-
15 satsin-7-yylioksi)fenyyli]-4-metoksitetrahydropyraani,
jota käytettiin lähtöaineena, saatiin seuraavasti:

Natriumhydridiä (60 % paino/paino dispersio mine-
raaliöljyssä; 0,088 g) lisättiin osissa sekoitettuun seok-
seen, jossa oli etyyli-2-(5-fluori-2-nitrofenoksi)asetaat-
20 tia (0,486 g), 4-(5-fluori-3-hydroksifenyyli)-4-metoksi-
tetrahydropyraania (0,452 g) ja N-metyylipyrrolidin-2-onia
(10 ml), ja seosta sekoitettiin ympäristön lämpötilassa 5
tunnin ajan ja sitten kuumennettiin 60 °C:seen 10 tunnin
ajan. Seos jäähdytettiin ympäristön lämpötilaan ja jaet-
25 tiin dietyylieetterin ja veden välillä. Orgaaninen faasi
pestiin kyllästetyllä vesipitoisella natriumbikarbonaatti-
liuoksella ja vedellä, kuivattiin (MgSO₄) ja haihdutettiin.
Jäännös puhdistettiin pylväskromatografialla käyttäen
eluenttina metyleenikloridin ja dietyylieetterin 9:1 til./
30 til. seosta. Näin saatiin 4-[5-fluori-3-(3-etoksikarbonyy-
limetoksi-4-nitrofenoksi)fenyyli]-4-metoksitetrahydropy-
raania (0,32 g, 35 %) öljynä.

Seosta, jossa oli näin saatua tuotetta (0,315 g),
palladium hiilellä -katalyytti (10 % paino/til., 0,1 g),
35 metanolia (5 ml) ja etyyliasetaattia (3 ml), sekoitettiin

ympäristön lämpötilassa neljän vetyilmakehän paineessa 3 tunnin ajan. Seos suodatettiin ja suodos haihdutettiin. Näin saatiin vaadittu lähtöaine (0,19 g, 73 %) kiinteänä aineena, jota käytettiin ilman lisäpuhdistusta.

5 **Esimerkki 13**

Käyttäen esimerkin 12 mukaista menetelmää 4-[5-fluori-3-(3-okso-2,3-dihydro-4H-1,4-bentsotiatsin-7-yyli-
tio)fenyyli]-4-metoksitetrahydropyraani saatettiin reagoi-
maan metyylijodidin kanssa, jolloin saatiin 4-[5-fluori-
10 3-(4-metyyli-3-okso-2,3-dihydro-4H-1,4-bentsotiatsin-7-
yyli-
tio)fenyyli]-4-metoksitetrahydropyraania 41 %:n saan-
nolla, s.p. 131 - 133 °C.

4-[5-fluori-3-okso-2,3-dihydro-4H-1,4-bentsotiat-
sin-7-yyli-
tio)fenyyli]-4-metoksitetrahydropyraani, jota
15 käytettiin lähtöaineena, saatiin seuraavasti:

Liuos, jossa oli etyylioglykolaattia (13,2 g) bis(2-metoksietyyli)etterissä (50 ml), lisättiin tipoit-
tain seokseen, jossa oli 2,4-difluorinitrobentseeniä
(15,9 g), litiumhydroksidimonohydraattia (4,83 g) ja N-me-
20 tyylipyrrolidin-2-onia (150 ml) ja joka jäähdytettiin ve-
sihauteessa. Seosta sekoitettiin ympäristön lämpötilassa
45 minuutin ajan. Vettä (200 ml) lisättiin ja seos hap-
pamoitiin pH 5:een lisäämällä laimeaa vesipitoista vety-
kloridihappoa. Seos uutettiin dietyylieetterillä (3 x
25 150 ml). Yhdistetyt uutteen pestiin vedellä ja suolavedel-
lä, kuivattiin (MgSO₄) ja haihdutettiin. Jäännös puhdistet-
tiin pylväskromatografiolla käyttäen eluenttina petroli-
eetterin (k.p. 40 - 60 °C) ja dietyylieetterin 1:1 til./
til. seosta. Näin saatiin etyyli-2-(5-fluori-2-nitrofenyy-
30 litio)asetaattia (8,9 g, 29 %) öljynä, joka kiteytyi tri-
turoitaessa heksaanin ja dietyylieetterin seoksen kanssa.

Litiumhydroksidimonohydraattia (0,063 g) lisättiin
osissa sekoitettuun seokseen, jossa oli etyyli-2-(5-fluo-
ri-2-nitrofenyyli-
tio)asetaattia (0,401 g), 4-(5-fluori-3-
35 merkaptofenyyli)-4-metoksitetrahydropyraania (EP-patentti-

hakemusjulkaisu nro 0 420 511, sen esimerkki 4; 0,363 g) ja N-metyylipyrrolidin-2-onia (4 ml). Seosta sekoitettiin ympäristön lämpötilassa 2 tunnin ajan. Seos jaettiin dietyylieetterin ja veden välillä. Orgaaninen faasi pestiin 5 vedellä ja suolavedellä, kuivattiin (MgSO₄) ja haihdutettiin. Jäännös puhdistettiin pylväskromatografialla käyttäen eluenttina metyleenikloridin ja dietyylieetterin 19:1 til./til. seosta. Näin saatiin 4-[5-fluori-3-(3-etoksikarbonyylimetyylitio-4-nitrofenyylitio)fenyyli]-4-metoksitetrahydro-pyraania (0,61 g, 87 %) öljynä, joka kiteytyi trituroitaessa heksaanin ja dietyylieetterin seoksen kanssa. 10

Sinkkiä (0,715 g) lisättiin osissa seokseen, jossa oli näin saatua tuotetta (0,529 g), vettä (1,5 ml) ja etikkahappoa (14 ml), ja seos kuumennettiin 70 °C:seen 30 minuutin ajan. Seos suodatettiin ja suodos haihdutettiin. 15 Jäännös puhdistettiin pylväskromatografialla käyttäen eluenttina metyleenikloridin ja dietyylieetterin 1:1 til./til. seosta. Näin saatiin vaadittu lähtöaine öljynä, joka kiteytyi trituroitaessa dietyylieetterin kanssa kiinteäksi aineeksi (0,3 g, 67 %), s.p. 151 - 152 °C. 20

Esimerkki 14

Käyttäen esimerkin 11 mukaista menetelmää 7-bromi-4-metyyli-2,3-dihydro-4H-pyrido[3,2-b][1,4]oksatsin-3-oni saatettiin reagoimaan 4-(5-fluori-3-merkaptofenyyli)-4-metoksitetrahydro-pyraanin kanssa, jolloin saatiin 4-[5-fluori-3-(4-metyyli-3-okso-2,3-dihydro-4H-pyrido[3,2-b]-[1,4]oksatsin-7-yylitio)fenyyli]-4-metoksitetrahydro-pyraania 4 %:n saannolla, s.p. 127 - 128 °C. 25

Esimerkki 15

Liuos, jossa oli 4-[5-fluori-3-(2,2-dimetyyli-3-okso-2,3-dihydro-4H-1,4-bentsoksatsin-7-yylitio)fenyyli]-4-metoksitetrahydro-pyraania (0,21 g) DMF:ssä (2 ml), lisättiin tipoittein sekoitettuun suspensioon, jossa oli natriumhydridiä (50 % paino/paino dispersio mineraaliöljyssä, 0,03 g) DMF:ssä (0,3 ml), ja seosta sekoitettiin 35

ympäristön lämpötilassa 20 minuutin ajan. Metyylijodidia (0,4 ml) lisättiin ja seosta sekoitettiin 1 tunnin ajan. Seos jaettiin dietyylieetterin ja veden välillä. Orgaaninen faasi pestiin vedellä, kuivattiin (MgSO₄) ja haihdutettiin. Jäännös puhdistettiin pylväskromatografialla käyttäen eluenttina heksaanin ja etyyliasetaatin 1:1 til./til. seosta. Näin saatiin 4-[5-fluori-3-(2,2,4-trimetyyli-3-okso-2,3-dihydro-4H-1,4-bentsoksatsin-7-yyliitio)fenyyli]-4-metoksitetrahydropyraania (0,15 g, 70 %), s.p. 116 - 118 °C.

4-[5-fluori-3-(2,2-dimetyyli-3-okso-2,3-dihydro-4H-1,4-bentsoksatsin-7-yyliitio)fenyyli]-4-metoksitetrahydropyraani, jota käytettiin lähtöaineena, saatiin seuraavasti:

Seos, jossa oli 5-fluori-2-nitrofenolia (3,14 g), metyyli-2-bromi-2-metyylipropionaattia (3,6 g), kaliumkarbonaattia (4,1 g) ja DMF:ää (20 ml), kuumennettiin 120 °C:seen 2 tunnin ajan. Seos jaettiin dietyylieetterin ja veden välillä. Orgaaninen kerros pestiin vedellä, kuivattiin (MgSO₄) ja haihdutettiin. Jäännös puhdistettiin pylväskromatografialla käyttäen eluenttina heksaanin ja etyyliasetaatin 19:1 til./til. seosta. Näin saatiin metyyli-2-metyyli-2-(5-fluori-2-nitrofenoksi)propionaattia (1,5 g, 28 %) öljynä.

Seosta, jossa oli osa (1,33 g) näin saadusta tuotteesta, kaliumkarbonaattia (1,3 g), 4-(5-fluori-3-merkaptofenyyli)-4-metoksitetrahydropyraania (1,2 g) ja DMF:ää (10 ml), sekoitettiin ja kuumennettiin 80 °C:seen 1,5 tunnin ajan. Seos jäähdytettiin ympäristön lämpötilaan ja jaettiin dietyylieetterin ja veden välillä. Orgaaninen faasi pestiin vedellä, kuivattiin (MgSO₄) ja haihdutettiin. Jäännös puhdistettiin pylväskromatografialla käyttäen eluenttina heksaanin ja etyyliasetaatin 3:1 til./til. seosta. Näin saatiin 4-[5-fluori-3-(3-(2-metoksikarbonyy-

liprop-2-yyli)oksi-4-nitrofenyyli]fenyyli]-4-metoksi-
tetrahydroxyraania (2,4 g, 89 %) öljynä.

5 Seosta, jossa oli osa (0,48 g) näin saadusta tuot-
teesta, 30 % palladium-hiilellä (0,4 g) ja etyyliasetaat-
tia (10 ml), sekoitettiin vetyilmakehässä 16 tunnin ajan.
Seos suodatettiin ja suodos haihdutettiin. Jäännös puhdis-
tettiin pylväskromatografialla käyttäen eluenttina heksaa-
nin ja etyyliasetaatin 1:1 til./til. seosta. Näin saatiin
vaadittu lähtöaine (0,24 g, 57 %), s.p. 130 - 133 °C.

10 **Esimerkki 16**

Liuos, jossa oli (S)-(+)-4-[5-fluori-3-(2-metyyli-
3-okso-2,3-dihydro-4H-1,4-bentsoksatsin-7-yyli)fenyy-
li]-4-metoksitetrahydroxyraania (0,18 g) DMF:ssä (5 ml),
lisättiin tipoittain sekoitettuun suspensioon, jossa oli
15 natriumhydridiä (60 % paino/paino dispersio mineraaliöl-
jyssä, 0,018 g) DMF:ssä (2 ml) ja joka oli jäädytetty
10 °C:seen. Seosta sekoitettiin ympäristön lämpötilassa 30
minuutin ajan. Metyylijodidia (0,077 g) lisättiin ja seos-
ta sekoitettiin ympäristön lämpötilassa 1 tunnin ajan.
20 Seos jaettiin veden ja etyyliasetaatin välillä. Orgaani-
nen faasi pestiin vedellä, kuivattiin (MgSO₄) ja haihdutet-
tiin. Jäännös puhdistettiin pylväskromatografialla käyt-
täen eluenttina heksaanin ja etyyliasetaatin 1:1 til./til.
seosta. Näin saatiin (S)-(+)-4-[5-fluori-3-(2,4-dimetyyli-
25 3-okso-2,3-dihydro-4H-1,4-bentsoksatsin-7-yyli)fenyy-
li]-4-metoksitetrahydroxyraania (0,124 g, 66 %), s.p.
104 - 106 °C.

Ominaiskierto: $[\alpha]_D = +39^\circ$ (metyleenikloridi, c = 1 g/
100 ml, lämpötila = 25 °C).

30 (S)-(+)-4-[5-fluori-3-(2-metyyli-3-okso-2,3-dihyd-
ro-4H-1,4-bentsoksatsin-7-yyli)fenyyli]-4-metoksitetra-
hydroxyraani, jota käytettiin lähtöaineena, saatiin seu-
raavasti:

35 Seos, jossa oli 5-fluori-2-nitrofenolia (0,47 g),
(R)-(+)-metyyli-2-klooripropionaattia (0,37 g), kalium-

karbonaattia (0,621 g) ja DMF:ää (10 ml), kuumennettiin 60 °C:seen 18 tunnin ajan. Seos jaettiin etyyliasetaatin ja veden välillä. Orgaaninen kerros pestiin vedellä, kuivattiin (MgSO₄) ja haihdutettiin. Näin saatiin (S)-(+)-metyyli-2-(5-fluori-2-nitrofenoksi)propionaattia (0,453 g, 62 %), s.p. 50 - 52 °C.

Ominaiskierto: $[\alpha]_D = +40,2^\circ$ (metyleenikloridi, c = 1 g/100 ml).

Seosta, jossa oli osa (0,4 g) näin saadusta tuotteesta, kaliumkarbonaattia (0,33 g), 4-(5-fluori-3-merkaptofenyyl)-4-metoksitetrahydropyraania (0,39 g) ja DMF:ää (5 ml), sekoitettiin ja kuumennettiin 85 °C:seen 3 tunnin ajan. Seos jäädytettiin ympäristön lämpötilaan ja jaettiin etyyliasetaatin ja veden välillä. Orgaaninen faasi pestiin vedellä, kuivattiin (MgSO₄) ja haihdutettiin. Jäännös puhdistettiin pylväskromatografialla käyttäen eluenttina heksaanin ja etyyliasetaatin 3:1 til./til. seosta. Näin saatiin (S)-4-[5-fluori-3-(3-(1-metoksikarbonyyli)-etoksi)-4-nitrofenyyli]fenyyli]-4-metoksitetrahydropyraania (0,558 g, 75 %) öljynä.

Seosta, jossa oli osa (0,314 g) näin saadusta tuotteesta, rautalastuja (1,135 g), rautasulfaattiheptahydraattia (0,192 g) ja metanolia (25 ml), sekoitettiin voimakkaasti ja kuumennettiin palautusjäähdytyslämpötilaan 4 tunnin ajan. Seos jäädytettiin ympäristön lämpötilaan ja suodatettiin. Jäännös pestiin metyleenikloridilla. Yhdistetyt suodokset pestiin vedellä, kuivattiin (MgSO₄) ja haihdutettiin. Jäännös puhdistettiin pylväskromatografialla käyttäen eluenttina heksaanin ja etyyliasetaatin 1:1 til./til. seosta. Näin saatiin vaadittu lähtöaine (0,238 g, 84 %) öljymäisenä kiinteänä aineena.

NMR-spektri (CDCl₃, δ-arvot) 1,59 (d, 3H), 1,89 (m, 4H), 2,98 (s, 3H), 3,8 (m, 4H), 4,7 (q, 1H), 6,8 - 7,1 (m, 6H), 8,4 (leveä piikki, 1H).

Esimerkki 17

Käyttäen esimerkin 16 mukaista menetelmää (R)(-)-4-[5-fluori-3-(2-metyyli-3-okso-2,3-dihydro-4H-1,4-bentsoksatsin-7-yyllitio)fenyyli]-4-metoksitetrahydropyraani
 5 saatettiin reagoimaan metyylijodidin kanssa, jolloin saatiin (R)(-)-4-[5-fluori-3-(2,4-dimetyyli-3-okso-2,3-dihydro-4H-1,4-bentsoksatsin-7-yyllitio)fenyyli]-4-metoksitetrahydropyraania 42 %:n saannolla, s.p. 107 - 109 °C.
 Ominaiskierto: $[\alpha]_D = -36,8^\circ$ (metyleenikloridi, c = 1 g/
 10 100 ml, lämpötila = 25 °C).

(R)(-)-4-[5-fluori-3-(2-metyyli-3-okso-2,3-dihydro-4H-1,4-bentsoksatsin-7-yyllitio)fenyyli]-4-metoksitetrahydropyraani, jota käytettiin lähtöaineena, saatiin samalla menetelmällä kuin esimerkin 16 siinä osassa on kuvattu,
 15 joka käsittelee lähtöaineiden valmistusta paitsi, että (S)(-)-metyyli-2-klooripropionaattia käytettiin (R)(+)-metyyli-2-klooripropionaatin asemesta. Näin saatiin vaadittu lähtöaine 50 %:n saannolla, s.p. 147 - 149 °C.

Esimerkki 18

20 Seuraava kuvaa tyypillisiä farmaseuttisia annosmuotoja, jotka sisältävät kaavan I mukaista yhdistettä tai sen farmaseuttisesti hyväksyttävää suolaa (myöhemmin yhdiste X) käytettäväksi terapeuttisesti tai profylaktisesti ihmiselle.

25

(a) <u>Tabletti I</u>	<u>mg/tabletti</u>
Yhdiste X	100
Laktoosi Ph.Eur.	182,75
Kroskarmelloosinatrium	12,0
30 Maissitärkkelystahna (5 % paino/til. tahna)	2,25
Magnesiumstearaatti	3,0

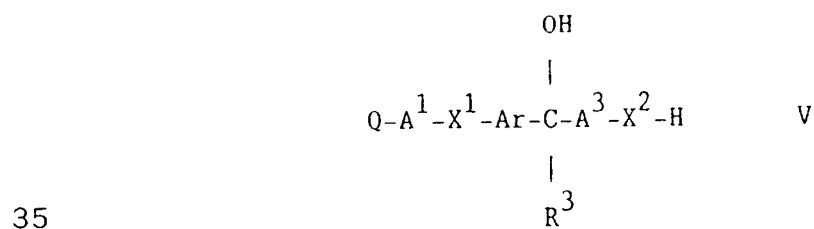
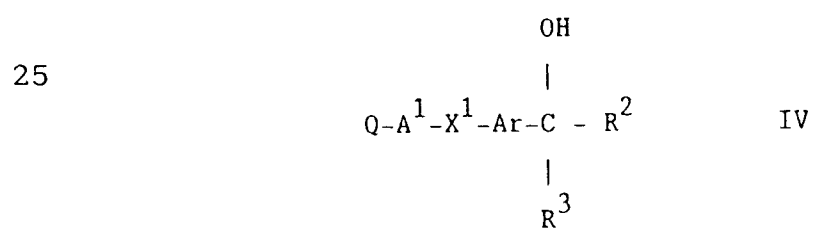
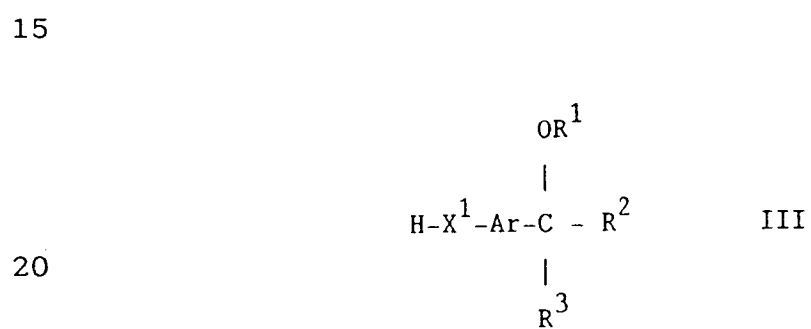
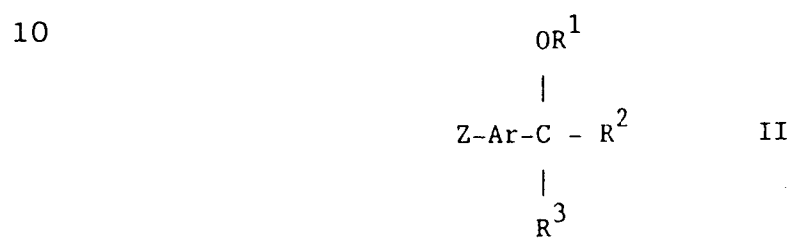
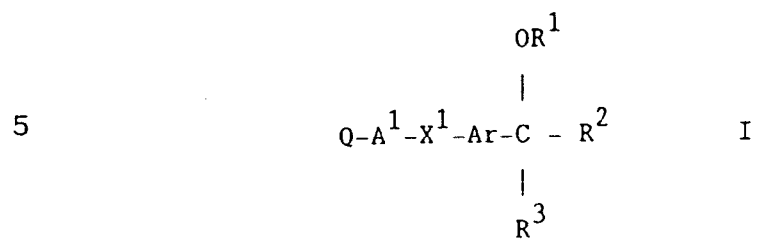
	(b) <u>Tabletti II</u>	<u>mg/tabletti</u>
	Yhdiste X	50
	Laktoosi Ph.Eur.	223,75
	Kroskarmelloosinatrium	6,0
5	Maissitärkkelys	15,0
	Polyvinyylipyrrolidoni (5 % paino/til. tahna)	2,25
	Magnesiumstearaatti	3,0
	(c) <u>Tabletti III</u>	<u>mg/tabletti</u>
10	Yhdiste X	1,0
	Laktoosi Ph.Eur.	93,25
	Kroskarmellosinatrium	4,0
	Maissitärkkelystahna (5 % paino/til. tahna)	0,75
	Magnesiumstearaatti	1,0
15	(d) <u>Kapseli</u>	<u>mg/kapseli</u>
	Yhdiste X	10
	Laktoosi Ph.Eur.	488,5
	Magnesiumstearaatti	1,5
20	(e) <u>Injektio I</u>	<u>(50 mg/ml)</u>
	Yhdiste X	5,0 % paino/til.
	1 M natriumhydroksidiliuos	15,0 % til./til.
	0,1 M vetykloridihappo	
25	(pH:n säätämiseksi 7,6:een)	
	Polyetyleeniglykoli 400	4,5 % paino/til.
	Vettä injektioon 100 %:iin	
	(f) <u>Injektio II</u>	<u>(10 mg/ml)</u>
30	Yhdiste X	1,0 % paino/til.
	Natriumfosfaatti BP	3,6 % paino/til.
	0,1 M natriumhydroksidiliuos	15,0 % til./til.
	Vettä injektioon 100 %:iin	

	(g) <u>Injektio III</u>	<u>(1 mg/ml, puskuroitu pH 6:een)</u>
	Yhdiste X	0,1 % paino/til.
	Natriumfosfaatti BP	2,26 % paino/til.
	Sitruunahappo	0,38 % paino/til.
5	Polyetyleeniglykoli 400	3,5 % paino/til.
	Vettä injektioon 100 %:iin	
	(h) <u>Aerosoli I</u>	<u>mg/ml</u>
	Yhdiste X	10,0
10	Sorbitaanitrioleaatti	13,5
	Trikloorifluorimetaani	910,0
	Diklooridifluorimetaani	490,0
	(i) <u>Aerosoli II</u>	<u>mg/ml</u>
15	Yhdiste X	0,2
	Sorbitaanitrioleaatti	0,27
	Trikloorifluorimetaani	70,0
	Diklooridifluorimetaani	280,0
	Diklooritetrafluorietaani	1094,0
20		
	(j) <u>Aerosoli III</u>	<u>mg/ml</u>
	Yhdiste X	2,5
	Sorbitaanitrioleaatti	3,38
	Trikloorifluorimetaani	67,5
25	Diklooridifluorimetaani	1086,0
	Diklooritetrafluorietaani	191,6
	(k) <u>Aerosoli IV</u>	<u>mg/ml</u>
	Yhdiste X	2,5
30	Soijalesitiini	2,7
	Trikloorifluorimetaani	67,5
	Diklooridifluorimetaani	1086,0
	Diklooritetrafluorietaani	191,6

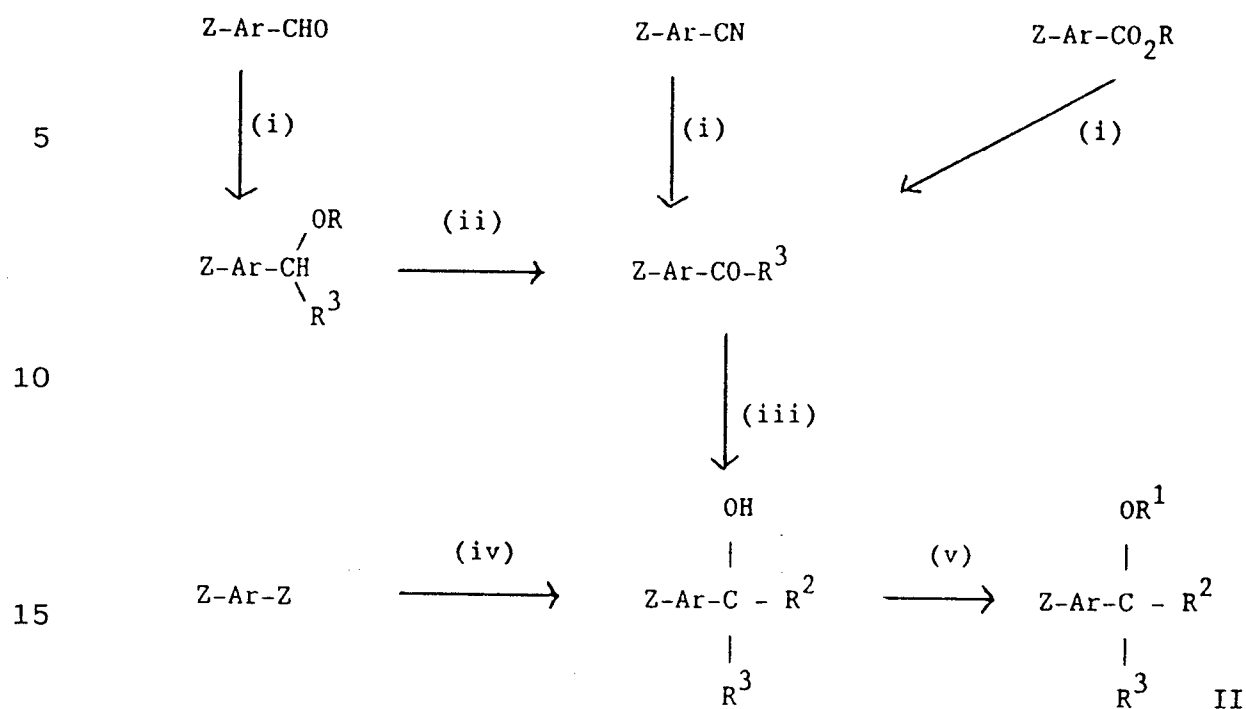
Huomaa

Edellä olevat formulaatiot voidaan saada tavanomaisilla menetelmillä, jotka tunnetaan hyvin farmasian alalla. Tabletit (a) - (c) voidaan päällystää suolistoa varten tavanomaisilla menetelmillä, esimerkiksi selluloosa-asettaattifalaattipäällyksen saamiseksi. Aerosoliformulaatioita (h) - (k) voidaan käyttää yhdessä standardien mitatun annoksen aerosoliannostelijoiden kanssa ja suspendoivat aineet, sorbitaanitrioleaatti ja soijalesitiini, voidaan korvata vaihtoehtoisella suspendoivalla aineella, sellaisella kuten sorbitaanimono-oleaatilla, sorbitaaniseskvioleaatilla, polysorbaatti 80:llä, polyglyserolioleaatilla tai oleiinihapolla.

Kemialliset kaavat



Kaavio I

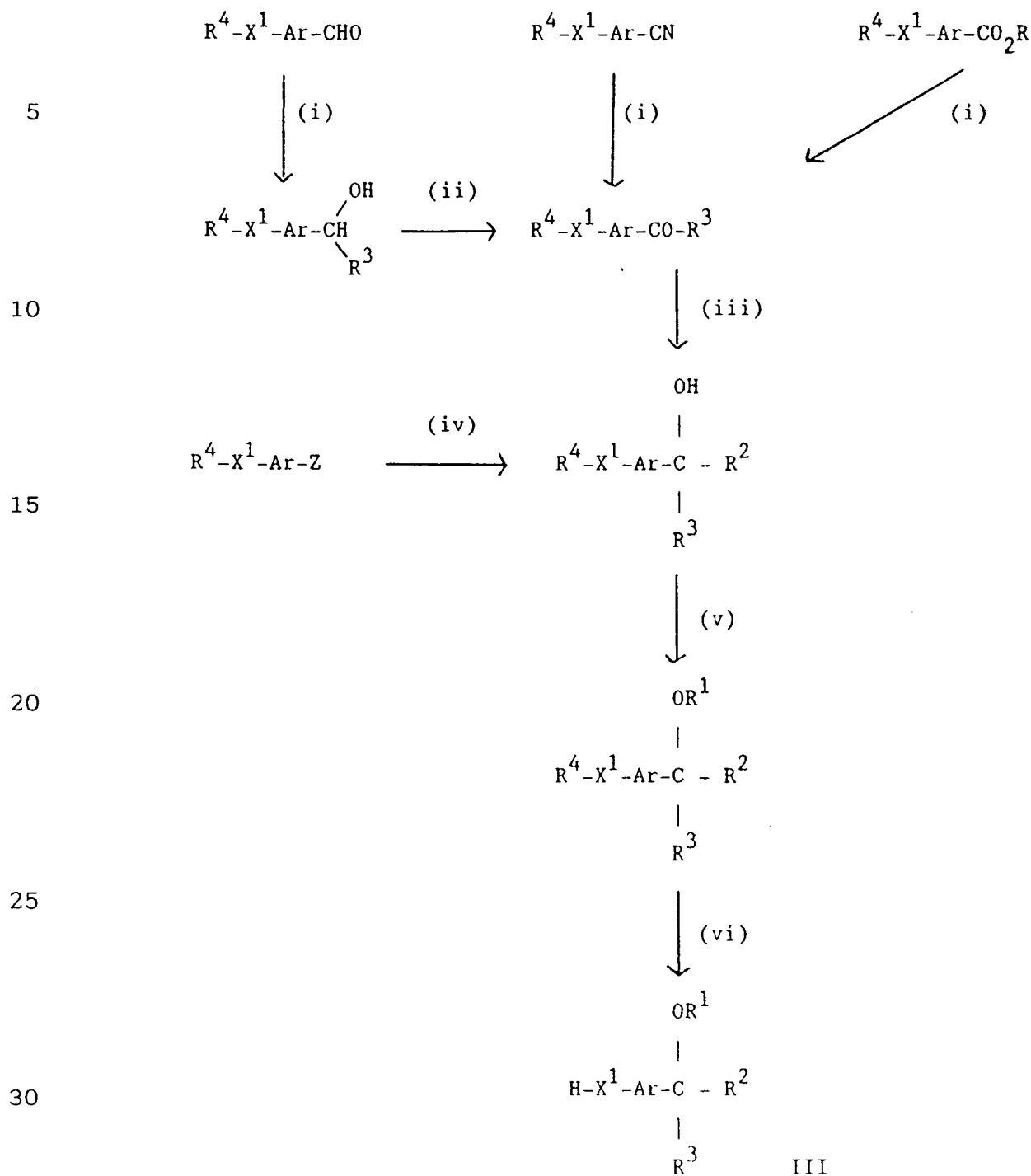


Reagenssit

- 20
- (i) R^3Li tai R^3MgZ , THF
- (ii) DDQ tai MnO_2
- (iii) R^2Li tai R^2MgZ , THF
- (iv) BuLi tai Mg , THF; R^2COR^3 , THF
- (v) R^1Z , emäs

Huomaa R = (1-4C)alkyyli sellainen kuten Me ta Et

Kaavio II

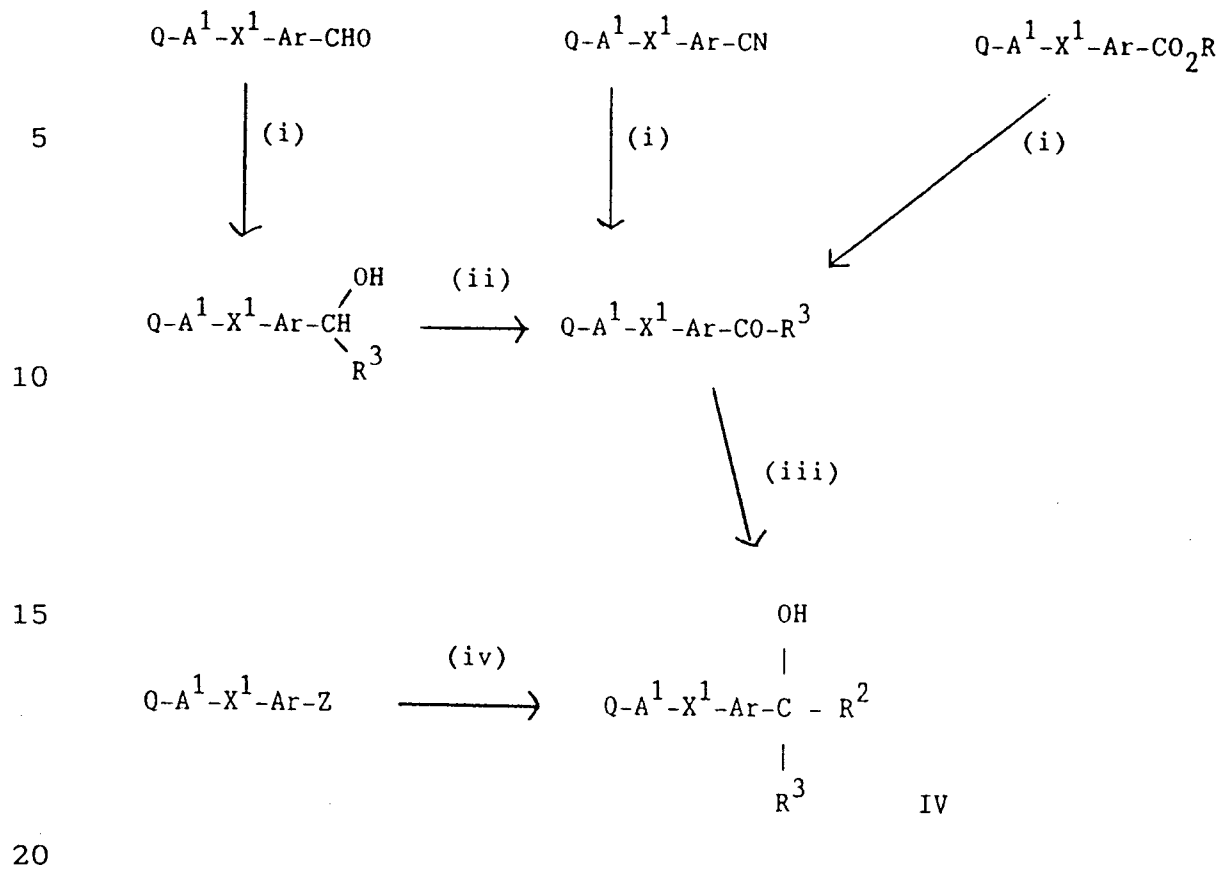


Reagenssit

35 (i)-(v) kuten kaaviossa I

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

Kaavio III

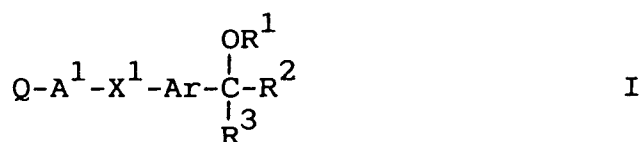


Reagenssit

(i)-(iv) kuten kaaviossa I

Patenttivaatimukset

1. Menetelmä terapeutisesti käyttökelpoisten bi-
syklisten heterosyklisten yhdisteiden valmistamiseksi,
5 joilla on kaava



10

jossa

Q on 2,3-dihydro-4H-1,4-bentsoksatsinyyli, 2,3-di-
hydro-4H-1,4-bentsotiatsinyyli, 1,2-dihydro-4H-3,1-bents-
oksatsinyyli tai 2,3-dihydro-4H-pyrido[3,2-b][1,4]oksat-
15 sinyyli, jossa voi mahdollisesti olla yksi okso- tai tiok-
sosubstituentti ja enintään neljä lisäsubstituenttia, joka
on halogeeni, hydroksi, C₁₋₄-alkyyli, C₋₁₋₄-alkoksi tai fluo-
ri-C₁₋₄-alkyyli;

A¹ on suora sidos X¹:een tai C₁₋₃-alkyleeni;

20 X¹ on oksi, tio, sulfinyyli tai sulfonyyli;

Ar on fenyleeni, jossa voi mahdollisesti olla yksi
tai kaksi substituenttia, joka on halogeeni, hydroksi,
C₁₋₄-alkyyli, C₁₋₄-alkoksi tai fluori-C₁₋₄-alkyyli;

R¹ on C₁₋₄-alkyyli; ja

25 R² ja R³ yhdessä muodostavat kaavan -A²-X²-A³- mukai-
sen ryhmän, joka yhdessä hiiliatomin kanssa, johon A² ja A³
ovat kiinnittyneet, määrittelee renkaan, jossa on 5 tai 6
rengasatomia, jolloin A² ja A³, jotka voivat olla samoja
tai erilaisia, ovat kumpikin C₁₋₃-alkyleeni ja X² on oksi,
30 ja renkaassa voi olla yksi tai kaksi C₁₋₄-alkyyli-
substituenttia; tai niiden farmaseuttisesti hyväksyttävien suo-
lojen valmistamiseksi, t u n n e t t u siitä, että

(a) kytketään kaavan Q-A¹-X¹-H mukainen yhdiste yh-
disteeseen, jolla on kaava

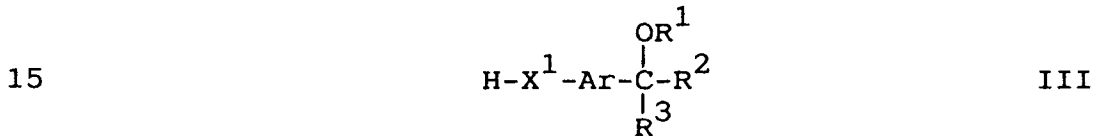
35



5

jossa Z on korvattavissa oleva ryhmä; edellyttäen, että kun Q:ssa tai Ar:ssä on hydroksiryhmä, hydroksiryhmä voi olla suojattu tavanomaisella suojaryhmällä tai vaihtoehtoisesti hydroksiryhmää ei tarvitse suojata, minkä jälkeen mahdollinen ei-toivottava suojaryhmä Q:ssa tai Ar:ssä poistetaan tavanomaisilla menetelmillä;

(b) alkyloidaan yhdiste, jolla on kaava

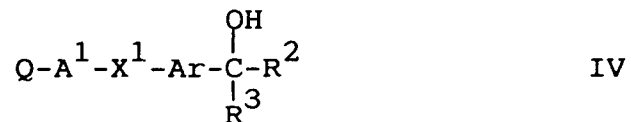


15

yhdisteellä, jolla on kaava Q-A¹-Z, jossa Z on korvattavissa oleva ryhmä, edellyttäen, että kun Q:ssa tai Ar:ssä on hydroksiryhmä, hydroksiryhmä voi olla suojattu tavanomaisella suojaryhmällä tai vaihtoehtoisesti hydroksiryhmää ei tarvitse suojata, minkä jälkeen mahdollinen ei-toivottava suojaryhmä Q:ssa tai Ar:ssä poistetaan tavanomaisilla menetelmillä;

25

(c) alkyloidaan yhdiste, jolla on kaava



30

yhdisteellä, jolla on kaava R¹-Z, jossa R¹:llä ja Z:lla ovat edellä määritellyt merkitykset; edellyttäen, että kun Q:ssa tai Ar:ssä on hydroksiryhmä, hydroksiryhmä voi olla suojattu tavanomaisella suojaryhmällä tai vaihtoehtoisesti hydroksiryhmää ei tarvitse suojata, minkä jälkeen mah-

35

dollinen ei-toivottava suojaryhmä Q:ssa tai Ar:ssä poistetaan tavanomaisilla menetelmillä;

(d) kaavan I mukaisten yhdisteiden valmistamiseksi, joissa X^1 on sulfinyyli- tai sulfonyyliryhmä, hapetetaan
5 kaavan I mukainen yhdiste, jossa X^1 on tioryhmä,

(e) kaavan I mukaisten yhdisteiden valmistamiseksi, joissa Q:ssa on alkyyli- tai substituoitu alkyylisubstituentti käytettävissä olevassa typpiatomissa tai joissa Ar:ssä on alkoksi- tai substituoitu alkoksisubstituentti,
10 alkyloidaan kaavan I mukainen yhdiste, jossa Q:ssa on vetyatomi mainitussa käytettävissä olevassa typpiatomissa tai jossa Ar:ssä on hydroksisubstituentti; tai

(f) kaavan I mukaisten yhdisteiden valmistamiseksi, joissa Q:ssa on yksi tioksosubstituentti, kaavan I mukainen bisyklinen heterosyklinen yhdiste, jossa Q:ssa on yksi
15 oksosubstituentti, saatetaan reagoimaan tiationireagessin kanssa niin, että oksosubstituentti muutetaan tioksosubstituentiksi, edellyttäen, että kun Q:ssa tai Ar:ssä on hydroksiryhmä, hydroksiryhmä voi olla suojattu tavanomaisella suojaryhmällä tai vaihtoehtoisesti hydroksiryhmää ei
20 tarvitse suojata, minkä jälkeen mahdollinen suojaryhmä Q:ssa tai Ar:ssä poistetaan tavanomaisilla menetelmillä; ja

tarvittaessa kaavan I mukaisten yhdisteiden farmaseuttisesti hyväksyttäviä suoloja, ne voidaan saada saatamalla kaavan I mukaiset yhdisteet reagoimaan sopivien happojen tai emästen kanssa käyttäen tavanomaista menetelmää.

2. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä kaavan I mukaisen bisyklisen heterosyklisen yhdisteen valmistamiseksi, t u n n e t t u siitä, että

Q on 2,3-dihydro-4H-1,4-bentsoksatsinyyli tai 2,3-dihydro-4H-1,4-bentsotiatsinyyli, joissa voi mahdollisesti olla yksi okso tai tioksosubstituentti ja enintään neljä
35 substituenttia, joka on fluori, kloori, bromi, hydroksi,

metyyli, etyyli, propyyli, metoksi, trifluorimetyyli, 2-fluorietyyli tai 2,2,2-trifluorietyyli;

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

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

5 Ar on 1,3-fenyleeni tai 1,4-fenyleeni, jossa voi mahdollisesti olla yksi tai kaksi substituenttia, joka on fluori, kloori, hydroksi, metoksi tai trifluorimetyyli;

R^1 on metyyli tai etyyli; ja

10 R^2 ja R^3 yhdessä muodostavat kaavan $-A^2-X^2-A^3-$ mukaisen ryhmän, joka yhdessä hiiliatomin kanssa, johon A^2 ja A^3 ovat kiinnittyneet, määrittelee renkaan, jossa on 5 tai 6 rengasatomia, jolloin A^2 on etyleeni, A^3 on metyleeni tai etyleeni ja X^2 on oksi, ja renkaassa voi olla yksi tai kaksi substituenttia, joka metyyli, etyyli tai propyyli;

15 tai sen farmaseuttisesti hyväksyttävän suolan valmistamiseksi.

3. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä kaavan I mukaisen bisyklisen heterosyklisen yhdisteen valmistamiseksi, t u n n e t t u siitä, että

20 Q on 3-okso-2,3-dihydro-4H-1,4-bentsoksatsin-7-yyli tai 3-okso-2,3-dihydro-4H-1,4-bentsotiatsin-7-yyli, joissa voi mahdollisesti olla yksi, kaksi tai kolme substituenttia, joka on fluori, kloori, metyyli, etyyli, propyyli tai 2-fluorietyyli;

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

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

Ar on 1,3-fenyleeni tai 1,4-fenyleeni, jossa voi mahdollisesti olla yksi tai kaksi substituenttia, joka on fluori, hydroksi, metoksi tai trifluorimetyyli;

30 R^1 on metyyli tai etyyli; ja

R^2 ja R^3 yhdessä muodostavat kaavan $-A^2-X^2-A^3-$ mukaisen ryhmän, joka yhdessä hiiliatomin kanssa, johon A^2 ja A^3 ovat kiinnittyneet, määrittelee renkaan, jossa on 5 tai 6 rengasatomia, jolloin A^2 on etyleeni, A^3 on metyleeni tai

etyleeni ja X^2 on oksi, ja renkaassa voi olla yksi tai kaksi substituenttia, joka on metyyli tai etyyli; tai sen farmaseuttisesti hyväksyttävän suolan valmistamiseksi.

5 4. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä kaavan I mukaisen bisyklisen heterosyklisen yhdisteen valmistamiseksi, t u n n e t t u siitä, että

 Q on 3-okso-2,3-dihydro-4H-1,4-bentsoksatsin-7-yyli tai 3-okso-2,3-dihydro-4H-1,4-bentsotiatsin-7-yyli tai
10 niitä vastaava 4-metyylijohtannainen, joissa voi mahdollisesti olla yksi tai kaksi substituenttia, joka on metyyli tai etyyli;

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

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

15 Ar on 1,3-fenyleeni, jossa voi mahdollisesti olla yksi tai kaksi substituenttia, joka on fluori, metoksi tai trifluorimetyyli;

R^1 on metyyli tai etyyli; ja

R^2 ja R^3 yhdessä muodostavat kaavan $-A^2-X^2-A^3-$ mukaisen ryhmän, joka yhdessä hiiliatomin kanssa, johon A^2 ja A^3
20 ovat kiinnittyneet, määrittelee renkaan, jossa on 5 tai 6 rengasatomia, jolloin A^2 on etyleeni, A^3 on metyleeni tai etyleeni ja X^2 on oksi, ja renkaassa voi olla substituentti, joka on metyyli, etyyli tai propyyli;

25 tai sen farmaseuttisesti hyväksyttävän suolan valmistamiseksi.

 5. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä kaavan I mukaisen bisyklisen heterosyklisen yhdisteen valmistamiseksi, t u n n e t t u siitä, että

30 Q on 4-metyyli-3-okso-2,3-dihydro-4H-1,4-bentsoksatsin-7-yyli tai 4-metyyli-3-okso-2,3-dihydro-4H-1,4-bentsotiatsin-7-yyli tai niitä vastaava 2,2-dimetyylijohtannainen;

A^1 on metyleeni;

35 X^1 on oksi;

Ar on 1,3-fenyleeni tai 5-fluori-1,3-fenyleeni;

R¹ on metyyli; ja

R² ja R³ yhdessä muodostavat kaavan -A²-X²-A³- mukai-
 5 sen ryhmän, joka yhdessä hiiliatomin kanssa, johon A² ja A³
 ovat kiinnittyneet, määrittelee renkaan, jossa on 6
 rengasatomia, jolloin sekä A² että A³ on etyleeni ja X² on
 oksy, ja renkaassa voi olla metyyli- tai etyyli- tai etyyli-
 substituentti α-asemassa X²:een nähden;
 tai sen farmaseuttisesti hyväksyttävän suolan valmistami-
 10 seksi.

6. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä kaavan
 I mukaisen bisyklisen heterosyklisen yhdisteen valmistami-
 seksi, t u n n e t t u siitä, että

Q on 3-okso-2,3-dihydro-4H-1,4-bentsoksatsin-6-
 15 yyli, 3-okso-2,3-dihydro-1,4-bentsoksatsin-7-yyli, 3-tiok-
 so-2,3-dihydro-4H-1,4-bentsoksatsin-7-yyli, 2-okso-1,2-
 dihydro-4H-3,1-bentsoksatsin-6-yyli, 3-okso-2,3-dihydro-
 4H-1,4-bentsotiatsin-7-yyli tai 3-okso-2,3-dihydro-4H-py-
 rido[3,2-b]-[1,4]oksatsin-7-yyli tai niitä vastaava N-me-
 20 tyylijohdannainen, jossa voi mahdollisesti olla yksi tai
 kaksi substituenttia, joka on metyyli tai etyyli;

A¹ on suora sidos X¹:een tai metyleeni;

X¹ on oksy, tio, sulfinyyli tai sulfonyyli;

Ar on 1,3-fenyleeni, jossa voi mahdollisesti olla
 25 yksi tai kaksi substituenttia, joka on fluori, metoksi tai
 trifluorimetyyli;

R¹ on metyyli tai etyyli; ja

R² ja R³ yhdessä muodostavat kaavan -A²-X²-A³- mukai-
 30 sen ryhmän, joka yhdessä hiiliatomin kanssa, johon A² ja A³
 ovat kiinnittyneet, määrittelee renkaan, jossa on 5 tai 6
 rengasatomia, jolloin A² on etyleeni, A³ on metyleeni tai
 etyleeni ja X² on oksy, ja renkaassa voi olla substituent-
 ti, joka on metyyli, etyyli tai propyyli;
 tai sen farmaseuttisesti hyväksyttävän suolan valmistami-
 35 seksi.

7. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä kaavan I mukaisen bisyklisen heterosyklisen yhdisteen valmistamiseksi, t u n n e t t u siitä, että

Q on 4-metyyli-3-okso-2,3-dihydro-4H-1,4-bentsoksatsin-6-yyli, 4-metyyli-3-okso-2,3-dihydro-4H-1,4-bentsoksatsin-7-yyli, 2,2,4-trimetyyli-3-okso-2,3-dihydro-4H-1,4-bentsoksatsin-7-yyli, 4-metyyli-3-tiokso-2,3-dihydro-4H-1,4-bentsoksatsin-7-yyli, 1-metyyli-2-okso-1,2-dihydro-4H-3,1-bentsoksatsin-6-yyli tai 4-metyyli-3-okso-2,3-dihydro-4H-pyrido[3,2-b][1,4]oksatsin-7-yyli;

A¹ on suora sidos X¹:een tai metyleeni;

X¹ on oksi tai tio;

Ar on 1,3-fenyleeni tai 5-fluori-1,3-fenyleeni;

R¹ on metyyli; ja

R² ja R³ yhdessä muodostavat kaavan -A²-X²-A³- mukaisen ryhmän, joka yhdessä hiiliatomin kanssa, johon A² ja A³ ovat kiinnittyneet, määrittelee renkaan, jossa on 6 rengasatomia, jolloin sekä A² että A³ on etyleeni ja X² on oksi, ja renkaassa voi olla metyyli- tai etyyli-substituentti α -asemassa X²:een; tai sen farmaseuttisesti hyväksyttävän suolan valmistamiseksi.

8. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä kaavan I mukaisen bisyklisen heterosyklisen yhdisteen valmistamiseksi, t u n n e t t u siitä, että valmistetaan

4-[5-fluori-3-(4-metyyli-3-okso-2,3-dihydro-4H-1,4-bentsoksatsin-7-yyli)metoksi]fenyyli]-4-metoksitetrahydro-pyraani,

4-[5-fluori-3-(2,2,4-trimetyyli-3-okso-2,3-dihydro-4H-1,4-bentsoksatsin-7-yyli)metoksi]fenyyli]-4-metoksitetrahydro-pyraani tai

4-[5-fluori-3-(2,2,4-trimetyyli-3-okso-2,3-dihydro-4H-1,4-bentsotiatsin-7-yyli)metoksi]fenyyli]-4-metoksitetrahydro-pyraani tai näiden farmaseuttisesti hyväksyttävä suola.

9. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä kaavan I mukaisen bisyklisen heterosyklisen yhdisteen valmistamiseksi, tunnettu siitä, että valmistetaan

5 4-[5-fluori-3-(4-metyyli-3-tiokso-2,3-dihydro-4H-1,4-bentsoksatsin-7-yylitio)fenyyli]-4-metoksitetrahydro-pyraani;

4-[5-fluori-3-(4-metyyli-3-okso-2,3-dihydro-4H-1,4-bentsoksatsin-7-yylitio)fenyyli]-4-metoksitetrahydro-pyraani;

10 (2S,4R)-4-[5-fluori-3-(4-metyyli-3-okso-2,3-dihydro-4H-1,4-bentsoksatsin-7-yylitio)fenyyli]-4-metoksi-2-metyylitetrahydro-pyraani;

15 (S)-(+)-4-[5-fluori-3-(2,4-dimetyyli-3-okso-2,3-dihydro-4H-1,4-bentsoksatsin-7-yylitio)fenyyli]-4-metoksi-tetrahydro-pyraani tai

(R)-(-)-4-[5-fluori-3-(2,4-dimetyyli-3-okso-2,3-dihydro-4H-1,4-bentsoksatsin-7-yylitio)fenyyli]-4-metoksitetrahydro-pyraani tai näiden farmaseuttisesti hyväksyttävä suola.

Viitejulkaisuja - Anförda publikationer

Julkisia suomalaisia patenttihakemuksia: - Offentliga finska patentansöknigar

918045 (CO7D 409/04)

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

FI _____

CH _____

DE _____

DK _____

FR _____

GB _____

NO _____

SE _____

US _____

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

EP A 375404 (C07D 209/10)
385662 (C07D 405/12)
385679 — " —

WO _____

Muita julkaisuja: - Andra publikationer:

3/10 -96 

Allekirjoitus