



FI000112653B



SUOMI - FINLAND  
(FI)

PATENTTI- JA REKISTERIHALLITUS  
PATENT- OCH REGISTERSTYRELSEN

(12) PATENTTIJULKAISU  
PATENTSKRIFT

(10) FI 112653 B

(45) Patentti myönnetty - Patent beviljats

31.12.2003

(51) Kv.lk.7 - Int.kl.7

C07D 231/56, 209/08, A61K 31/40, 31/41

(21) Patenttihakemus - Patentansökning

963400

(22) Hakemispäivä - Ansökningsdag

30.08.1996

(24) Alkuperä - Löpdag

19.01.1995

(41) Tullut julkiseksi - Blivit offentlig

30.08.1996

(86) Kv. hakemus - Int. ansökan

PCT/IB95/00044

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

01.03.1994 US 204037 P

(73) Haltija - Innehavare

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

(72) Keksijä - Uppfinnare

1 •Brown, Matthew F., 66 Greenhaven Road, Pawcatuck, CT 06379, AMERIKAN YHDYSVALLAT, (US)

(74) Asiamies - Ombud: Kolster Oy Ab

Iso Roobertinkatu 23, 00120 Helsinki

(54) Keksinnön nimitys - Uppfinningens benämning

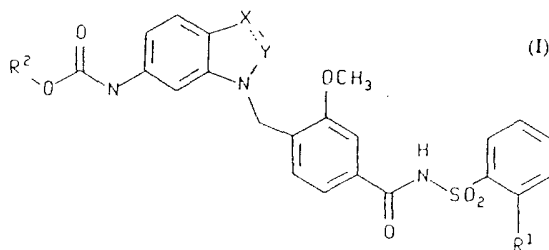
**Bisykliset karbamaatit leukotrieni D4 antagonisteina**  
**Bicykliska karbamater som leukotrien D4 antagonister**

(56) Viitejulkaisut - Anförda publikationer

----

(57) Tiivistelmä - Sammandrag

Käsillä oleva keksintö kohdistuu bisykliin karbamaattiyhdisteisiin ja erityisesti kaavan (I)



mukaisiin yhdisteisiin, joissa X, Y, R<sup>1</sup> ja R<sup>2</sup> ovat kuten selitysosassa on määritelty. Käsillä olevan keksinnön mukaiset yhdisteet ovat hyödyllisiä hoidettaessa astmaa, nivelreumaa, luu-niveltulehdusta, keuhkoputkentulehdusta, kroonista ahtauttavaa

hengitysteiden sairautta, psoriasisista, allergista nuhaa, atooppista ihottumaa, shokkia, muita tulehdussairauksia ja muita tiloja, joissa hoitoon vaikutetaan tai jota helpotetaan salpaamalla leukotrieni D4-reseptori.

Föreliggande uppfinning avser bicykliska karbamatföreningar och speciellt föreningar med formeln (I), vari X, Y, R<sup>1</sup> och R<sup>2</sup> är definierade i patentbeskrivningen. Föreningarna enligt föreliggande uppfinning kan användas vid behandling av astma, reumatoid artrit, osteoartrit, bronkit, kronisk, restriktiv lungsjukdom, psoriasis, allergisk snuva, atopisk dermatit, chock, andra inflammationssjukdomar och andra tillstånd, vid vilka behandlingen kan förbättras eller underlättas genom blockering av leukotrien D4-receptorn.

**Bisykliset karbamaatit leukotrieeni D4 antagonisteina****Keksinnön tausta**

Käsillä oleva keksintö kohdistuu bisyklisiin karbamaatteihin ja niihin liittyviin yhdisteisiin, tällaisia yhdisteitä sisältäviin farmaseuttisiin koostumuksiin sekä tällaisten yhdisteiden käyttöön. Käsillä olevan keksinnön mukaiset yhdisteet ovat hyödyllisiä hoidettaessa astmaa, nivelreumaa, luu-nivel tulehdusta, keuhkoputkentulehdusta, kroonista ahtauttavaa hengitysteiden sairautta, psoriasis-  
10 ta, allergista nuhaa, atooppista ihottumaa, shokkia ja muita tulehdussairauksia. Käsillä oleva keksintö kohdistuu myös näitä yhdisteitä sisältäviin farmaseuttisiin koostumuksiin ja yhdisteiden käyttöön.

15 Tiedetään, että arakidonihappo (AA) metaboloituu nisäkkäissä kahdella erillisellä reaktiosarjalla. Arakidonihapon metabolia syklo-oksigenaasi-entsyymeillä johtaa prostaglandiinien ja tromboksaanien tuotantoon. Toinen AA-metabolian reaktiosarja sisältää lipoksygenaasi-entsyymejä  
20 ja johtaa useiden leukotrieeneinä kutsuttujen oksidatiivisten tuotteiden tuotantoon. Jälkimmäisiä nimitetään LT-nimistösystemillä ja yksi merkittävimmistä lipoksygenaasin metabolisen reaktiosarjan tuotteista on leukotrieeni D4. Leukotrieenit osallistuvat tulehdusreaktioihin,  
25 osoittavat kemotaktisia aktiivisuuksia, stimuloivat lysosomaalisen entsyymien vapautumista ja toimivat tärkeinä tekijöinä välittömässä liikaherkkyysreaktiossa. LTD4 on esimerkiksi tehokas ihmisen keuhkoputkien supistaja.

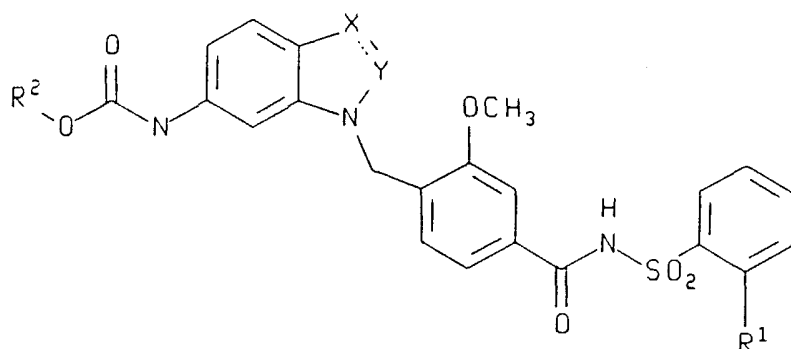
Leukotrieenien biologinen aktiivisuus osoittaa,  
30 että rationaalinen lähestyminen lääketerapiaan, jolla estetään, poistetaan tai parannetaan astman, nivelreuman, luu-nivel tulehduksen, keuhkoputkentulehduksen, kroonisen ahtauttavan hengitysteiden sairauden, psoriasisiksen, allergisen nuhan, atooppisen ihottuman, shokin ja muiden tuleh-

dussairauksien oireita, täytyy kohdistaa joko näiden tilojen välittäjien vapautumisen salpaamiseen tai niiden vaikutusten vastustamiseen. Niinpä yhdisteet, jotka inhiboivat leukotrieenien biologisia vaikutuksia, ovat arvokkaita hoidettaessa edellä mainittuja tiloja.

#### Keksinnön yhteenveto

Käsillä oleva keksinö kohdistuu seuraavan kaavan mukaiseen yhdisteeseen

10



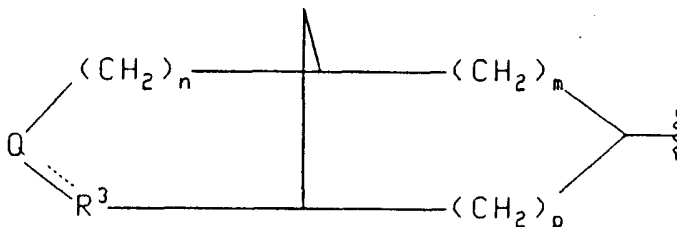
15

20

ja niiden farmaseuttisesti hyväksyttäviin suoloihin, joissa katkoviiva on valinnainen kaksoissidos, X on CH tai CH<sub>2</sub> ja Y on N, CH tai CH<sub>2</sub>, sillä edellytyksellä, että kun sekä X että Y ovat CH tai kun X on CH ja Y on N, on katkoviiva kaksoissidos, R<sup>1</sup> on C<sub>1-6</sub>-alkyyli, C<sub>2-6</sub>-alkenylyli, C<sub>2-6</sub>-alkynylyli, C<sub>1-6</sub>-alkoksi tai C<sub>2-6</sub>-alkenylylioksi ja R<sup>2</sup> on seuraavan kaavan mukainen ryhmä,

25

30



35

jossa katkoviiva on valinnainen kaksoissidos, n on 0 tai 1, m on 0, 1 tai 2, p on 0, 1 tai 2, Q on CH tai CH<sub>2</sub> ja R<sup>3</sup> on CH tai CH<sub>2</sub>, jossa R<sup>2</sup> on ekso- tai endokonfiguraatio tai

niiden seos, sillä edellytyksellä, että kun sekä Q että  $R^3$  ovat CH, on katkoviiva kaksoissidos.

Termillä "alkyyli" tarkoitetaan, jollei muuta mainita, tyydyttynyttä yhdenarvoista hiilivetyradikaalia, jossa on suorია, haarautuneita tai syklisiä osia tai niiden yhdistelmiä.

Termillä "alkenylyli" tarkoitetaan, jollei muuta mainita, tyydyttymättömiä hiilivetyradikaaleja, joissa on 1 - 3 kaksoissidosta, jotka ovat konjugoituja tai jotka eivät ole konjugoituja cis- tai trans-konfiguraatiossa, ja joissa mainitut hiilivetyradikaalit ovat suorია, haarautuneita tai syklisiä osia tai niiden yhdistelmiä.

Termillä "alkynylyli" tarkoitetaan, jollei muuta mainita, tyydyttymättömiä hiilivetyradikaaleja, joissa on 1 - 3 kolmoissidosta, joissa mainitut hiilivetyradikaalit ovat suorिया, haarautuneita tai syklisiä osia tai niiden yhdistelmiä.

Termillä "alkoksi" tarkoitetaan O-alkyyliiryhmiä, joissa "alkyyli" on kuten edellä on esitetty.

Termillä "alkenylylioksi" tarkoitetaan O-alkenylyliiryhmiä, joissa "alkenylyli" on kuten edellä on esitetty.

Kaavan I mukaisilla yhdisteillä on kiraalikeskuksia ja sen vuoksi ne esiintyvät erilaisissa enantiomeerisissä muodoissa. Käsillä oleva keksintö kohdistuu kaikkiin kaavan I mukaisten yhdisteiden ja niiden seosten optisiin isomeereihin ja stereoisomeereihin.

Edullisia kaavan I mukaisia yhdisteitä ovat ne, joissa n on 0, m on 1 ja p on 0.

Muita edullisia kaavan I mukaisia yhdisteitä ovat ne, joissa X on CH, Y on N ha  $R^1$  on metyyli.

Muita edullisia kaavan I mukaisia yhdisteitä ovat ne, joissa sekä X että Y ovat  $CH_2$  ja  $R^1$  on metyyli.

Muita edullisia kaavan I mukaisia yhdisteitä ovat ne, joissa sekä X että Y ovat CH ja  $R^1$  on metyyli.

Edullisempia kaavan I mukaisia yhdisteitä ovat ne, joissa n on 0, m on 1, p on 0, X on CH, Y on CH ja R<sup>1</sup> on metyyli.

5 Edullisempia kaavan I mukaisia yhdisteitä ovat myös ne, joissa n on 0, m on 1, p on 0, X on CH<sub>2</sub>, Y on CH<sub>2</sub> ja R<sup>1</sup> on metyyli.

Spesifisiä, edullisia kaavan I mukaisia yhdisteitä ovat seuraavat:

10 4-[[(6-ekso)-bisyklo[2.2.1]heptaani-2-oksikarbonyyli)amino]indatsol-1-yyli]metyyli]-3-metoksi-N-o-tolyyli-sulfonylibentsamidi;

4-[[(6-endo)-bisyklo[2.2.1]heptaani-2-oksikarbonyyli)amino]indatsol-1-yyli]metyyli]-3-metoksi-N-o-tolyyli-sulfonylibentsamidi;

15 4-[[(6-ekso)-bisyklo[2.2.1]heptaani-2-oksikarbonyyli)amino]indol-1-yyli]metyyli]-3-metoksi-N-o-tolyyli-sulfonylibentsamidi;

20 4-[[(6-endo)-bisyklo[2.2.1]heptaani-2-oksikarbonyyli)amino]indol-1-yyli]metyyli]-3-metoksi-N-o-tolyyli-sulfonylibentsamidi;

4-[[(6-ekso)-bisyklo[2.2.1]heptaani-2-oksikarbonyyli)amino]indolin-1-yyli]metyyli]-3-metoksi-N-o-tolyyli-sulfonylibentsamidi;

25 4-[[(6-endo)-bisyklo[2.2.1]heptaani-2-oksikarbonyyli)amino]indolin-1-yyli]metyyli]-3-metoksi-N-o-tolyyli-sulfonylibentsamidi;

4-[[(6-ekso)-bisyklo[2.2.1]hept-5-eeni-2-oksikarbonyyli)amino]indatsol-1-yyli]metyyli]-3-metoksi-N-o-tolyyli-sulfonylibentsamidi;

30 4-[[(6-endo)-bisyklo[2.2.1]hept-5-eeni-2-oksikarbonyyli)amino]indatsol-1-yyli]metyyli]-3-metoksi-N-o-tolyyli-sulfonylibentsamidi;

35 4-[[(6-ekso)-bisyklo[2.2.1]hept-5-eeni-2-oksikarbonyyli)amino]indol-1-yyli]metyyli]-3-metoksi-N-o-tolyyli-sulfonylibentsamidi;

4- [[(6-endo-bisyklo[2.2.1]hept-5-eeni-2-oksikarbonyyli) amino] indol-1-yyli] metyyli]-3-metoksi-N-o-tolyyli-sulfonylibentsamidi;

5 4- [[(6-ekso-bisyklo[2.2.1]hept-5-eeni-2-oksikarbonyyli) amino] indolin-1-yyli] metyyli]-3-metoksi-N-o-tolyyli-sulfonylibentsamidi;

4- [[(6-endo-bisyklo[2.2.1]hept-5-eeni-2-oksikarbonyyli) amino] indolin-1-yyli] metyyli]-3-metoksi-N-o-tolyyli-sulfonylibentsamidi;

10 4- [[(6-ekso-bisyklo[2.2.1]heptaani-2-oksikarbonyyli) amino] indol-1-yyli] metyyli]-3-metoksi-N-o-etenyylioksi-fenyylisulfonylibentsamidi;

4- [[(6-endo-bisyklo[2.2.1]heptaani-2-oksikarbonyyli) amino] indol-1-yyli] metyyli]-3-metoksi-N-o-etenyylioksi-  
15 fenyylisulfonylibentsamidi;

4- [[(6-ekso-bisyklo[2.2.1]heptaani-2-oksikarbonyyli) amino] indatsol-1-yyli] metyyli]-3-metoksi-N-o-etenyyli-oksifenyylisulfonylibentsamidi;

4- [[(6-endo-bisyklo[2.2.1]heptaani-2-oksikarbonyyli) amino] indatsol-1-yyli] metyyli]-3-metoksi-N-o-etenyyli-  
20 oksifenyylisulfonylibentsamidi;

4- [[(6-ekso-bisyklo[2.2.1]heptaani-2-oksikarbonyyli) amino] indol-1-yyli] metyyli]-3-metoksi-N-o-etynyylife-nyylisulfonylibentsamidi;

25 4- [[(6-endo-bisyklo[2.2.1]heptaani-2-oksikarbonyyli) amino] indol-1-yyli] metyyli]-3-metoksi-N-o-etynyylife-nyylisulfonylibentsamidi.

Käsillä oleva keksintö kohdistuu myös farmaseuttiseen koostumukseen, joka sisältää kaavan I mukaista yhdistettä sekä farmaseuttisesti hyväksyttävää kantajaa.  
30

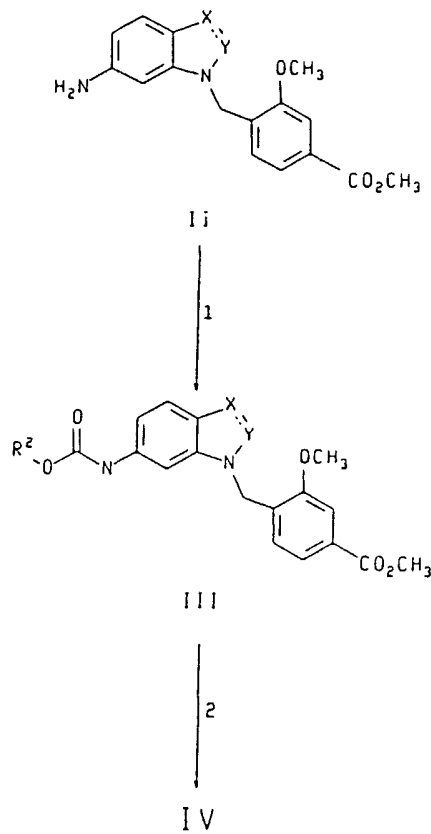
Käsillä oleva keksintö kohdistuu myös kaavan I mukaisen yhdisteen käyttöön lääkeaineen valmistamisessa, joka sopii astman, nivelreuman, luu-niveltulehduksen, keuhkoputkentulehduksen, kroonisen ahtauttavan hengitysteiden  
35 sairauden, psoriasiksen, allergisen nuhan, atooppisen

ihottuman, shokin ja muiden tulehdussairauksien hoitoon nisäkkäissä, kuten ihmisessä.

**Keksinnön yksityiskohtainen kuvaus**

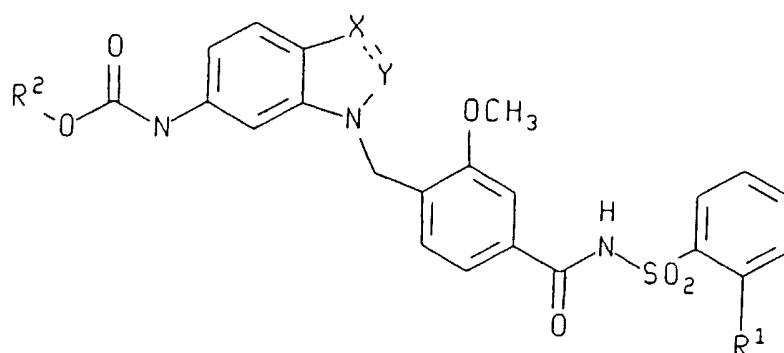
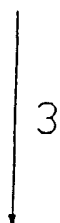
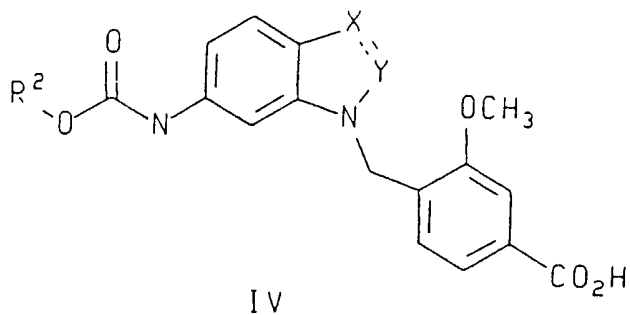
Seuraava reaktiokaavio kuvaa käsillä olevan keksinnön mukaisten yhdisteiden valmistusta. Jollei muuta mainita, ovat reaktiokaavioissa esitetyt X, Y, R<sup>1</sup> ja R<sup>2</sup> ja sitä seuraava keskustelu kuten edellä on määritelty.

**Kaavio I**



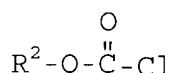
10

15



Lähtöaineena kaaviossa I käytetyt kaavan II mukaiset yhdisteet voidaan valmistaa kuten V. G. Matassa *et al.* ovat kuvanneet julkaisussa *J. Med. Chem.* 33 (1990) 2621, 5 sekä F. J. Brown *et al.* julkaisussa *J. Med. Chem.* 33 (1990) 1771.

Kaavion I reaktiossa 1 kaavan II mukainen yhdiste konvertoidaan vastaavaksi kaavan III mukaiseksi bisykliseksi (oksikarbonyyli)aminoyhdisteeksi antamalla yhdisteen  
10 II reagoida seuraavan kaavan mukaisen bisyklisen ekso- tai endoklooriformiaatin,



jossa R<sup>2</sup> on kuten kaavan I mukaisen yhdisteen kohdalla on  
5 määritelty, ja N-metyylimorfoliinin kanssa polaarissa,  
aproottisessa liuottimessa, kuten dikloorimetaanissa. Re-  
aktioseosta sekoitetaan huoneenlämmössä noin 15 minuut-  
tia - noin 6 tuntia, edullisesti noin 30 minuuttia.

Kaavion I reaktiossa 2 konvertoidaan kaavan III  
10 mukainen yhdiste vastaavaksi kaavan IV mukaiseksi 3-metok-  
sibentsoehappoyhdisteeksi antamalla kaavan III mukaisen  
yhdisteen reagoida vesipitoisen litiumhydroksidin kanssa  
metanoli/vesi/tetrahydrofuraaniliuoksessa. Reaktioseosta  
sekoitetaan huoneenlämmössä noin 15 - noin 30 tuntia,  
15 edullisesti noin 24 tuntia.

Kaavion I reaktiossa 3 konvertoidaan kaavan IV mu-  
kainen yhdiste kaavan I mukaiseksi 3-metoksi-N-o-tolyy-  
lisulfonylibentsamidiyhdisteeksi antamalla kaavan IV mu-  
kaisen yhdisteen reagoida sulfonamidin, edullisesti o-to-  
20 lyylisulfonamidin, karbodi-imidin, kuten disykloheksyyli-  
karbodi-imidin tai 1-(3-dimetyyliaminopropyyli)-3-etyyli-  
karbodi-imidin, edullisesti 1-(3-dimetyyliaminopropyyli)-  
3-etyylikarbodi-imidin, ja 4-dimetyyliaminopyridiinin kans-  
sa polaarissa, aproottisessa liuottimessa, edullisesti  
25 dikloorimetaanissa. Tuloksena saatua reaktioseosta sekoi-  
tetaan noin 15 - noin 30 tuntia, edullisesti noin 24 tun-  
tia, lämpötilassa noin 0 °C - huoneenlämpö, edullisesti  
huoneenlämmössä.

Kaavan I mukaiset yhdisteet sekä niiden farmaseut-  
30 tisesti hyväksyttävät suolat (tästä lähtien käsillä olevan  
keksinnön mukaiset yhdisteet) ovat hyödyllisiä selektiivi-  
sinä leukotrieeni D4 antagonisteina eli ne kykenevät sal-  
paamaan leukotrieeni D4-reseptorin nisäkkäissä ja tämän  
vuoksi ne kykenevät toimimaan terapeuttisina aineina hoi-

dettaessa edellä mainittuja häiriöitä ja sairauksia nisäkkäissä.

Käsillä olevan keksinnön mukaisten yhdisteiden uskotaan olevan leukotrieeni D4:n antagonisteja ja siksi ne  
5 ovat arvokkaita hoidettaessa useita erilaisia kliinisiä tiloja, joiden hoitoon vaikuttaa tai jota helpottaa leukotrieeni D4-reseptorin salpaus. Tällaisia tiloja ovat astma, nivelreuma, luu-niveltulehdus, keuhkoputkentulehdus, krooninen ahtauttava hengitysteiden sairaus, psoriasis,  
10 sis, allerginen nuha, atooppinen ihottuma, shokki ja muut tulehdussairaudet. Tästä syystä johtuen nämä yhdisteet ovat helposti sopeutettavissa terapeutttiseen käyttöön leukotrieeni D4:n selektiivisinä antagonisteina kontrolloitessa ja/tai hoidettaessa mitä tahansa edellä mainittua  
15 kliinistä tilaa nisäkkäissä, kuten ihmisessä.

Käsillä olevan keksinnön mukaiset yhdisteet ovat helposti sopeutettavissa kliiniseen käyttöön selektiivisinä leukotrieeni D4:n antagonisteina. Yhdisteiden tai niiden farmaseuttisesti hyväksyttävien suolojen kyky salvata  
20 leukotrieeni D4-reseptori voidaan osoittaa seuraavalla *in vitro* kalsiumin mobilisointimäärityksellä. U-937 soluja kasvatetaan seoksessa, jossa on 50 % RPMI 1640:a, 50 % etyleeniglykolidimetyylieetteriä plus 5 % lämpöaktivoitua FBS:a, 2 mM 1-glutamiinia, 100 yksikköä per 100  $\mu$ g  
25 Pen/Stropia ja 20 mM 4-(2-hydroksietyyli)-1-piperatsiini-etaanisulfonihappoa (pH = 7,4). 2 - 4 päivää ennen koetta U-937 soluja inkuboidaan 1,3 prosenttisella metyyliisulfoksidilla, käsittelyllä, jonka on raportoitu aiheuttavan kemotaksista ja lysosomaalisen entsyymin vapautumista vastauksena kemiallisille välittäjille (katso julkaisu Kay et al.,  
30 *Infect. Immun.* 41 (1983) 1166). Tästä ilmenee, että U-937 solut eriytyvät funktionaalisesti ihmisen monosyytinkaltaiseksi solulinjaksi metyyliisulfoksidikäsittelyllä. Soluja siemennetään tiheyksissä 3 - 8 x 10<sup>5</sup> solua/ml seoksessa,  
35 jossa on 50 % RPMI 1640:a, 50 % etyleeniglykolidime-

tyylieetteriä plus 10 % lämpöaktivoitua FBS:a, 2 ml glutamiinia, 100 yksikköä per 100 µg Pen/Strepiä ja 20 mM 4-(2-hydroksietyyli)-1-piperatsiinietaanisulfonihappoa (pH = 7,4) ja 1,3 % metyyliisulfoksidia pyöröviljelmässä 37 °C:ssa ja 5 tätä kasvatetaan suljetussa systeemissä.

Eriytyneet U-937 solut otetaan talteen toisena, kolmantena tai neljäntenä päivänä sentrifugoimalla nopeudella 1 000 rpm 5 minuuttia. Sen jälkeen, kun solut on pesty 3 kertaa Krebs-Ringer-Hensleit-puskuriliuoksessa, ne 10 ( $6 - 12 \times 10^7$ ) suspendoidaan uudelleen 15 millilitraan puskuria (118 mM natriumkloridia, 4,6 mM kaliumkloridia, 1,1 mM magnesiumkloridia, 1 mM kalsiumkloridia, 5 mM 4-(2-hydroksietyyli)-1-piperatsiinietaanisulfonihappoa, 24,9 mM natriumvetykarbonaattia, 1 mM kaliumvetyfosfaattia, 11,1 mM D-glukoosia ja 0,1 % bis(trimetyylisilyyli)-asetamidia, pH = 7,4). Tähän solususpensioon lisätään 10 ml Krebs-Ringer-Hensleit-puskuria, joka sisältää 50 µl fura-2/AM:a (Molecular Probes Catalog # F-1221 50 µg/ampulli, liuotettuna 50 mikrolitraan silylointilaatuista metyyliisulfoksidia (Pierce)) ennen puskuriiin lisäämistä. Sitten soluseosta inkuboidaan 37 °C:ssa 30 minuuttia. Inkuboinnin lopulla solususpensioon lisätään 25 ml lämmitettyä Krebs-Ringer-Hensleit-puskuria (37 °C) ja sitä sentrifugoidaan nopeudella 1000 rpm 5 minuuttia. Supernatantti heitetään 25 pois ja solut suspendoidaan uudelleen tuoreeseen lämpimään Krebs-Ringer-Hensleit-puskuriiin. Solususpensiota inkuboidaan vielä 15 minuuttia 37 °C:ssa, jolloin mahdollistetaan intrasellulaarisen fura-2-esterin täydellinen hydrolyysi. Sitten tähän lisätään 25 ml kylmää Krebs-Ringer-Hensleit-puskuria ja näytettä sentrifugoidaan nopeudella 1 000 rpm 5 minuuttia. Solut suspendoidaan uudelleen loppupitoisuuteen  $1 \times 10^7$  solua/ml kylmään Krebs-Ringer-Hensleit-puskuriiin ja tätä pidetään 4 °C:ssa, kunnes se käytetään fluoresenssimääritykseen.

[Ca<sup>2+</sup>]i-vaste mitataan SLM DMX-100TM spektrofluorometrillä käyttäen SLM-AMINCO ionikvantitatiivista ohjelmistoa (versio 3.5). Instrumentin varustamisessa laitetaan 1,8 ml lämmitettyä Krebs-Ringer-Hensleit-puskuria ja 5 0,1 ml fura-2-ladattua U-937 solususpensiota kyvetiin, joka sisältää magneettisekoitusauvan. Kalsiumohjelmistossa integraatio asetetaan 0,9 sekuntiin ja vahvistus A-kanavassa sataan ja frekvenssi säädetään siten, että A-kanavan lukema on noin 4,5 - 5,0 x 10<sup>4</sup> (B-kanava muuttaa auto-10 maattisesti itsensä). Jokaisen kokeen alussa määritetään R<sub>max</sub> (lisäämällä 10 µl 10 prosenttista Triton X-100:a kyvetiin, joka sisälsi 1,8 ml lämmintä Krebs-Ringer-Hensleit-puskuria ja 0,1 ml fura-2:lla ladattuja soluja) ja sitten määritetään R<sub>min</sub> (lisäämällä 100 mM etyleenibis(oksiety-15 leeninitrilo)tetraetikkahappoa R<sub>max</sub>-kyvetiin). Näitä arvoja ohjelmisto käyttää määrittäessä [Ca<sup>2+</sup>]i-pitoisuutta fura-2-emission intensiteettien suhteesta kahdella viritysaallonpituudella (340 nanometrin suhde 380 nanometriin). Sen jälkeen, kun A-kanavan frekvenssi ja sitten R<sub>max</sub> ja R<sub>min</sub> on 20 asetettu, on laite valmis määrittämään [Ca<sup>2+</sup>]i-arvoja. Kyveti, joka sisältää 1,8 ml lämmitettyä Krebs-Ringer-Hensleit-puskuria ja 0,1 ml solususpensiota (2 x 10<sup>6</sup> solua), laitetaan lämmitettyyn kyvettitelineeseen. Sitten kammio suljetaan ja venttiilit avataan. Ohjelmisto alkaa määrit-25 tää [Ca<sup>2+</sup>]i-signaalia 0 - 20 sekuntia. Sen jälkeen, kun joko lääkettä tai metyyliisulfoksidivehikkeliä (2 µl) on ruiskutettu erityisen aukon kautta, inkubointia jatketaan 180 sekuntia kun signaalia vielä rekisteröidään. Tasan 200 sekunnin kohdalla kyvetiin ruiskutetaan agonistia (liuotettuna metyyliisulfoksidiin, 2 - 6 µl) saman aukon läpi ja 30 signaalia rekisteröidään vielä 100 sekuntia (kokonaisajoaika on 5 minuuttia). [Ca<sup>2+</sup>]i-arvot määritetään ohjelmistolla (versio 3.5).

Kaavan I mukaisten yhdisteiden kyky kilpailla merk-35 kileimattujen LTD4:n kanssa spesifisistä reseptorikohdista

marsun keuhkomembraaneissa voidaan testata, kuten Cheng et al. ovat kuvanneet julkaisussa *Biochemical and Biophysical Research Communication* 118 (1) (1984) 20 - 26.

5 Kaavan I mukaisten yhdisteiden evaluoimiseksi *in vivo* niitä testataan aerosolimuodossa olevien antigeeni-indusoitujen hengitysteiden ahtautumismääritysmenetelmällä.

Urospuolisia Hartley marsuja (300 - 250 g) immunisoidaan passiivisesti subkutaanisella injeksiolla, jossa  
10 on 0,375 mg/kg puhdistettua marsun anti-ovalbumiinia IgG1, 48 - 72 tuntia ennen antigeenin antamista. Pyyrilamiinia (5 mg/kg) ja propranololia (2 mg/kg) annetaan subkutaanisesti 30 minuuttia ennen antigeenin antoa. Testiyhdisteitä annetaan vatsaan joko yksi tai kaksi tuntia ennen antigeeniä  
15 suspensiona, jossa on vettä ja 2 % Tween-80:a käyttämällä Argyle-syöttöputkea.

Sitten marsut (5 testiyhdisteellä ja 5 kontrollia) laitetaan Tri-R Airbone infektiolaitteeseen (malli A42). Ovalbumiinia (OA, 0,01 - 0,03 %) liuotetaan 0,9 prosenttiseen  
20 suolaliuokseen, tämä laitetaan lasiseen sumutinsuppiloyksikköön ja aerosolia tuotetaan 5 minuuttia (pääilmanvirtausmittari asetettu arvoon 10). Tätä seurasi 8 minuuttia vaimenevaa sumutusta (tyhjövirtaus asetettu arvoon 7,0).

25 Laitteesta poistamisen jälkeen eläimet tapetaan injektoimalla niihin noin 2 ml natriumpentobarbitaalia. Eläimet kuolevat 1 - 2 minuutin kuluessa injeksiosta. Heti kun eläin on kuollut, sen keuhkopussit avataan leikkaamalla ksyphoidiprosessiin antaen keuhkojen painua kokoon.  
30 Sitten keuhkot poistetaan, sydän leikataan pois ja henkitorvi sidotaan. Keuhkoissa olevan ilman tilavuus määritetään mittaamalla ylöspäin nouseva voima, joka panee liikkeelle 20 gramman ankkurin, kun keuhkot ja ankkuri on upotettu suolaliuokseen. Keuhkoihin jääneen kaasun tilavuus

normalisoidaan eläimen kehonpainoon ja ilmoitetaan poistettun keuhkon kaasutilavuutena (ELGV) yksiköissä ml/kg.

Testiyhdisteen teho määrätään sen kyvyllä alentaa lääkkeellä hoidetun ryhmän keskimääräistä ELGV-arvoa kontrolliryhmän ELGV-arvon alle. Logaritminen lineaarinen regressio

$$\text{ELGV} = \text{kaltevuus} \cdot \log(\text{annos}) + \text{korkeusero}$$

10 lasketaan ryhmien keskiarvotiedoista ja ED<sub>50</sub> lasketaan annoksena, joka tarvitaan tuottamaan 50 prosentin alenema kontrolliryhmän ELGV-arvosta.

$$\text{ELGV}_{50} \% = [(\text{kontrolli-ELGV} - 2) : 2] + 2]$$

15

Tiedot raportoidaan joko ED<sub>50</sub>-arvona tai prosentuaalisena kontrolliryhmän ELGV:n alenemana annetulla testilääkkeen annoksella.

20  $\% \text{ alenema} = (\text{kontrolli-ELGV} - \text{testi-ELGV}) : (\text{kontrolli-ELGV} - 2)$

Edellä esitettyjen tilojen hoidossa voidaan käsillä olevan keksinnön mukaisia yhdisteitä antaa potilaalle joko yksin tai edullisesti yhdessä farmaseuttisesti hyväksyttävien kantajien tai laimentimien kanssa farmaseuttisessa koostumuksessa tavanomaisen farmasian käytännön mukaisesti. Tällainen anto voidaan suorittaa yhdellä tai useammalla annoksella. Yhdistettä voidaan antaa useita eri reittejä, kuten oraalisesti, parenteraalisesti, inhaloimalla ja topikaalisesti. Kun yhdistettä annetaan oraalisesti, on annosväli tavallisesti noin 0,5 - noin 50 mg painokiloa kohden päivässä keskikokoiselle aikuiselle potilaalle, edullisesti noin 2 - noin 20 mg/kg päivässä yhdessä tai jaetuissa annoksissa. Mikäli parenteraalinen anto on toivottavaa, on tehokas annos tällöin yleensä noin 0,5 - noin

35

50 mg painokiloa kohden päivässä. Intranasaalisessa tai höyryhengityksessä on annos tavallisesti formuloitu 0,1 - 1 prosenttina (w/v) liuoksena, jota annetaan noin 100 - noin 1 000 µg/annos 1 - 4 kertaa päivässä. Kaavan I mukaisia yhdisteitä voidaan antaa myös topikaalisesti voiteessa tai rasvassa noin 0,5 - noin 1 prosentin pitoisuuksissa annettuna tavallisesti 2 tai 3 kertaa päivässä sairaalle alueelle. Joissakin tapauksissa voi olla tarpeellista käyttää näiden rajojen ulkopuolella olevia annoksia, koska annos riippuu yksittäisen potilaan lajista, iästä, painosta ja vasteesta, potilaan oireiden vakavuudesta, annettavan lääkkeen tehosta, valitun farmaseuttisen formulaation tyypistä ja ajanjaksosta ja aikavälistä, jona anto suoritetaan.

Käsillä olevan keksinnön mukaisia yhdisteitä voidaan antaa useissa erilaisissa annosmuodoissa, kuten tabletteina, jauheina, pillereinä, rakeina, kovina makeisina, aerosoleina, voiteina, salvoina, peräpuikkoina, hyytelöinä, geeleinä, pastoina, liuoksina, pomadoina, siirappeina tai kapsuleina, vesiliuoksina tai -suspensioina, injektotavina liuoksina, eliksiireinä ja vastaavina. Sopivia kantajia ovat kiinteät laimentimet tai täyteaineet, steriilit vesipitoiset väliaineet ja erilaiset myrkyttömät orgaaniset liuottimet, jne. Tavallisesti käsillä olevan keksinnön mukaiset terapeuttisesti tehokkaat yhdisteet ovat tällaisissa annosmuodoissa pitoisuustasoilla, jotka vaihtelevat välillä noin 5,0 - noin 70 painoprosenttia.

Oraalisesti annettavia tabletteja, jotka voivat sisältää erilaisia täyteaineita, kuten mikrokiteistä selluloosaa, natriumsitraattia, kalsiumkarbonaattia, dikalsiumfosfaattia ja glysiiniä, voidaan käyttää yhdessä erilaisten hajotusaineiden, kuten tärkkelyksen (ja edullisesti maissitärkkelyksen, perunatärkkelyksen tai tapiokatärkkelyksen), algiinihapon ja tiettyjen yhdistelmäsilikaattien ja rakeistussidonta-aineiden, kuten polyvinyylipyrro-

lidonin, sakkaroosin, gelatiinin ja akaasian kanssa. Lisäksi liukastusaineet, kuten magnesiumstearaatti, natriumlauryylisulfaatti ja talkki ovat erittäin usein hyödyllisiä tabletointiprosessissa. Samantyyppisiä kiinteitä koostumuksia voidaan käyttää myös täyteaineina gelatiinikapsuleissa; edullisia materiaaleja tässä yhteydessä ovat myös laktoosi tai maitosokeri samoin kuin korkean molekyylipainon omaavat polyetyleeniglykolit. Kun vesisuspensiot ja/tai eliksiirit ovat toivottavia oraalisisä annossa, voidaan aktiivinen ainesosa yhdistää erilaisten makeutus- ja aromiaineiden, väriaineiden ja haluttaessa emulgointi- ja/tai suspendointiaineiden kanssa yhdessä sellaisten laimentimien, kuten veden, etanolin, propyleeniglykolin, glyseriinin ja useiden näitä vastaavien kombinaatioiden kanssa.

Parenteraalista antoa (intramuskulaarinen, intraperitoneaalinen, subkutaaninen ja intravenoosinen käyttö) varten valmistetaan tavallisesti aktiivisesta ainesosasta steriili injektoitava liuos. Käsillä olevan keksinnön mukaisen terapeuttisen yhdisteen liuoksia joko seesami- tai maapähkinäöljyssä tai vesipitoisessa propyleeniglykolissa voidaan käyttää. Vesiliuosten tulisi olla sopivasti säädettyjä ja puskuroituja (edullisesti pH-arvo korkeampi kuin 8) ja nestemäinen laimennin olisi ensin tehtävä isotoniseksi. Nämä vesiliuokset sopivat intravenoosiin tarkoituksiin. Öljyliuokset soveltuvat intra-artikulaariseen, intramuskulaariseen ja subkutaaniseen antoon. Kaikkien näiden liuosten valmistus steriileissä olosuhteissa saadaan aikaan helposti sinänsä tunnetuilla farmaseuttisilla tekniikoilla.

Lisäksi käsillä olevan keksinnön mukaisia yhdisteitä on mahdollista antaa topikaalisesti ja tämä tehdään edullisesti käyttämällä voiteita, hyytelöitä, geelejä, pastoja, salvoja ja vastaavia tavanomaisen farmaseuttisen käytännön mukaisesti.

Käsillä olevaa keksintöä kuvataan, sitä kuitenkin mitenkään rajoittamatta, seuraavilla spesifisillä esimerkeillä ja valmistusesimerkeillä. Kaikki sulamispisteet ovat korjaamattomia.

5 **Valmistusesimerkit**

Norbornyyliklooriformiaatit valmistettiin käsittelemällä vastaavia norbornyylialkoholeja fosgeenilla toluenissa. Enantiomeerisesti puhtaat klooriformiaatit valmistettiin enantiomeerisesti puhtaista norbornyylialkoholeista. Eksoalkoholit valmistettiin enantiomeerisesti puhtaista endoalkoholeista (endoalkoholit voidaan valmistaa kuten EP-patenttijulkaisussa 428 302 on kuvattu) C-2 inversiolla Mitsunobu-reaktion kautta.

**Valmistusesimerkki A**

15 **(+)-ekso-bisyklo[2.2.1]hept-5-an-2-oli**

Liuosta, jossa oli (+)-endo-bisyklo[2.2.1]hept-5-en-2-olia (4,0 g, 36,4 mmol) ja 19 prosenttista palladioitua hiiltä (2 g) metanolissa (50 ml), hydrattiin 30 psi paineessa 1 tunti ympäristön lämpötilassa. Tuloksena saatu liuos suodatettiin seliitin läpi ja konsentroitiin, jolloin saatiin otsikon mukaista yhdistettä (3,87 g, 87 %).

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz) δ 4,25 - 4,15 (m, 1H), δ 2,2 (s, 2H), δ 2,18 - 2,10 (m, 1H), δ 2,00 - 1,78 (m, 2H), δ 1,60 - 1,45 (m, 1H), δ 1,40 - 1,20 (m, 4H), δ 0,87 - 0,76 (m, 1H).

**Valmistusesimerkki B**

**(+)-ekso-bisyklo[2.2.1]heptan-2-oli**

Liuokseen, jossa oli (+)-endo-bisyklo[2.2.1]heptan-2-olia (2,0 g, 17,8 mmol), trifenyylifosfiinia (23,3 g, 89,0 mmol) ja p-nitrobentsoehappoa (13,1 g, 78,3 mmol) bentseenissä (75 ml), lisättiin dietyyliatsodikarboksy-laattia (14,0 ml, 89,0 mmol). Reaktioseosta sekoitettiin huoneenlämmössä 48 tuntia, sitten se konsentroitiin. Silikageelillä suoritettulla kromatografialla saatiin p-nitrobentsoaattiesteriä (4,7 g, 100 %).

Liukseen, jossa oli p-nitrobensoaattiesteriä (4,5 g, 17,2 mmol) metanolissa (30 ml) lisättiin 5 M natriumhydroksidia (2 ml). Tuloksena saatua liuosta lämmitettiin refluksissa 10 minuuttia ja sitten se jäähdytettiin. 5 Liuos konsentroitiin tyhjöissä ja raaka tuote laitettiin etyyliasetaatettiin. Etyyliasetaattiliuos pestiin vedellä ja kyllästetyllä suolavedellä ja sitten se kuivattiin magnesiumsulfaatilla. Konsentroidin jälkeen saatiin otsikon mukaista yhdistettä (1,45 g, 75 %) valkeahkona kiinteänä 10 aineena.

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz)  $\delta$  3,74 (m, 1H),  $\delta$  2,26 - 2,21 (m, 1H),  $\delta$  2,13 - 2,12 (m, 1H),  $\delta$  1,68 - 1,20 (m, 6H),  $\delta$  1,13 - 1,08 (m, 1H),  $\delta$  1,04 - 0,96 (m, 2H);  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 75 MHz)  $\delta$  74,9, 44,3, 42,3, 35,4, 34,4, 28,1, 24,4.

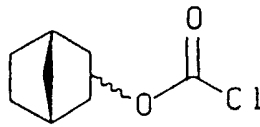
15 **Valmistusesimerkki C**

**(+)-ekso-bisyklo[2.2.1]heptan-2-oksikarbonyylikloridi**

Liukseen, jossa oli (+)-ekso-bisyklo[2.2.1]heptan-2-olia (1,45 g, 12,9 mmol) tolueenissa (10 ml), lisättiin 20 0 °C:ssa liuosta, jossa oli fosgeeniä tolueenissa (7,4 ml, 14,2 mmol). Reaktioseosta sekotettiin 24 tuntia ympäristön lämpötilassa. Sitten se konsentroitiin ja näin saatiin otsikon mukaista yhdistettä (1,63 g, 74 %).  $[\alpha]_D = +7,2$ .

**Valmistusesimerkit D - H**

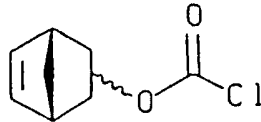
25 Edellä kuvatuilla valmistusmenetelmillä valmistettiin myös seuraavan kaavan mukaiset yhdisteet.

**Valmistusesimerkki****Norbornyyliiryhmän  
konfiguraatio**

5	D	(±) -ekso
	E	(±) -endo
	F	(-) -ekso
	G	(+) -endo
	H	(-) -endo

10 **Valmistusesimerkit I - L**

Edellä kuvatuilla valmistusmenetelmillä valmistettiin myös seuraavan kaavan mukaiset yhdisteet.

15 **Valmistusesimerkki****Norbornyyliiryhmän  
konfiguraatio**

20	I	(+) -ekso
	J	(-) -ekso
	K	(+) -endo
	L	(-) -endo

**Esimerkki 1**

A. Metyyli-3-metoksi-4-[[[6-[bisyklo[2.2.1]heptaani-2-oksikarbonyyli) amino]indatsol-1-yyli]metyyli]bentsoaatti

Liuokseen, jossa oli 2-aminoindatsol-1-yyli-metyyli-bentsoaattia (0,20 g, 0,64 mmol) ja N-metyylimorfoliinia (0,07 ml, 0,64 mmol) dikloorimetaanissa (5 ml), lisättiin ekso-bisyklo[2.2.1]heptaani-2-oksikarbonyylikloridia

(0,71 g, 0,64 mmol). Tuloksena saatua liuosta sekoitettiin ympäristön lämpötilassa 15 minuuttia. Reaktio sammutettiin lisäämällä 1 M suolahappoa ja uuttamalla dikloorimetaanilla. Yhdistetyt orgaaniset osat kuivatettiin magnesiumsulfaatilla ja konsentroitiin. Silikageelillä suoritettun kromatografoinnin jälkeen saatiin otsikon mukaista yhdistettä (0,34 g, 100 %).

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz)  $\delta$  7,97 (s, 1H),  $\delta$  7,89 (bs, 1H),  $\delta$  7,60 (d,  $J = 8,5$  Hz, 1H),  $\delta$  7,53 (d,  $J = 1,4$  Hz, 1H),  $\delta$  7,47 (dd,  $J = 7,8, 1,5$  Hz, 1H),  $\delta$  6,84 - 6,79 (m, 2H),  $\delta$  6,73 (d,  $J = 7,8$  Hz, 1H),  $\delta$  5,59 (s, 2H),  $\delta$  4,63 (d,  $J = 6,9$  Hz, 1H),  $\delta$  3,94 (s, 3H),  $\delta$  3,87 (s, 3H),  $\delta$  2,36 (d,  $J = 4,5$  Hz, 1H),  $\delta$  2,30 - 2,25 (m, 1H),  $\delta$  1,78 - 1,71 (m, 1H),  $\delta$  1,59 - 1,35 (m, 4H),  $\delta$  1,18 - 1,06 (m, 3H).

**B. 4-[[[(6-[bisyklo[2.2.1]heptaani-2-oksikarbonyyli)amino]indatsol-1-yyli]metyyli]-3-metoksibentsoehappo**

Liuokseen, jossa oli metyyli-3-metoksi-4-[[[(6-[bisyklo[2.2.1]heptaani-2-oksikarbonyyli)amino]indatsol-1-yyli]metyyli]bentsoaattia (0,28 g, 0,62 mmol) 12 millilitrassa tetrahydrofuraani/metanoli/vettä (5:5:2), lisättiin vesipitoista litiumhydroksidia (0,13 g, 3,1 mmol). Näin saatua liuosta sekoitettiin 24 tuntia ympäristön lämpötilassa ja sitten se konsentroitiin tyhjössä. Jäännöstä käsiteltiin 1 M suolahapolla ja tuloksena saatu valkeaa kiinteää aines otettiin talteen suodattamalla ja näin saatiin otsikon mukaista yhdistettä (0,25 g, 92 %). Sulamispiste 184 - 188 °C; HRMS yhdisteelle  $\text{C}_{24}\text{H}_{25}\text{N}_3\text{O}_5$ : laskettu 435,1794, löydetty 435,1752.

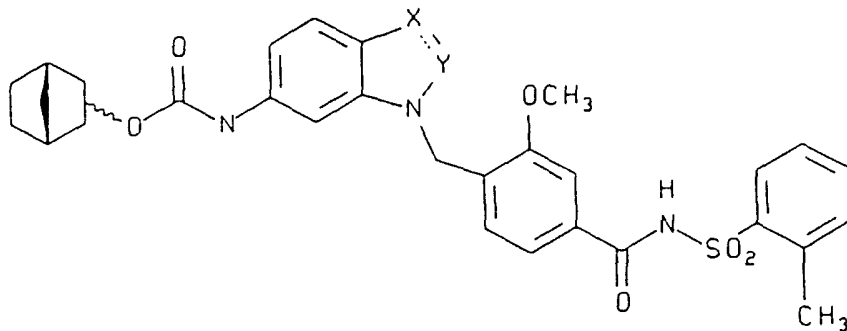
**C. 4-[[[(6-[bisyklo[2.2.1]heptaani-2-oksikarbonyyli)amino]indatsol-1-yyli]metyyli]-3-metoksi-N-o-tolyyli-sulfonylibentsamidi**

Liuosta, jossa oli 4-[[[(6-[bisyklo[2.2.1]heptaani-2-oksikarbonyyli)amino]indatsol-1-yyli]metyyli]-3-metoksibentsoehappoa (0,20 g, 0,46 mmol), o-tolyylisulfonamidia

(0,079 g, 0,46 mmol), 1-(3-simetyyliaminopropyyli)-3-etyylikarbodi-imidiä (EDC) (0,13 g, 0,69 mmol) ja 4-dimetyyliaminopyridiiniä (DMAP) (0,084 g, 0,69 mmol) dikloorime-taanissa 810 ml), sekotiettiin 24 tuntia ympäristön lämpö-  
 5 tilassa. Reaktio sammutettiin 1 M suolahapolla ja uutta-malla dikloorimetaanilla. Yhdistetyt orgaaniset uutteen kuivattiin magnesiumsulfaatilla ja konsentroidtiin. Silika-geelillä suoritettua kromatografoinnin jälkeen tuote saos-tui dikloorimetaaniliuoksesta nopealla pentaanilisäyksellä  
 10 ja näin saatiin otsikon mukaista yhdistettä (0,23 g, 87 %). Sulamispiste 224 - 225 °C; HRMS yhdisteelle C<sub>13</sub>H<sub>32</sub>N<sub>4</sub>O<sub>6</sub>S: laskettu 588,2043, löydetty 588,1973.

#### Esimerkit 2 - 13

Esimerkissä 1 kuvatulla menetelmällä valmistettiin  
 15 myös seuraavan kaavan mukaiset yhdisteet.



I

Esimerkki	Norbornyyli-ryhmän konfiguraatio	X-Y	
20	2	(±)-ekso	-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -
	3	(+)-ekso	-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -
	4	(±)-ekso	-HC=CH-
	5	(+)-ekso	-HC=CH-
	6	(-)-ekso	-HC=CH-
25	7	(+)-endo	-HC=CH-
	8	(-)-endo	-HC=CH-
	9	(±)-endo	-HC=N-
	10	(+)-ekso	-HC=N-
	11	(-)-ekso	-HC=N-
30	12	(+)-endo	-HC=N-
	13	(-)-endo	-HC=N-

**Esimerkki 2**

Analyysi (% C, % H, % N): laskettu 63,24, 6,14, 6,91; löydetty 63,70, 6,19, 6,86. HRMS yhdisteelle  $C_{32}H_{35}N_3O_6S \cdot H_2O$ : laskettu 589,2247, löydetty 589,2215. Sulamispiste 125 - 135 °C.

**Esimerkki 3**

Analyysi (% C, % H, % N): laskettu 65,20, 5,98, 7,13; löydetty 65,10, 6,51, 6,90. HRMS yhdisteelle  $C_{32}H_{35}N_3O_6S$ : laskettu 589,2247, löydetty 589,2239. Sulamispiste 161 - 162 °C.

**Esimerkki 4**

Analyysi (% C, % H, % N): laskettu 65,40, 5,66, 7,15; löydetty 64,84, 5,99, 6,87. HRMS yhdisteelle  $C_{32}H_{33}N_3O_6S$ : laskettu 587,2090, löydetty 587,2101. Sulamispiste 137 - 143 °C.

**Esimerkki 5**

Analyysi (% C, % H, % N): laskettu 65,40, 5,66, 7,15; löydetty 64,99, 6,21, 6,80. HRMS yhdisteelle  $C_{32}H_{33}N_3O_6S$ : laskettu 587,2090, löydetty 587,2149. Sulamispiste 154 - 155 °C.

**Esimerkki 6**

HRMS yhdisteelle  $C_{32}H_{33}N_3O_6S$ : laskettu 587,2090, löydetty 587,2063. Sulamispiste 162 - 163 °C.

**Esimerkki 7**

Analyysi (% C, % H, % N): laskettu 65,40, 5,66, 7,15; löydetty 65,36, 6,06, 6,97. HRMS yhdisteelle  $C_{32}H_{33}N_3O_6S$ : laskettu 587,2090, löydetty 587,2134. Sulamispiste 155 - 156 °C.

**Esimerkki 8**

Analyysi (% C, % H, % N): laskettu 65,40, 5,66, 7,15; löydetty 65,00, 6,16, 6,72. HRMS yhdisteelle  $C_{32}H_{33}N_3O_6S$ : laskettu 587,2090, löydetty 587,2040. Sulamispiste 160 - 161 °C.

**Esimerkki 9**

HRMS yhdisteelle  $C_{31}H_{32}N_4O_6S$ : laskettu 588,2043, löydetty 588,2017. Sulamispiste 216 - 217 °C.

**Esimerkki 10**

5 Analyysi (% C, % H, % N): laskettu 63,25, 5,48, 9,52; löydetty 63,04, 5,87, 9,47. HRMS yhdisteelle  $C_{31}H_{32}N_4O_6S$ : laskettu 588,2043, löydetty 588,1963. Sulamispiste 183 - 184 °C.

**Esimerkki 11**

10 Analyysi (% C, % H, % N): laskettu 63,25, 5,48, 9,52; löydetty 63,22, 5,77, 9,47. HRMS yhdisteelle  $C_{31}H_{32}N_4O_6S$ : laskettu 588,2043, löydetty 588,2042. Sulamispiste 177 - 178 °C.

**Esimerkki 12**

15 HRMS yhdisteelle  $C_{31}H_{32}N_4O_6S$ : laskettu 588,2043, löydetty 588,2001. Sulamispiste 174 - 175 °C.

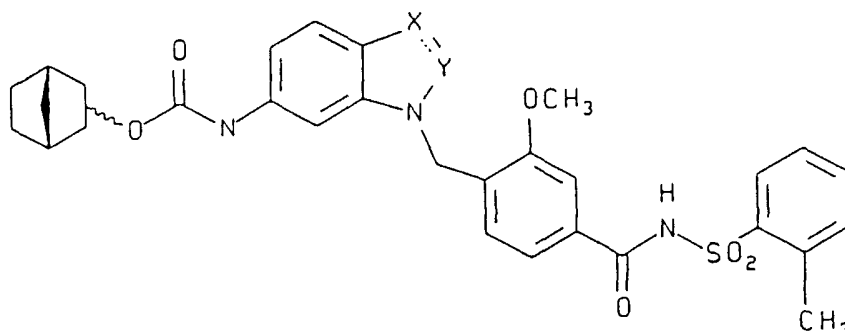
**Esimerkki 13**

20 Analyysi (% C, % H, % N): laskettu 61,37, 5,65, 9,23; löydetty 61,05, 5,88, 8,62. HRMS yhdisteelle  $C_{31}H_{32}N_4O_6S \cdot H_2O$ : laskettu 588,2043, löydetty 588,1963. Sulamispiste 164 - 165 °C.

**Esimerkit 14 - 20**

Esimerkissä 1 kuvatulla menetelmällä valmistettiin myös seuraavan kaavan mukaiset yhdisteet.

25



<b>Esimerkki</b>	<b>Norbornyyliiryhmän konfiguraatio</b>	<b>X-Y</b>
14	(+) -ekso	-CH=CH-
15	(+) -endo	-CH=CH-
5 16	(-) -endo	-CH=CH-
17	(+) -ekso	-CH=N-
18	(-) -ekso	-CH=N-
19	(+) -endo	-CH=N-
20	(-) -endo	-CH=N-

10

**Esimerkki 14**

Analyysi (% C, % H, % N): laskettu 65,62, 5,34, 7,17; löydetty 65,36, 6,04, 6,82. HRMS yhdisteelle  $C_{32}H_{31}N_3O_6S$ : laskettu 585,1934, löydetty 585,1986. Sulamispiste 174 °C (yhdiste vaahtosi tässä lämpötilassa).

15

**Esimerkki 15**

HRMS yhdisteelle  $C_{32}H_{31}N_3O_6S$ : laskettu 585,1934, löydetty 585,1951. Sulamispiste 184 °C (yhdiste vaahtosi tässä lämpötilassa).

20

**Esimerkki 16**

Analyysi (% C, % H, % N): laskettu 63,67, 5,51, 6,97; löydetty 64,26, 5,62, 6,92. HRMS yhdisteelle  $C_{32}H_{31}N_3O_6S$ : laskettu 585,1934, löydetty 585,1875. Sulamispiste 188 °C (yhdiste vaahtosi tässä lämpötilassa).

25

**Esimerkki 17**

HRMS yhdisteelle  $C_{31}H_{30}N_4O_6S$ : laskettu 586,1886, löydetty 586,1910. Sulamispiste 186 - 187 °C.

**Esimerkki 18**

Analyysi (% C, % H, % N): laskettu 63,47, 5,15, 9,55; löydetty 63,37, 5,43, 9,48. HRMS yhdisteelle  $C_{31}H_{30}N_4O_6S$ : laskettu 586,1886, löydetty 586,1907. Sulamispiste 169 - 170 °C.

30

**Esimerkki 19**

HRMS yhdisteelle  $C_{31}H_{30}N_4O_6S$ : laskettu 586,1886, löydetty 586,1953. Sulamispiste 163 - 164 °C.

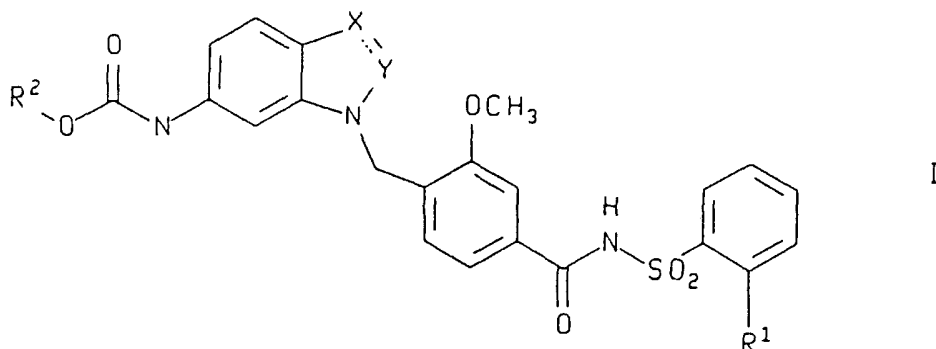
35

**Esimerkki 20**

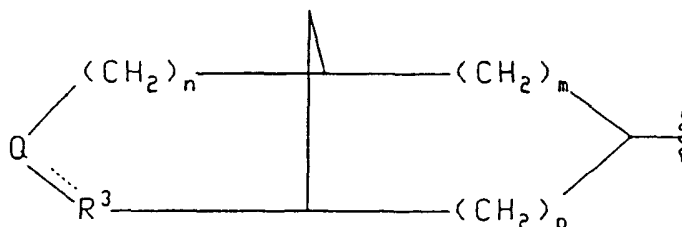
HRMS yhdisteelle  $C_{31}H_{30}N_4O_6S$ : laskettu 586,1886,  
löydetty 586,1923. Sulamispiste 165 - 166 °C.

## Patenttivaatimukset

## 1. Kaavan I mukainen yhdiste



5 ja sen farmaseuttisesti hyväksyttävät suolat, jossa kaavassa katkoviiva on valinnainen kaksoissidos, X on CH tai CH<sub>2</sub> ja Y on N, CH tai CH<sub>2</sub>, sillä edellytyksellä, että kun sekä X että Y ovat CH tai kun X on CH ja Y on N, on katkoviiva kaksoissidos; R<sup>1</sup> on C<sub>1-6</sub>-alkyyli, C<sub>2-6</sub>-alkenyylili, C<sub>2-6</sub>-alkynyylili, C<sub>1-6</sub>-alkoksi tai C<sub>2-6</sub>-alkenyylilioksi ja R<sup>2</sup> on seuraavan kaavan mukainen ryhmä,



jossa katkoviiva on valinnainen kaksoissidos, n on 0 tai 1, m on 0, 1 tai 2, p on 0, 1 tai 2, Q on CH tai CH<sub>2</sub> ja R<sup>3</sup> on CH tai CH<sub>2</sub>, jossa R<sup>2</sup> on ekso- tai endokonfiguraatiossa tai niiden seos, sillä edellytyksellä, että kun sekä Q että R<sup>3</sup> ovat CH, on katkoviiva kaksoissidos.

2. Patenttivaatimuksen 1 mukainen yhdiste, jossa n on 0, m on 1 ja p on 0.

20 3. Patenttivaatimuksen 1 mukainen yhdiste, jossa X on CH, Y on N ja R<sup>1</sup> on metyyli.

4. Patenttivaatimuksen 1 mukainen yhdiste, jossa sekä X että Y ovat  $\text{CH}_2$  ja  $\text{R}^1$  on metyyli.

5. Patenttivaatimuksen 1 mukainen yhdiste, jossa sekä X että Y ovat CH ja  $\text{R}^1$  on metyyli.

5 6. Patenttivaatimuksen 1 mukainen yhdiste, jossa  $\text{R}^2$  on ekso- tai endokonfiguraatiossa.

7. Patenttivaatimuksen 1 mukainen yhdiste, jossa n on 0, m on 1, p on 0, X on CH, Y on N ja  $\text{R}^1$  on metyyli.

8. Patenttivaatimuksen 1 mukainen yhdiste, jossa  
10 n on 0, m on 1, p on 0, X on CH, Y on CH ja  $\text{R}^1$  on metyyli.

9. Patenttivaatimuksen 1 mukainen yhdiste, jossa n on 0, m on 1, p on 0, X on  $\text{CH}_2$ , Y on  $\text{CH}_2$  ja  $\text{R}^1$  on metyyli.

10. Patenttivaatimuksen 1 mukainen yhdiste, joka on valittu seuraavasta ryhmästä:

15 4-[[[(6-ekso-bisyklo[2.2.1]heptaani-2-oksikarbonyyli)amino]indatsol-1-yyli]metyyli]-3-metoksi-N-o-tolyy-lisulfonylibentsamidi;

4-[[[(6-endo-bisyklo[2.2.1]heptaani-2-oksikarbonyyli)amino]indatsol-1-yyli]metyyli]-3-metoksi-N-o-tolyy-lisulfonylibentsamidi;  
20

4-[[[(6-ekso-bisyklo[2.2.1]heptaani-2-oksikarbonyyli)amino]indol-1-yyli]metyyli]-3-metoksi-N-o-tolyy-lisulfonylibentsamidi;

4-[[[(6-endo-bisyklo[2.2.1]heptaani-2-oksikarbonyyli)amino]indol-1-yyli]metyyli]-3-metoksi-N-o-tolyy-lisulfonylibentsamidi;  
25

4-[[[(6-ekso-bisyklo[2.2.1]heptaani-2-oksikarbonyyli)amino]indolin-1-yyli]metyyli]-3-metoksi-N-o-tolyy-lisulfonylibentsamidi;

4-[[[(6-endo-bisyklo[2.2.1]heptaani-2-oksikarbonyyli)amino]indolin-1-yyli]metyyli]-3-metoksi-N-o-tolyy-lisulfonylibentsamidi;  
30

4-[[[(6-ekso-bisyklo[2.2.1]hept-5-eeni-2-oksikarbonyyli)amino]indatsol-1-yyli]metyyli]-3-metoksi-N-o-tolyy-lisulfonylibentsamidi;  
35

4- [[(6-endo-bisyklo[2.2.1]hept-5-eeni-2-  
oksikarbonyyli) amino] indatsol-1-yyli] metyyli]-3-metoksi-N-o-  
tolyyli sulfonylibentsamidi;

5 4- [[(6-ekso-bisyklo[2.2.1]hept-5-eeni-2-  
oksikarbonyyli) amino] indol-1-yyli] metyyli]-3-metoksi-N-o-  
tolyyli sulfonylibentsamidi;

4- [[(6-endo-bisyklo[2.2.1]hept-5-eeni-2-oksikar-  
bonyyli) amino] indol-1-yyli] metyyli]-3-metoksi-N-o-to-  
lyylli sulfonylibentsamidi;

10 4- [[(6-ekso-bisyklo[2.2.1]hept-5-eeni-2-oksikar-  
bonyyli) amino] indolin-1-yyli] metyyli]-3-metoksi-N-o-  
tolyyli sulfonylibentsamidi;

15 4- [[(6-endo-bisyklo[2.2.1]hept-5-eeni-2-oksikar-  
bonyyli) amino] indolin-1-yyli] metyyli]-3-metoksi-N-o-  
tolyyli sulfonylibentsamidi;

4- [[(6-ekso-bisyklo[2.2.1]heptaani-2-oksikarbonyy-  
li) amino] indol-1-yyli] metyyli]-3-metoksi-N-o-etenyylioksi-  
fenyyli sulfonylibentsamidi;

20 4- [[(6-endo-bisyklo[2.2.1]heptaani-2-oksikarbonyy-  
li) amino] indol-1-yyli] metyyli]-3-metoksi-N-o-etenyylioksi-  
fenyyli sulfonylibentsamidi;

4- [[(6-ekso-bisyklo[2.2.1]heptaani-2-oksikarbonyy-  
li) amino] indatsol-1-yyli] metyyli]-3-metoksi-N-o-etenyy-  
lioksifenyyli sulfonylibentsamidi;

25 4- [[(6-endo-bisyklo[2.2.1]heptaani-2-oksikarbonyy-  
li) amino] indatsol-1-yyli] metyyli]-3-metoksi-N-o-etenyy-  
lioksifenyyli sulfonylibentsamidi;

30 4- [[(6-ekso-bisyklo[2.2.1]heptaani-2-oksikarbonyy-  
li) amino] indol-1-yyli] metyyli]-3-metoksi-N-o-etynyylife-  
nyyli sulfonylibentsamidi;

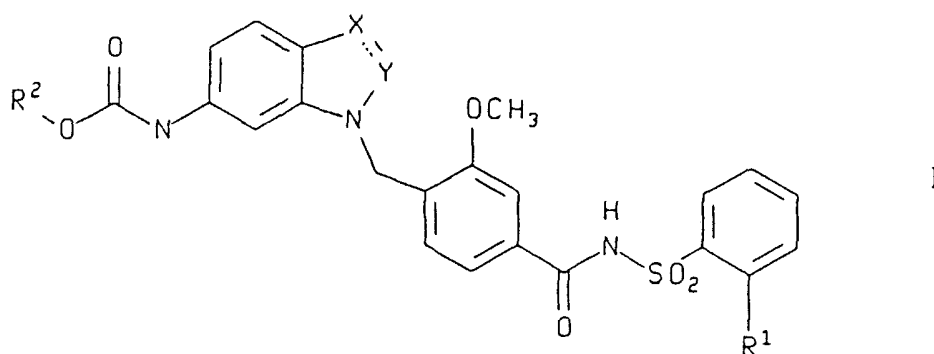
4- [[(6-endo-bisyklo[2.2.1]heptaani-2-oksikarbonyy-  
li) amino] indol-1-yyli] metyyli]-3-metoksi-N-o-etynyylife-  
nyyli sulfonylibentsamidi.

11. Farmaseuttinen koostumus, joka sisältää patenttivaatimuksen 1 mukaista yhdistettä ja farmaseuttisesti hyväksyttävää kantajaa.

12. Patenttivaatimuksen 1 mukaisen yhdisteen käyttö lääkeaineen valmistamisessa, joka sopii astman, nivelreuman, luu-niveltulehduksen, keuhkoputkentulehduksen, kroonisen ahtauttavan hengitysteiden sairauden, psoriasiksen, allergisen nuhan, atooppisen ihottuman, shokin ja muiden tulehdussairauksien hoitamiseksi nisäkkäissä.

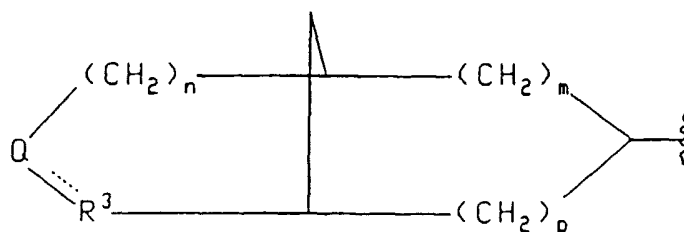
## Patentkrav

## 1. Förening enligt formeln I



5

och farmaceutiskt godtagbara salter därav, i vilken formel den streckade linjen är en valfri dubbelbindning, X är CH eller CH<sub>2</sub> och Y är N, CH eller CH<sub>2</sub>, under förutsättning att, när både X och Y är CH eller när X är CH och Y är N, den streckade linjen är en dubbelbindning; R<sup>1</sup> är C<sub>1-6</sub>-alkyl, C<sub>2-6</sub>-alkenyl, C<sub>2-6</sub>-alkynyl, C<sub>1-6</sub>-alkoxi eller C<sub>2-6</sub>-alkenyloxi och R<sup>2</sup> är en grupp enligt följande formel



vari den streckade linjen är en valfri dubbelbindning, n är 0 eller 1, m är 0, 1 eller 2, p är 0, 1 eller 2, Q är CH eller CH<sub>2</sub> och R<sup>3</sup> är CH eller CH<sub>2</sub>, vari R<sup>2</sup> är i en exo- eller endokonfiguration eller en blandning därav, under förutsättning att, när både Q och R<sup>3</sup> är CH, den streckade linjen är en dubbelbindning.

2. Förening enligt patentkrav 1, i vilken n är 0, m är 1 och p är 0.

3. Förening enligt patentkrav 1, i vilken X är CH, Y är N och R<sup>1</sup> är metyl.

4. Förening enligt patentkrav 1, i vilken både X och Y är CH<sub>2</sub> och R<sup>1</sup> är metyl.

5 5. Förening enligt patentkrav 1, i vilken både X och Y är CH och R<sup>1</sup> är metyl.

6. Förening enligt patentkrav 1, i vilken R<sup>2</sup> är i en exo- eller endokonfiguration.

7. Förening enligt patentkrav 1, i vilken n är 0, 10 m är 1, p är 0, X är CH, Y är N och R<sup>1</sup> är metyl.

8. Förening enligt patentkrav 1, i vilken n är 0, m är 1, p är 0, X är CH, Y är CH och R<sup>1</sup> är metyl.

9. Förening enligt patentkrav 1, i vilken n är 0, m är 1, p är 0, X är CH<sub>2</sub>, Y är CH<sub>2</sub> och R<sup>1</sup> är metyl.

15 10. Förening enligt patentkrav 1, vilken har valts ur följande grupp:

4-[[[(6-exo-bicyklo[2.2.1]heptan-2-oxikarbonyl)amino]indazol-1-yl]metyl]-3-metoxi-N-o-tolylsulfonylbenzamid;

20 4-[[[(6-endo-bicyklo[2.2.1]heptan-2-oxikarbonyl)amino]indazol-1-yl]metyl]-3-metoxi-N-o-tolylsulfonylbenzamid;

4-[[[(6-exo-bicyklo[2.2.1]heptan-2-oxikarbonyl)amino]indol-1-yl]metyl]-3-metoxi-N-o-tolylsulfonylbenzamid;

4-[[[(6-endo-bicyklo[2.2.1]heptan-2-oxikarbonyl)amino]indol-1-yl]metyl]-3-metoxi-N-o-tolylsulfonylbenzamid;

25 4-[[[(6-exo-bicyclo[2.2.1]heptan-2-oxikarbonyl)amino]indolin-1-yl]metyl]-3-metoxi-N-o-tolylsulfonylbenzamid;

4-[[[(6-endo-bicyklo[2.2.1]heptan-2-oxikarbonyl)amino]indolin-1-yl]metyl]-3-metoxi-N-o-tolylsulfonylbenzamid;

30 4-[[[(6-exo-bicyklo[2.2.1]hept-5-en-2-oxikarbonyl)-amino]indazol-1-yl]metyl]-3-metoxi-N-o-tolylsulfonylbenzamid;

4-[[[(6-endo-bicyklo[2.2.1]hept-5-en-2-oxikarbonyl)-amino]indazol-1-yl]metyl]-3-metoxi-N-o-tolylsulfonylbenzamid;

35 4-[[[(6-exo-bicyklo[2.2.1]hept-5-en-2-oxikarbonyl)-amino]indol-1-yl]metyl]-3-metoxi-N-o-tolylsulfonylbenzamid;

4- [[(6-endo-bicyklo[2.2.1]hept-5-en-2-oxikarbonyl)-amino]indol-1-yl]metyl]-3-metoxi-N-o-tolylsulfonylbenzamid;

4- [[(6-exo-bicyklo[2.2.1]hept-5-en-2-oxikarbonyl)-amino]indolin-1-yl]metyl]-3-metoxi-N-o-tolylsulfonylbenzamid;

4- [[(6-endo-bicyklo[2.2.1]hept-5-en-2-oxikarbonyl)-amino]indolin-1-yl]metyl]-3-metoxi-N-o-tolylsulfonylbenzamid;

4- [[(6-exo-bicyklo[2.2.1]heptan-2-oxikarbonyl)amino]indol-1-yl]metyl]-3-metoxi-N-o-etenylloxifenylsulfonylbenzamid;

4- [[(6-endo-bicyklo[2.2.1]heptan-2-oxikarbonyl)-amino]indol-1-yl]metyl]-3-metoxi-N-o-etenylloxifenylsulfonylbenzamid;

4- [[(6-exo-bicyklo[2.2.1]heptan-2-oxikarbonyl)amino]indazol-1-yl]metyl]-3-metoxi-N-o-etenylloxifenylsulfonylbenzamid;

4- [[(6-endo-bicyklo[2.2.1]heptan-2-oxikarbonyl)amino]indazol-1-yl]metyl]-3-metoxi-N-o-etenylloxifenylsulfonylbenzamid;

4- [[(6-exo-bicyklo[2.2.1]heptan-2-oxikarbonyl)amino]indol-1-yl]metyl]-3-metoxi-N-o-etynylfenylsulfonylbenzamid;

4- [[(6-endo-bicyklo[2.2.1]heptan-2-oxikarbonyl)amino]indol-1-yl]metyl]-3-metoxi-N-o-etynylfenylsulfonylbenzamid.

11. Farmaceutisk sammansättning, som innehåller en förening enligt patentkrav 1 och en farmaceutiskt godtagbar bärare.

12. Användning av föreningen enligt patentkrav 1 i framställning av ett läkemedel, som passar för behandling av astma, ledgångsreumatism, ben-ledinflammation, bronkit, en kronisk förträngande luftvägssjukdom, psoriasis, allergisk snuva, atopiskt eksem, chock eller andra inflammationssjukdomar i ett däggdjur.