



SUOMI – FINLAND
(FI)

PATENTTI- JA REKISTERIHALLITUS
PATENT- OCH REGISTERSTYRELSEN



FI000119809B

(12) PATENTTIJULKAISU
PATENTSKRIFT

(10) FI 119809 B

(45) Patentti myönnetty - Patent beviljats

31.03.2009

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

C07C 211/17 (2006.01)

C07C 211/35 (2006.01)

A61K 31/13 (2006.01)

(21) Patenttihakemus - Patentansökning

19992801

(22) Tekemispäivä - Ingivningsdag

29.12.1999

(24) Alkuperäisyys - Löpdag

24.06.1998

(41) Tullut julkiseksi - Blivit offentlig

29.12.1999

(86) Kv. hakemus - Int. ansökan

PCT/EP98/04026

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

30.06.1997 US 885944 P

(73) Haltija - Innehavare

1 • Merz Pharma GmbH & Co. KGaA, Eckenheimer Landstrasse 100-104, 60318 Frankfurt am Main, SAKSA, (DE)

(72) Keksijä - Uppfinnare

1 • Gold, Markus, Kranichstrasse 9, 6085 Nauheim, SAKSA, (DE)

2 • Danysz, Wojciech, Vor den Garten 16, 61130 Nidderau, SAKSA, (DE)

3 • Parsons, Christopher Graham Raphael, Alt Praunheim 99, 60488 Praunheim, SAKSA, (DE)

4 • Kalvinsh, Ivars, Miera 17-8, 2169 Salaspils, LATVIA, (LV)

5 • Kauss, Valerjans, A. Degleva 108/2-36, 1082 Riga, LATVIA, (LV)

6 • Jirgensons, Algars, Basteja Bulv. 10-48, 1050 Riga, LATVIA, (LV)

(74) Asiamies - Ombud

Berggren Oy Ab, Antinkatu 3 C, 00100 Helsinki

(54) Keksinnön nimitys - Uppfinningens benämning

NMDA-reseptorin 1-aminoalkyyliksykloheksaaniantagonisteja

1-aminoalkylcyclohexanantagonister av NMDA-receptor

(56) Viitejulkaisut - Anförda publikationer

EP 446570 A2,
Chemical Abstracts, vol. 85, (1976):93655

(57) Tiivistelmä - Sammandrag

Tietyt 1-aminoalkyyliksykloheksaanit ovat systeemisesti aktiivisia unkompetiivisia NMDA-reseptoriantagonisteja, joilla on nopea toiminnan eston/eston purkautumisen kinetiikka ja voimakas jänniterippuvuus, mistä syystä ne ovat käyttökelpoisia sellaisten tautitilojen lievittämisessä, jotka johtuvat glutamatergisen transmission häiriöistä, mikä tuottaa niille laaja-alaista käyttökelpoisuutta sellaisten keskushermostosairauksien hoidossa, joihin liittyy kyseisiä häiriöitä, sekä sellaisista syistä suoritettavassa hoidossa, jossa ei ole kyse NMDA:sta, näiden immunomodulatoristen, malariaa, bornavirusta ja hepatiitti C:tä vastaan suunnattujen aktiivisuuksien ja hyväksikäytettävyyden vuoksi. Näiden farmaseuttisia koostumuksia ja sellaisten tautitilojen sekä edellä mainittujen NMDA:han liittymättömien hoidon syiden hoitomenetelmä, jotka leviittyvät NMDA-reseptoriantagonistia käyttämällä, ja menetelmä kyseessä olevien aktiivisten 1-aminoalkyyliksykloheksaanijohdusteiden valmistamiseksi.

Vissa 1-aminoalkylcyclohexaner är systemiskt aktiva un-kompetitiva NMDA-receptorantagonister, som har snabb blocknings/oblockningskinetik och stark spänningsberoende, och de är därför utnyttbara i lindring av sjukdomar, som är resultat från störanden av glutamatergiska transmission, vilket ger dessa ett vid användbarhet vid behandling av sjukdomar av det centrala nervensystemet innefattande desamma, såsom vid icke-NMDA-indikationer, beroende på immunomodulatoriska aktiviteter och användbarheter därav, och aktiviteter och användbarheter därav, som är riktade emot malaria, bornavirus och hepatitis C. Farmaceutiska sammansättningar därav och förfarandet för behandling av sjukdomar, såsom ovannämnda icke-NMDA-indikationer, lindrade genom användning av en NMDA-receptorantagonist, och förfarandet för framställning av de innefattande aktiva 1-aminoalkylcyclohexanföreningarna.

NMDA-reseptorin 1-aminoalkyylysykloheksaaniantagonisteja - 1-aminoalkyl-cyclohexanantagonister av NMDA-receptor

Keksinnön tausta

5 1. Keksinnön ala

1-aminoalkyylysykloheksaaniyhdisteitä, jotka ovat systeemisesti aktiivisia NMDA-reseptorin antagonisteina, näitä käsittäviä farmaseuttisia koostumuksia, näiden valmistusmenetelmä ja näiden käyttöön perustuva menetelmä sellaisten keskushermostosairauksien hoitamiseksi, joihin liittyy glutamatergisen transmission häiriöitä.

2. Tekniikan taso

Antagonististen aineiden vaikutuksilla N-metyyli-D-aspartaatti (NMDA) -tyyppisiin glutamaattireseptoreihin on potentiaalisesti suuri määrä terapeuttisia sovellutuksia [19]. NMDA-reseptorien toimintaa kyetään inhiboimaan eri tunnistuskohdissa, kuten primaarisessa välittäjäainekohdassa, strykniinille epäherkässä glysiinikohdassa (glysiini_B), polyamiinikohdassa ja kationikanavan sisäpuolella sijaitsevassa fensyklidiinikohdassa, tapahtuvien vaikutusten perusteella. NMDA-reseptorin kanavan estäjät vaikuttavat unkompetitiivisella "käytössä olosta riippuvaisella" tavalla, mikä tarkoittaa sitä, että ne estävät kanavan toiminnan tavallisesti ainoastaan tämän ollessa avoimena. Useat tutkijat ovat tulkinneet tämän käytössäoloriippuvuuden tarkoittavan sitä, että reseptorin aktivaation voimistumisen pitäisi johtaa antagonistisuusasteen voimistumiseen. Tällaisen vaikutustavan katsotaan lisäksi tarkoittavan sitä, että tämä antagonistiluokka voi olla erityisen käyttökelpoinen silloin, kun NMDA-reseptorien voidaan odottaa yliaktivoituvan, kuten on asianlaita epilepsiassa, iskemiassa ja traumassa. Selektiivisestä, suuriaffiniteettisesta, voimakkaasti käytössäoloriippuvaisesta unkompetitiivisestä NMDA-reseptorin antagonistista, (+)-5-metyyli-10,11-dihydro-5H-dibentsosyklohepteni-5,10-imiini-maleaatista, ((+)-MK-801) saadut ensikokemukset kliinisessä käytössä ovat tuottaneet pettymyksen. Asianlaita oli nimittäin niin, että tämän tehokkuus epilepsian hoidossa oli heikko samalla kun terapeuttisilla annoksilla ilmeni joitakin psykotrooppisia sivuvaikutuksia. Nämä havainnot siihen tosiseikkaan yhdistettynä, että fensyklidiinin väärinkäyttäjät kokevat samanlaisia psykotrooppisia oireita, ovat johtaneet johtopäätökseen, että vaikuttaminen NMDA-reseptoreihin unkompetitiivisillä antagonisteilla ei ole mahdollisesti terapeuttisesti lupaava lähestymistapa.

Hienosyisempiä sähköfysiologisia menetelmiä käyttäen on kuitenkin saatu viitteitä siitä, että erilaiset unkompetitiiviset antagonistit eivät ole keskenään samanarvoisia, koska tekijöillä, kuten reseptorien toiminnan estymisen nopeudella (päälle-päältä pois -kinetiikalla) ja tämän vaikutuksen jänniteriippuvaisuudella, voi olla määräävä osuus farmakodynaamisten ominaisuuksien, toisin sanoen myös hoitoturvallisuuden, muodostumiseen in vivo -olosuhteissa. On paradoksaalista, että aineet, joilla suuren affiniteetin sijaan esiintyy pienestä kohtalaiseen tasoon olevaa affiniteettia, voivat olla haluttuja. Tällaiset havainnot panivat lääkeaineiden kehitystyössä alulle NMDA-reseptorien unkompetitiivisiä antagonistisia vaikutuksia koskevan käsityksen uudelleentarkastelun [19, 22]. Monet tällaiset aineet, esimerkiksi karvediloli, ADCI, ES 242S, remasemidi, felbamaatti ja budipiini, ovat tällä hetkellä eri kehitysvaiheissa. Toisaalta NMDA-reseptorin unkompetitiivisiä antagonisteja, kuten amantadiinia ja memantiinia - jotka täyttävät edellä olevat kriteerit -, on käytetty kliinisesti useiden vuosien ajan Parkinsonin taudin ja dementian hoidossa, mainitussa järjestyksessä ilmoitettuna, ja ne todella tuottavatkin harvoin sivuvaikutuksia indikaatioitaan vastaavilla terapeutisilla annoksilla käytettynä.

Edellä mainitun todistusaineiston valossa tässä keksinnössä on kehitetty sarja uusia 1-aminoalkyylysykloheksaanirakenteeseen perustuvia NMDA-reseptorin unkompetitiivisiä antagonisteja. Käsillä oleva tutkimus omistettiin näiden 1-aminoalkyylysykloheksaanijohdannaisten NMDA-reseptoreihin kohdistuvien antagonististen ominaispiirteiden tutkimiselle reseptorisitoutumismäärityksissä, patch clamp -kokeissa, eksitotoksisuudessa in vitro -olosuhteissa, kolmessa kouristusmallissa ja kahdessa motorisen toiminnan heikentymismallissa. Näiden 1-aminoalkyylysykloheksaanien substituoitot on esitetty yksityiskohtaisesti taulukossa 6.

25 Käsillä oleva keksintö

Keksinnössä on havaittu, että tietyillä 1-aminoalkyylysykloheksaaneilla esiintyy NMDA-reseptoriin kohdistuvaa huomattavaa antagonistista aktiivisuutta, joka ei ollut ennakkoon odotettavissa. Edellä mainitun ominaisuuden ansiosta nämä aineet soveltuvat sellaisten keskushermostosairauksien hoitoon, jotka muodostavat suuren määrän erilaisia sairauksia ja joihin liittyy glutamatergisen transmission häiriöitä, edullisesti näitä sisältävän farmaseuttisen koostumuksen muodossa, jossa ne esiintyvät yhdessä yhden tai useamman farmaseuttisesti hyväksyttävän laimentimen, kantaja-aineen tai lisäaineen kanssa.

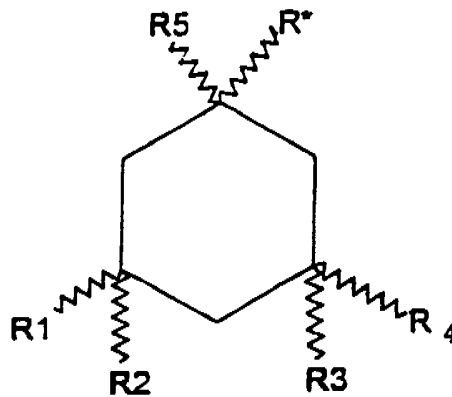
Keksinnön tavoitteet

- Käsillä olevan keksinnön tavoitteena on saada aikaan uusia farmaseuttisia yhdisteitä, jotka ovat NMDA-reseptorin 1-aminoalkyyliisykloheksaaniantagonisteja, ja näiden farmaseuttisia koostumuksia. Keksinnön lisätavoite on saada aikaan uusi menetelmä, joka sisältää sen, että tämän keksinnön mukaista yhdistettä tai tätä sisältävää farmaseuttista koostumusta käyttämällä hoidetaan, eliminoidaan, lievitetään, helpotetaan tai parannetaan sellaisia haitallisia keskushermostosairauksia, joihin liittyy glutamatergisen transmission häiriöitä. Keksinnön lisätavoite on saada aikaan mainittujen aktiivisten 1-aminoalkyyliisykloheksaaniyhdisteiden valmistusmenetelmä. Vielä muut tavoitteet käyvät ilmi tuonnempana esille tuotavista seikoista ja muut lisätavoitteet ovat alan ammattikokemuksen perusteella ilmeisiä.

Keksinnön yhteenveto

Tämän keksinnön uskotaan käsittävän sen, mitä yhteenvedon muodossa voidaan ilmaista muun muassa seuraavasti:

- 15 1-aminoalkyyliisykloheksaaniyhdiste, joka on valittu yhdisteistä, joilla on kaava:



jossa R^* on $-(CH_2)_n-(CR^6R^7)_m-NR^8R^9$

jossa $n + m = 0, 1$ tai 2

- 20 jossa ryhmät $R^1 - R^9$ on valittu muista riippumattomasti vedystä ja (1 - 6-C)-alempialkyylistä menetellen niin, että vähintään ryhmät R^1 , R^4 ja R^5 ovat alempialkyyli;

tällainen yhdiste, jossa $R^1 - R^5$ ovat metyyli;

tällainen yhdiste, jossa R^1 on etyyli;

tällainen yhdiste, jossa R^2 on etyyli;

tällainen yhdiste, jossa R^3 on etyyli;

tällainen yhdiste, jossa R^4 on etyyli;

tällainen yhdiste, jossa R^5 on etyyli;

tällainen yhdiste, jossa R^5 on propyyli;

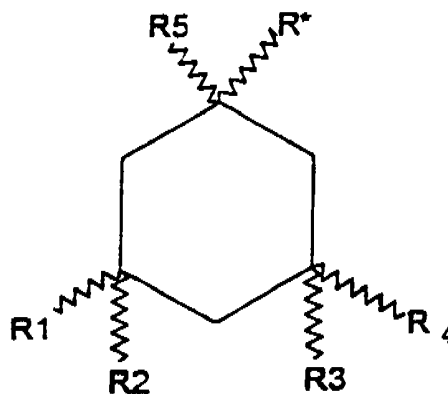
5 tällainen yhdiste, jossa R^6 tai R^7 on metyyli;

tällainen yhdiste, jossa R^6 tai R^7 on etyyli; ja

tällainen yhdiste, jossa yhdiste on valittu ryhmästä, joka koostuu 1-amino-1,3,3,5,5-pentametyylisykloheksaanista, 1-amino-1,3,5,5-tetrametyyli-3-etyylisykloheksaanista, 1-amino-1,5,5-trimetyyli-3,3-dietyylisykloheksaanista, 1-amino-1,5,5-trimetyyli-cis-3-etyylisykloheksaanista, 1-amino-1,5,5-trimetyyli-trans-3-etyylisykloheksaanista, 1-amino-1-etyyli-3,3,5,5-tetrametyylisykloheksaanista, 1-amino-1-propyyli-3,3,5,5-tetrametyylisykloheksaanista, N-metyyli-1-amino-1,3,3,5,5-pentametyylisykloheksaanista ja N-etyyli-1-amino-1,3,3,5,5-pentametyylisykloheksaanista, ja minkä tahansa edellä olevien yhdisteiden farmaseuttisesti hyväksyttävistä suoloista.

15

Lisäksi NMDA-reseptoriantagonistilla lievittyvän sairaustilan lievittämiseen tarkoitettu eläimen hoitomenetelmä, joka käsittää vaiheen, jossa mainitulle eläimelle annetaan mainittuun sairauteen lievittävästi vaikuttava määrä 1-aminoalkyyli-1,3,3,5,5-pentametyylisykloheksaaninyhdistettä, joka on valittu yhdisteistä, joilla on kaava



jossa R^* on $-(CH_2)_n-(CR^6R^7)_m-NR^8R^9$

jossa $n + m = 0, 1$ tai 2

jossa $R^1 - R^9$ on valittu muista riippumattomasti vedystä ja (1 – 6-C)-alempialkyylista;

tällainen menetelmä, jossa $R^1 - R^5$ ovat metyyli;

tällainen menetelmä, jossa R^1 on etyyli;

5 tällainen menetelmä, jossa R^2 on etyyli;

tällainen menetelmä, jossa R^3 on etyyli;

tällainen menetelmä, jossa R^4 on etyyli;

tällainen menetelmä, jossa R^5 on etyyli;

tällainen menetelmä, jossa R^5 on propyyli;

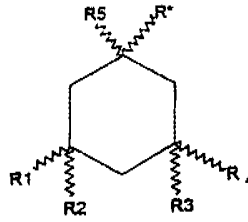
10 tällainen menetelmä, jossa R^6 tai R^7 on metyyli;

tällainen menetelmä, jossa R^6 tai R^7 on etyyli;

ja tällainen menetelmä, jossa yhdiste on valittu ryhmästä, joka koostuu 1-amino-1,3,3,5,5-pentametyylisykloheksaanista, 1-amino-1,3,5,5-tetrametyyli-3-etyylisykloheksaanista, 1-amino-1,5,5-trimetyyli-3,3-dietyylisykloheksaanista, 1-amino-1,5,5-trimetyyli-cis-3-etyylisykloheksaanista, 1-amino-1,5,5-trimetyyli-trans-3-etyylisykloheksaanista, 1-amino-1-etyyli-3,3,5,5-tetrametyylisykloheksaanista, 1-amino-1-propyyli-3,3,5,5-tetrametyylisykloheksaanista, N-metyyli-1-amino-1,3,3,5,5-pentametyylisykloheksaanista, N-etyyli-1-amino-1,3,3,5,5-pentametyylisykloheksaanista ja minkä tahansa edellä olevien yhdisteiden farmaseuttisesti hyväksyttävistä suoloista; ja

tällainen menetelmä, jossa yhdistettä annetaan tämän farmaseuttisen koostumuksen muodossa, joka käsittää tätä yhdistettä yhteen tai useampaan farmaseuttisesti hyväksyttävään laimentimeen, lisäaineeseen tai kantaja-aineeseen yhdistettynä.

Lisäksi farmaseuttinen koostumus, joka käsittää NMDA-reseptoriantagonistisesti vaikuttavana määränä tai immunomodulatorisesti, malariaa vastaan, bornaviruksia vastaan tai hepatiitti C:tä vastaan vaikuttavana määränä sellaisen 1-aminoalkyyli-sykloheksaaniyhdisteen sisältävää NMDA-reseptoriantagonistia, joka on valittu yhdisteistä, joilla on kaava:



jossa R^* on $-(CH_2)_n-(CR^6R^7)_m-NR^8R^9$

jossa $n + m = 0, 1$ tai 2

- 5 jossa $R^1 - R^9$ on valittu muista riippumattomasti vedystä ja (1 – 6-C)-alempialkyylisistä menetellen niin, että vähintään ryhmät R^1 , R^4 ja R^5 ovat alempialkyyli, yhdistettynä yhteen tai useampaan farmaseuttisesti hyväksyttävään laimentimeen, lisäaineeseen tai kantaja-aineeseen;

tällainen farmaseuttinen koostumus, jossa $R^1 - R^5$ ovat metyyli;

tällainen farmaseuttinen koostumus, jossa R^1 on etyyli;

- 10 tällainen farmaseuttinen koostumus, jossa R^2 on etyyli;

tällainen farmaseuttinen koostumus, jossa R^3 on etyyli;

tällainen farmaseuttinen koostumus, jossa R^4 on etyyli;

tällainen farmaseuttinen koostumus, jossa R^5 on etyyli;

tällainen farmaseuttinen koostumus, jossa R^5 on propyyli;

- 15 tällainen farmaseuttinen koostumus, jossa R^6 tai R^7 on metyyli;

tällainen farmaseuttinen koostumus, jossa R^6 tai R^7 on etyyli;

- 20 tällainen farmaseuttinen koostumus, jossa yhdiste on valittu ryhmästä, joka koostuu 1-amino-1,3,3,5,5-pentametyylisykloheksaanista, 1-amino-1,3,5,5-tetrametyyli-3-etyylisykloheksaanista, 1-amino-1,5,5-trimetyyli-3,3-dietyylisykloheksaanista, 1-amino-1,5,5-trimetyyli-cis-3-etyylisykloheksaanista, 1-amino-1,5,5-trimetyyli-trans-3-etyylisykloheksaanista, 1-amino-1-etyyli-3,3,5,5-tetrametyylisykloheksaanista, 1-amino-1-propyyli-3,3,5,5-tetrametyylisykloheksaanista, N-metyyli-1-amino-1,3,3,5,5-pentametyylisykloheksaanista ja N-etyyli-1-amino-1,3,3,5,5-pentametyylisykloheksaanista, ja minkä tahansa edellä olevien yhdisteiden farmaseuttisesti hyväksyttävistä suoloista.
- 25

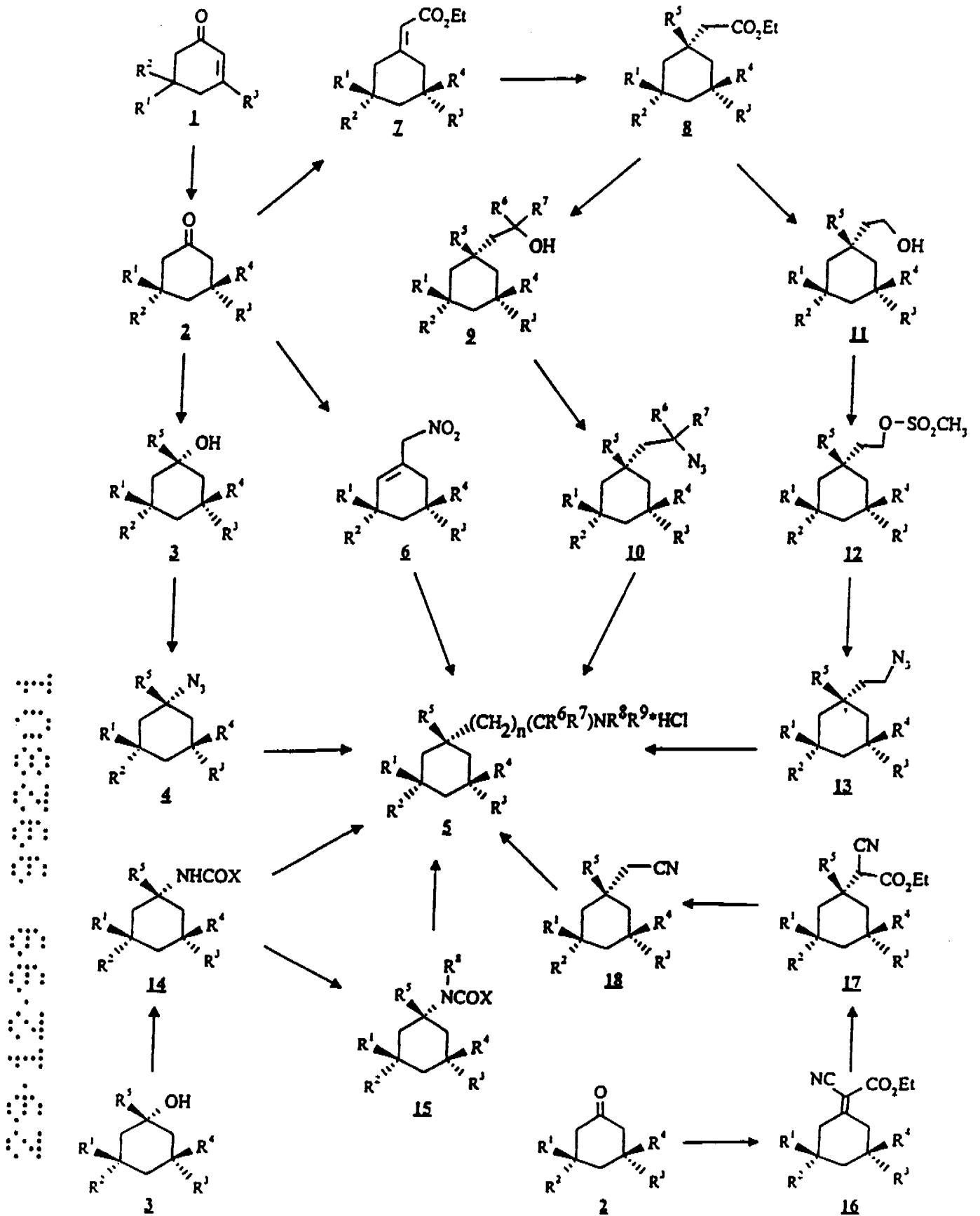
Keksinnön yksityiskohtainen selitys

Seuraavat yksityiskohdat ja yksityiskohtaiset esimerkit esitetään ainoastaan keksinnön kuvaamiseksi eikä niiden ole katsottava olevan sitä rajoittavia.



Menetelmät

Kemialliset muokkaustoimenpiteet



3-propyyli-5,5-dimetyyli-2-sykloheksen-1-onin (1-7) valmistus

- Liuos, joka sisälsi eetteriin valmistettua 3-etoksi-5,5-dimetyyli-2-sykloheksen-1-onia [1] (5,04 g, 30 mmol), lisättiin pisaroittain seosta samalla sekoittaen liuokseen, joka sisälsi propyylimagnesiumjodidia, joka oli valmistettu 90 mg:sta magnesiumia ja 90 millimoolista 1-jodipropaania 60 ml:ssa eetteriä. Reaktioseosta sekoitettiin ensin 1 h ympäristön lämpötilassa, minkä jälkeen sitä käsiteltiin 5-prosenttisella H₂SO₄-liuoksella. Orgaaninen faasi erotettiin, pestiin suolavedellä, kuivattiin MgSO₄:n päällä ja haihdutettiin, mistä saatiin raakatuotteena öljymäistä materiaalia, joka erotettiin silikageelikolonissa eluoiden heksaanin ja etyyliasetaatin seoksella. Sykloheksenonia (1-7) saatiin värittömänä öljymäisenä materiaalina (2,0 g, 70 %). ¹H NMR (CDCl₃, TMS) δ: 0,92 (3 H, t, J = 7 Hz); 1,03 (6 H, s); 1,3 - 1,75 (2 H, m); 2,16 (2 H, t, J = 7 Hz); 2,17 (2 H, d, J = 1,5 Hz); 2,21 (2 H, s) ja 5,87 ppm (1 H, t, J = 1,5 Hz).

Yhdisteiden 2 valmistamiseen käytettiin tällaisia tunnettuja sykloheksenoneja 1:

- 15 1-1 (R¹ = R² = R³ = H) [saatavilla kaupallisesti],
 1-2 (R³ = Me)* [saatavilla kaupallisesti],
 1-3 (R² = R³ = Me) [saatavilla kaupallisesti],
 1-4 (R¹ = R² = Me) [2],
 1-5 (R¹ = R² = R³ = Me) [saatavilla kaupallisesti],
 20 1-6 (R¹ = R² = Me, R³ = Et) [3].
 *Rⁿ = H, mikäli tämä on jätetty pois

Muita lähtömateriaaleja 1 valmistetaan samalla tai samanlaisella tavalla.

Yleinen menettely sykloheksanonien 2 valmistamiseksi

- Vedetöntä kupari(1)kloridia (7,5 mmol) lisättiin seosta samalla jäähdyttäen liuokseen, joka sisälsi eetteriin valmistettua alkyylimagnesiumjodidia (15 - 18 mmol). Seosta sekoitettiin reagoimattomassa atmosfäärissä 5 minuuttia ja siihen lisättiin pisaroittain eetteriin valmistettua 2-sykloheksen-1-onin 1 (10 mmol) liuosta pitäen lämpötila alle -5°C:n. Kun ketonin lisäys oli suoritettu loppuun, reaktioseosta sekoitettiin 1 tunti ja se neutraloitiin huolellisesti kylläisellä vesipitoisella NH₄Cl-liuoksella. Vakiintuneen käytännön mukaisten Grignard-reaktioiden jatkokäsittelytoimenpiteiden jälkeen saatiin raakamateriaalia, joka erotettiin silikageelikolonissa, eluoiden petroliieetterin ja etyyliasetaatin seoksella. Sykloheksanoneja 2 saatiin öljymäisinä materiaaleina.

Yhdisteiden 2 saannot ja ^1H NMR-spektrien määrittystulokset on esitetty taulukossa 1.

Yhdisteiden 3 valmistamiseen käytettiin tällaisia tunnettuja sykloheksanoneja 2.

- 2-1 ($\text{R}^4 = \text{Me}$)* [saatavilla kaupallisesti],
 5 2-2 ($\text{R}^4 = \text{Et}$) [4],
 2-3 ($\text{R}^4 = \text{Pr}$) [5],
 2-4 ($\text{R}^3 = \text{R}^4 = \text{Me}$) [6],
 2-5 ($\text{R}^3 = \text{Me}$, $\text{R}^4 = \text{Et}$) [7],
 2-6 ($\text{R}^3 = \text{Me}$, $\text{R}^4 = \text{Pr}$) [8],
 10 2-7 ($\text{R}^1 = \text{R}^4 = \text{Me}$) [9],
 2-8 ($\text{R}^2 = \text{R}^3 = \text{R}^4 = \text{Me}$) [10],
 2-9 ($\text{R}^2 = \text{R}^3 = \text{Me}$, $\text{R}^4 = \text{Et}$) [11],
 2-13 ($\text{R}^1 = \text{R}^2 = \text{R}^3 = \text{R}^4 = \text{Me}$) [saatavilla kaupallisesti],
 2-14 ($\text{R}^1 = \text{R}^2 = \text{R}^3 = \text{Me}$, $\text{R}^4 = \text{Et}$) [10],
 15 2-15 ($\text{R}^1 = \text{R}^2 = \text{R}^3 = \text{Me}$, $\text{R}^4 = \text{Pr}$) [10].
 * $\text{R}^n = \text{H}$, mikäli tämä on jätetty pois.

Muita sykloheksanoniväli tuotteita 2 valmistetaan samalla tai samanlaisella tavalla. Sykloheksanoneja 2 käytettiin yhdisteiden 3 valmistamiseen:

Yleinen menettely alkyylisykloheksanoliin 3 valmistamiseksi.

- 20 Alkyylimagnesiumjodidin (3 - 4 ekvivalenttia) eetteriliuosta lisättiin pisaroittain seosta samalla jäähdyttäen eetteriin valmistettuun sykloheksanoni 2:n liuokseen. Seosta sekoitettiin 1 tunti ympäristön lämpötilassa ja reagenssi hävitettiin varovasti kylläisellä vesipitoisella ammoniumkloridilla. Vakiintuneen käytännön mukaisten Grignard-reaktioiden jatkokäsittelytoimenpiteiden jälkeen saatiin diastereomeeristen alkoholien 3 seos, joka erotettiin silikageelikolonissa eluoiden petroliieetterin ja etyyliasetaatin seoksella.
- 25

Yhdisteiden 3 saannot ja ^1H NMR-spektrien määrittystulokset on esitetty taulukossa 2.

Yhdisteiden 4 valmistamiseen käytettiin tällaisia tunnettuja sykloheksanoleja 3:

- 30 3-1 ($(\text{R}^3)(\text{R}^4) = \text{R}^5 = \text{Me}$)* [9], toisin sanoen R^3 tai R^4 ja R^5 ovat Me.
 3-4 ($\text{R}^3 = \text{R} = \text{Me}$, $\text{R}^5 = \text{Me}$) [12],
 3-5 ($\text{R}^3 = \text{R}^5 = \text{Me}$, $\text{R}^4 = \text{Et}$) [13],

- 3-7 ($R^1 = R^4 = R^5 = \text{Me}$) [14],
 3-8 ($R^1 = R^3 = R^4 = R^5 = \text{Me}$) [10],
 3-13 ($R^1 = R^2 = R^3 = R^4 = R^5 = \text{Me}$) [10],
 3-14 ($R^1 = R^2 = R^3 = R^4 = \text{Me}$, $R^5 = \text{Et}$) [15],
 5 * $R^n = \text{H}$, mikäli tämä on jätetty pois.

Muita sykloheksenoliviluotteita 3 valmistetaan samalla tai samantyyppisellä tavalla.

Yleinen menettely 1-alkyyli-1-atsidosykloheksaanien 4 valmistamiseksi.

- Alkoholi 3 yhdistettiin kloroformiin valmistettuun 1,7- 2 N typpivetyhappoliuokseen (10 - 13 ekvivalenttia) ja jäädytettiin jäähauteessa. Seokseen lisättiin pisaroittain kloroformiin valmistettua TiCl_4 -liuosta (1,2 ekvivalenttia) pitäen lämpötila samalla alle 5°C :n. Seosta sekoitettiin huoneenlämmössä 24 tuntia ja käsiteltiin alumiinioksidikolonissa eluoiden kloroformilla. Kun liuotin oli haihdutettu, saatiin diastereomeerisiä atsideja 4, jotka puhdistettiin pikakromatografialla silikageelissä eluoiden matalassa kiehumispisteessä kiehuvalle petroleetterijakeelle.
- 15 Yhdisteiden 4 saannot ja ^1H NMR-spektrien määrittelytulokset on esitetty taulukossa 3.

Muita 1-alkyyli-1-atsidosykloheksaaniviluotteita 4 valmistetaan samalla tai samantyyppisellä tavalla.

1-nitrometyyli-3,3,5,5-tetrametyylisykloheksanin (6) valmistus.

- 20 Liuosta, joka sisälsi 3,3,5,5-tetrametyylisykloheksanonia (2-13) (1,54 g, 10 mmol) ja etyleenidiamiinia (60 mg) nitrometaanissa (45 ml), palautusjäähdytettiin argon-atmosfäärissä 25 h. Nitrometaaniylimäärä poistettiin sitten vakuuissa ja jäännös puhdistettiin pikakromatografialla silikageelissä eluoiden heksaanin ja etyyliasetaatin seoksella (6 : 1). Saatiin 1,2 g (61 %) yhdistettä 6 öljymäisenä materiaalina.
- 25 ^1H NMR (CDCl_3 , TMS) δ 0,96 ja 1,03 (yhteensä 12 H, kumpikin s, sykloheksaani-3,5- CH_3); 1,34 (2 H, s, 4- CH_2); 1,82 (2 H, br s, 6- CH_2); 4,80 (2 H, s, CH_2NO_2) ja 5,64 ppm (1 H, br s, $\text{C}=\text{C}-\text{H}$).

Etyyli-3,3,5,5-tetrametyylisykloheksylideeniasetaatin (7) valmistus.

- 30 Liuokseen, joka sisälsi trietyylifosfonoasetaatia (49,32 g, 0,22 mol) kuivassa THF:ssä (180 ml) argonin alla, lisättiin pienin erin NaH :ta (8,8 g, 0,22 mol, mineraaliöljyyn valmistettu 60-prosenttinen suspensio) seosta samalla sekoittaen ja

sitä jäävedellä jäähdyttäen. Sekoitusta jatkettiin 1 h huoneenlämmössä, minkä jälkeen seokseen lisättiin 10 min kuluessa liuos, joka sisälsi 3,3,5,5-tetrametyyli-sykloheksanonia (2-13) (30,85 g, 0,2 mol) ja tuloksena olevaa seosta palautus-jäähdytettiin 22 h. Tämä yhdistettiin sitten jäihin (400 g), tuote uutettiin eetterillä
 5 (4 * 150 ml) ja liuos kuivattiin MgSO₄:n päällä. Vakuumissa suoritettun materiaalin väkevöinnin jälkeen jäännös tislattiin 145 °C:ssa (11 mm), mistä saatiin 36,8 g (86 %) yhdistettä 6 öljymäisenä materiaalina.

¹H NMR (CDCl₃, TMS) δ 0,96 ja 0,98 (yhteensä 12 H, kumpikin s, sykloheksaani-3,5-CH₃); 1,27 (3 H, t, CH₃-etyyli); 1,33 (2 H, m, sykloheksaani-4-CH₂); 1,95 ja
 10 2,65 (yhteensä 4 H, kumpikin s, sykloheksaani-2,6-CH₂); 4,14 (2 H, q, CH₂-etyyli) ja 5,69 ppm (1 H, s, =C-H).

Etyyli-3,3,5,5-tetrametyylisykloheksyyliasetaatin (8) valmistus

Etanoliin (100 ml) valmistettua etyyli-3,3,5,5-tetrametyylisykloheksyyliideeniase-
 taattia (7) (4,48 g, 20 mmol) vedytettiin 10-prosenttisella Pd/C:llä (0,22 g,
 15 5 paino-%) 10 atm:n paineessa 18 h. Kun materiaali oli suodatettu Celite™:n läpi ja haihdutettu, saatiin 4,28 g (95 %) yhdistettä 8 öljymäisenä materiaalina.

¹H NMR (CDCl₃, TMS) δ 0,89 ja 1,02 (yhteensä 12 H, kumpikin s, sykloheksaani-3,5-CH₃); 1,26 (3 H, t, J = 7 Hz, CH₃-etyyli); 0,6 - 1,55 (7 H, m, renkaan protonit);
 2,13 (2 H, m, 2-CH₂); ja 4,12 ppm (2 H, q, J = 7 Hz, CH₂-etyyli).

20 2-metyyli-(3,3,5,5-tetrametyylisykloheksyyli)propan-2-olin (9) valmistus.

Eetteriin (20 ml) valmistettu liuos, joka sisälsi etyyli-3,3,5,5-tetrametyylisyklo-
 heksyyliasetaatia (8) (2,26 g, 10 mmol), lisättiin 15 min kuluessa pisaroittain seosta
 samalla jäävedellä jäähdyttäen liuokseen, joka oli valmistettu eetteriin (20 ml) ja
 joka sisälsi 2 M metyyylimagnesiumjodidia. Seosta palautusjäähdytettiin 2 h,
 25 jäähdytettiin ja reaktio lopetettiin kylläisellä vesipitoisella NH₄Cl:llä. Vakiintuneita
 toimenpiteitä käyttäen suoritettun jatkopuhdistuksen jälkeen tuote puhdistettiin
 silikageelikolonissa eluoiden heksaanin ja etyyliasetaatin seoksella (20 : 1), mistä
 saatiin 1,7 g (80 %) yhdistettä 9 öljymäisenä materiaalina.

¹H NMR (CDCl₃, TMS) δ 0,86 ja 1,00 (yhteensä 12 H, kumpikin s, sykloheksaani-3,5-CH₃); 1,23 (6 H, s, α-CH₃); 1,36 (2 H, d, J = 5 Hz, -CH₂-); 0,6 - 2,04 ppm (8 H,
 30 m, renkaan protonit ja OH).

2-metyyli-(3,3,5,5-tetrametyylisykloheksyyli)propyyli-2-atsidin (10) valmistus.

Booritrifluoridieteraattia (0,77 g, 0,69 ml, 5,44 mmol) lisättiin pisaroittain seosta samalla sekoittaen liuokseen, joka sisälsi 2-metyyli-(3,3,5,5-tetrametyylisykloheksyyli)-propan-2-olia (9) (0,96 g, 4,53 mmol) ja trimetyylisilyyliatsidia (0,63 g, 0,72 ml, 5,44 mmol) bentseenissä (10 ml). Kun seosta oli sekoitettu 24 h huoneenlämmössä, se yhdistettiin veteen (20 ml). Orgaaninen faasi erotettiin ja pestiin kylläisellä vesipitoisella NaHCO₃:lla (10 ml) ja suolavedellä (10 ml). Liuos kuivattiin MgSO₄:n päällä, suodatettiin ja väkevöitiin. Raakatuote puhdistettiin silikageelikolonissa eluoiden heksaanilla, mistä saatiin 0,56 g (52 %) yhdistettä 10 öljymäisenä materiaalina. ¹H NMR (CDCl₃, TMS) δ: 0,87 ja 1,01 (yhteensä 12 H, kumpikin s, sykloheksaani-3,5-CH₃); 1,27 (6 H, s, α-CH₃); 1,36 (2 H, d, J = 5 Hz, -CH₂-); 0,6 - 1,85 ppm (7 H, m, renkaan protonit).

2-(3,3,5,5-tetrametyylisykloheksyyli)-etanolin (11) valmistus.

Liuos, joka sisälsi eetteriin (30 ml) valmistettua etyyli-3,3,5,5-tetrametyylisykloheksyyliasettaattia 8 (1,8 g, 8,0 mmol), lisättiin pisaroittain seosta samalla sekoittaen suspensioon, joka sisälsi litiumaluminiumhydriä (0,9 g, 24,0 mmol) eetterissä (30 ml) ja jota jäähdytettiin jäähauteessa. Reaktioseosta palautusjäähdytettiin 3 h, jäähdytettiin ja jäljellä oleva litiumaluminiumhydridi hävitettiin vedellä. Vesipitoinen kerros erotettiin ja uutettiin kahdesti eetterillä. Yhdistetyt eetterifaasit pestiin suolavedellä, kuivattiin MgSO₄:n päällä, suodatettiin ja haihdutettiin. Raakatuote puhdistettiin pikakromatografialla silikageelissä eluoiden heksaanin ja etyyliasettiin seoksella (4 : 1), mistä saatiin 1,2 g (79 %) yhdistettä 11 öljymäisenä materiaalina. ¹H NMR (CDCl₃, TMS) δ: 0,89 ja 1,00 (yhteensä 12 H, kumpikin s, sykloheksaani-3,5-CH₃); 1,44 (2 H, q, J = 7 Hz, 2-CH₂); 0,55 - 1,95 (8 H, m, renkaan protonit ja OH) ja 3,70 ppm (2 H, t, J = 7 Hz, CH₂O).

2-(3,3,5,5-tetrametyylisykloheksyyli)-etyylimetaanisulfonaatin (12) valmistus.

Liuos, joka sisälsi kuivaan bentseeniin (20 ml) valmistettua metaanisulfonyyli-kloridia (1,03 g, 0,7 ml, 9,0 mmol), lisättiin seosta samalla sekoittaen ja jäähauteessa jäähdyttäen liuokseen, joka sisälsi bentseeniin (40 ml) valmistettua 2-(3,3,5,5-tetrametyylisykloheksyyli)-etanolia (11) (1,1 g, 6,0 mmol) ja trietyyliamiinia (1,2 g, 1,7 ml, 12 mmol). Reaktioseosta sekoitettiin huoneenlämmössä 3 h, minkä jälkeen se suodatettiin lyhyen silikageelikolonin läpi eluoiden bentseenillä. Liuottimen haihduttamisen jälkeen saatiin 1,48 g. (94 %) yhdistettä 12 öljymäisenä materiaalina. ¹H NMR (CDCl₃, TMS) δ: 0,88 ja 0,98 (yhteensä 12 H, kumpikin s,

sykloheksaani-3,5-CH₃); 1,62 (2 H, q, J = 7 Hz, 2-CH₂); 0,65 - 2,0 (7 H, m, renkaan protonit) 3,0 (3 H, s, CH₃-SO₂) ja 4,29 ppm (2 H, t, J = 7 Hz, CH₂O).

2-(3,3,5,5-tetrametyylisykloheksyyli)-etyyliatsidin (13) valmistus.

5 Seosta, joka sisälsi natriumatsidia (2,27 g, 34,2 mmol), 2-(3,3,5,5-tetrametyyli-
sykloheksyyli)etyylimetaanisulfonaattia (12) (1,46 g, 5,57 mmol) ja dimetyyli-
sulfoksidia (20 ml), sekoitettiin huoneenlämmössä 48 h, laimennettiin vedellä
(50 ml) ja uutettiin eetterillä (3 * 30 ml). Orgaaninen faasi pestiin suolavedellä
(30 ml), kuivattiin MgSO₄:n päällä, suodatettiin ja haihdutettiin. Raakatuote puh-
distettiin pikakromatografialla silikageelissä eluoiden heksaanilla, mistä saatiin
10 0,93 g (80 %) yhdistettä (13) öljymäisenä materiaalina. ¹H NMR (CDCl₃, TMS) δ:
0,87 ja 0,99 (yhteensä 12 H, kumpikin s, sykloheksaani-3,5-CH₃); 1,47 (2 H, q, J =
7 Hz, 2-CH₂); 0,55 - 1,9 (7 H, m, renkaan protonit) ja 3,31 ppm (2 H, t, J = 7 Hz,
CH₂N₃).

N-formyyli-1,3,3,5,5-pentametyylisykloheksaaniamiinin (14-1) valmistus.

15 Liuokseen, joka sisälsi 1,3,3,5,5-pentametyylisykloheksanolia (3-13) (2,7 g,
15,6 mmol) ja trimetyylisilyylisyanidia (2,36 g, 23,8 mmol) etikkahapossa (2,5 ml)
ja jota pidettiin argonin alla, lisättiin seosta samalla voimakkaasti sekoittaen 98-
prosenttista rikkihappoa (4,66 g, 47,6 mmol) pitäen lämpötila -5 °C:n alapuolella.
Seosta sekoitettiin huoneenlämmössä 22 h, minkä jälkeen se yhdistettiin jäihin
20 (100 g), neutraloitiin 50-prosenttisellä NaOH-liuoksella siten, että pH-arvoksi saa-
tiin ~7, ja uutettiin eetterillä (3 * 30 ml). Yhdistetyt eetterifaasit pestiin suolavedellä
(50 ml) ja kuivattiin sitten MgSO₄:n päällä ja haihdutettiin. Kellertävää kiteistä
jäännöstä käsiteltiin pienellä määrällä asetonitriiliä ja se erotettiin suodattamalla,
mistä saatiin 2,5 g (80 %) yhdistettä 14-1 valkeina kiteinä, joiden sp. oli 104 -
25 106 °C. ¹H NMR (CDCl₃, TMS) δ: 0,91 ja 0,93 (yhteensä 6 H, kumpikin s, 3,5-
CH₃_{ekv}); 1,08 (2 H, m, 2,6-CH_{ekv}); 1,13 ja 1,15 (yhteensä 6 H, kumpikin s, 3,5-
CH₃_{aks}); 1,25 (2 H, m, 4-CH₂); 1,32 ja 1,38 (yhteensä 3 H, kumpikin s, 1-CH₃); 1,70
ja 2,12 (yhteensä 2 H, kumpikin d, 14,7 Hz, 2,6-CH_{aks}); 5,30 ja 5,60 (yhteensä 1 H,
kumpikin br s, NH); 8,05 ja 8,30 ppm (yhteensä 1 H, kumpikin d, 2,0 ja 12,7 Hz,
30 vastaavassa järjestyksessä, HCO).

N-asetyyli-1,3,3,5,5-pentametyylisykloheksaaniamiinin (14-2) valmistus.

Liuokseen, joka sisälsi asetonitriiliin (20 ml) valmistettua 1,3,3,5,5-pentametyyli-
sykloheksanolia (3-13) (3,0 g, 17,65 mmol), lisättiin pisaroittain seosta samalla
voimakkaasti sekoittaen savuavaa HNO₃:a (6 ml) pitäen lämpötila alle 45 °C:n.

Tuloksena olevaa seosta sekoitettiin 45 - 50 °C:ssa 6 h, minkä jälkeen se jäähdytettiin, yhdistettiin veteen (30 ml) ja neutraloitiin vesipitoisella NH₃:lla. Vesipitoinen faasi uutettiin eetterillä (3 * 30 ml). Yhdistetyt eetterifaasit pestiin suolavedellä (30 ml), minkä jälkeen seos kuivattiin MgSO₄:n päällä, suodatettiin ja
 5 haihdutettiin. Raakatuote kiteytettiin kylmästä asetonitrilistä, mistä saatiin 2,23 g (60 %) yhdistettä 14-2 valkeina kiteinä, joiden sp. oli 110 °C. ¹H NMR (CDCl₃, TMS) δ: 0,90 ja 1,12 (yhteensä 12 H, kumpikin s, 3,5-CH₃); 1,33 (3 H, s, 1-CH₃); 1,88 (3 H, s, CH₃C=O); 0,75 - 2,25 (6 H, m. renkaan protonit) ja 5,3 ppm (1 H, br s, NH).

10 **N-metoksikarbonyyli-N,1,3,3,5,5-heksametyylisykloheksaaniamiinin (15) valmistus.**

Metyylikloroformaattia (0,97 g, 0,8 ml, 10,3 mmol) lisättiin yhtenä eränä suspensioon, joka sisälsi THF:iin (30 ml) valmistettua N,1,3,3,5,5-heksametyylisykloheksaaniamiinihydrokloridia (5-20) (1,13g, 5,13 mmol) ja Na₂CO₃:a (1,63 g,
 15 15,4 mmol). Tuloksena olevaa seosta sekoitettiin huoneenlämmössä 6 h, minkä jälkeen se laimennettiin vedellä (50 ml) ja uutettiin eetterillä (3 * 30 ml). Yhdistetyt orgaaniset faasit pestiin 10-prosenttisella K₂SO₄:llä, suolavedellä, kuivattiin MgSO₄:n päällä, suodatettiin ja haihdutettiin. Raakatuote puhdistettiin pikakromatografisesti eluoiden heksaanin ja etyyliasetaatin seoksella (6 : 1), mistä saatiin 0,90 g
 20 (78 %) yhdistettä (15) öljymäisenä materiaalina. ¹H NMR (CDCl₃, TMS) δ: 0,93 ja 1,07 (yhteensä 12 H, kumpikin s, 3,5-CH₃); 1,23 (3 H, s, 1-CH₃); 1,0 - 1,4 (4 H, m, 4-CH₂ ja 2,6-CH_{ekv}); 2,56 (2 H, d, J = 14 Hz, 2,6-CH_{aks}); 2,87 (3 H, s, CH₃N) ja 3,64 ppm (3 H, s, CH₃O).

Etyyli-(3,3,5,5-tetrametyylisykloheksylideeni)syaaniasetaatin (16) valmistus.

25 Seosta, joka sisälsi bentseeniin (6,4 ml) valmistettua 3,3,5,5-tetrametyylisykloheksanonia (2-13) (2,64 g, 17 mmol), etyyli-syaaniasetaattia (1,93, 17 mmol), etikkahappoa (0,2 ml) ja ammoniumasetaattia (0,2 g), palautusjäähdytettiin Dean-Stark-laitteessa 10 h. Tähän lisättiin bentseeniä (30 ml) ja suolavettä (30 ml), orgaaninen kerros erotettiin, kuivattiin Na₂SO₄:n päällä, suodatettiin ja haihdutettiin.
 30 Raakatuote puhdistettiin pikakromatografisesti eluoiden heksaanilla, mistä saatiin 2,0 g (50 %) yhdistettä (16) öljymäisenä materiaalina. ¹H NMR (CDCl₃, TMS) δ: 1,01 (6 H, s, 3,5-CH_{3ekv}); 1,05 (6 H, s, 3,5-CH_{3aks}); 1,34 (3 H, t, J = 7 Hz, etyyli-CH₃); 1,42 (2 H, s, 4-CH₂); 2,46 ja 2,79 (yhteensä 4 H, kumpikin s, 2,6-CH₂); ja 4,29 ppm (2 H, q, J = 7 Hz, CH₂O).

Etyyli-(1,3,3,5,5-pentametyylisykloheksyyli)-syaaniasetaatin (17) valmistus.

Vedetöntä kupari(1)kloridia (0,8 g, 8 mmol) lisättiin seosta samalla jäähdyttäen alkyylimagnesiumjodidia (tämä oli valmistettu magnesiumista (0,46 g, 19,2 mmol) ja jodimetaanista (2,84 g, 20 mmol) sisältävään liuokseen, joka oli valmistettu
 5 eetteriin (12 ml). Seosta sekoitettiin reagoimattomassa atmosfäärissä 5 min ja siihen lisättiin pisaroittain eetteriin (10 ml) valmistettua liuosta, joka sisälsi etyyli-(3,3,5,5-tetrametyylisykloheksylideeni)syaaniasetaattia (16) (2 g, 8 mmol) pitäen lämpötila alle -15 °C:n. Kun ketonin lisäys oli suoritettu loppuun, reaktioseosta sekoitettiin 3 h ja se neutraloitiin huolellisesti kylläisellä vesipitoisella NH₄Cl-liuoksella. Va-
 10 kiintuneita toimenpiteitä käyttäen suoritettujen Grignard-reaktioiden jatkopuhdistuksen jälkeen saatiin raakamateriaalia, joka erotettiin silikageelikolonissa eluoiden petroleetterin ja etyyliasetaatin seoksella (20 : 1), mistä saatiin 1,0 g (47 %) yhdistettä 17 öljymäisenä materiaalina. ¹H NMR (CDCl₃, TMS) δ: 0,98 (9 H, s, 3,5-CH₃_{ekv} ja 1-CH₃); 1,06 (6 H, s, 3,5-CH₃_{aks}); 1,31 (3 H, t, J = 7 Hz, etyyli-CH₃); 1,2 -
 15 1,5 (6 H, m, renkaan protonit); 3,41 (1 H, s, α-CH) ja 4,25 ppm (2 H, q, J = 7 Hz, CH₂O).

1-syaanimetyyli-1,3,3,5,5-pentametyylisykloheksaanin (18) valmistus.

Seosta, joka sisälsi etyyli-(1,3,3,5,5-pentametyylisykloheksyyli)syaaniasetaattia (17) (1 g, 3,7 mmol), LiCl:a, (0,05 g) ja vettä (0,15 ml) DMSO:ssa (2,5 ml), kuumennettiin 150 - 160 °C:ssa 4 h. Liuos yhdistettiin veteen (70 ml) ja uutettiin eetterillä (4 * 20 ml). Eetteri pestiin suolavedellä (2 * 50 ml), kuivattiin Na₂SO₄:n päällä, suodatettiin ja haihdutettiin. Raakatuote puhdistettiin silikageelikolonissa eluoiden petroleetterin ja etyyliasetaatin seoksella (20 : 1), mistä saatiin 0,66 g (94 %) yhdistettä 18 öljymäisenä materiaalina. ¹H NMR (CDCl₃, TMS) δ: 0,98 (9 H, s, 3,5-CH₃_{ekv} ja 1-CH₃); 1,02 (6 H, s, 3,5-CH₃_{aks}); 1,21 (3 H, s, renkaan protonit); 1,31 (3 H, s, renkaan protonit) ja 2,31 ppm (2 H, s, CH₂CN). IR (laimentamaton) ν_{CN} = 2242 cm⁻¹.

Yleinen menettely alkyylisykloheksaaniamiinihydrokloridien 5-1 - 5-25 valmistamiseksi.

30 Liuos, joka sisälsi eetteriin valmistettuja yhdisteitä 4, 10 tai 13 - 15, 18, lisättiin pisaroittain seosta samalla sekoittaen eetteriin valmistettuun suspensioon, joka sisälsi litiumaluminiumhydridiä (4 ekvivalenttia) ja jota jäähdytettiin jäähauteella. Reaktioseosta sekoitettiin huoneenlämmössä yhdisteiden 4, 10, 13 kyseessä ollessa tai palautusjäähdytettiin yhdisteiden 14, 15, 18 kyseessä ollessa siihen asti, kunnes

lähtömateriaalin muuntuminen oli tapahtunut täydellisesti (TLC-kontrolli). Jäljellä oleva litiumaluminiumhydridi hävitettiin vedellä, vesipitoinen kerros erotettiin ja uutettiin kahdesti eetterillä. Yhdistetyt eetterifaasit pestiin suolavedellä, kuivattiin NaOH:n päällä, suodatettiin ja haihdutettiin. Saatua amiinia käsiteltiin HCl:llä mutta tätä ei luonnehdittu. Amiinihydrokloridi valmistettiin joko johtamalla HCl-kaasua heksaaniin valmistetun amiiniliuoksen läpi tai lisäämällä eetteriin valmistettua 1 N HCl-liuosta amiiniliuokseen. Kummassakin tapauksessa liuotin poistettiin HCl:n lisäyksen jälkeen, jäännöstä käsiteltiin heksaanilla tai asetonitriilillä, ja kiteinen tuote erotettiin suodattamalla, mistä saatiin yhdisteitä 5-1 - 5-25, joiden puhtausaste oli erinomainen.

Yhdisteiden 5-1 - 5-25 fysikaaliset ominaisuudet ja saannot on esitetty taulukossa 4.

Yhdisteiden 5-1 - 5-25 ^1H NMR-spektrien määritystulokset on esitetty taulukossa 5.

Muita 1-aminoalkyylysykloheksaaneja ja näiden hydroklorideja valmistetaan samalla tai samanlaisella tavalla. Hydrokloridit voidaan muuntaa vapaaksi emäkseksi tai joiksikin muiksi happoadditiosuoloiksi kohdassa "happoadditiosuolat" tarkasteltavalla tavalla.

3,3,5,5-tetrametyylisykloheksyyliaminihydrokloridin (5-26) valmistus.

Liuosta, joka sisälsi 1-nitrometyyli-3,3,5,5-tetrametyylisyklohekseniä (6) (1,1 g, 5,63 mmol) seoksessa, joka koostui etanolista (140 ml) ja kloroformista (2,8 ml), vedytettiin 10-prosenttisen Pd/C:n (280 mg) päällä 5 atm:n paineessa 20 h, suodatettiin ja haihdutettiin. Raakatuotetta käsiteltiin eetterillä, suodatettiin ja pestiin eetterillä, mistä saatiin 0,57 g (50 %) amiinia 5-26.

Yhdisteen 5-26 fysikaaliset ominaisuudet ja saanto on esitetty taulukossa 4.

Yhdisteen 5-26 ^1H NMR-spektrin määritystulokset on esitetty taulukossa 5.

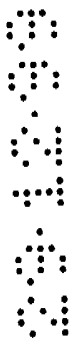
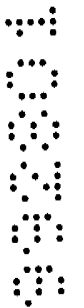
25 Amiinia 5-27 valmistettiin noudattaen tunnettua menettelytapaa [16].

Amiinia 5-28 [17] valmistettiin vastaavasta atsidista noudattaen yleistä menettelytapaa [18]. Kaikki fysikaaliset ominaisuudet olivat hyvin yhtäpitäviä kuvattujen määritystulosten suhteen [17].

30 Kaikkien valmistettujen yhdisteiden puhtaus tarkastettiin GC:llä (MN-OV-1, 25 m * 0,53 m, $d_f = 1,0 \mu\text{m}$, 50 - 270 °C (10 °C/min)).

Happoadditiosuolat

- Happoina, jotka soveltuvat happoadditiosuolujen muodostamiseen tavanomaisen menettelytavan mukaisesti, voidaan mineraalisarjasta mainita seuraavat hapot: suola-, hydrobromi-, metaanisulfoni-, isotioni-, rikki-, fosfori- ja sulfaamihapot, ja
- 5 orgaanisesta sarjasta: etikka, propioni-, maleiini-, fumaari-, viini-, sitruuna-, oksaali- ja bentsoehapot, joidenkin mainitsemiseksi. Edullisia happoja ovat suola-, sitruuna- ja maleiinihapot. Haluttaessa voidaan valmistaa muita farmaseuttisesti hyväksyttäviä happoadditiosuoloja ja yksi happoadditiosuola voidaan muuntaa toiseksi neutraloimalla yksi suola, esimerkiksi hydrokloridi, mistä saadaan tulokseksi
- 10 vapaa emäs, ja tekemällä tämä uudelleen happameksi toisella valitulla mineraalihapolla tai orgaanisella hapolla toisen farmaseuttisesti hyväksyttävän happoadditiosuolan valmistamiseksi tällä alalla tavanomaisten käytännön mukaisesti.





Taulukko 1. Sykloheksanonit 2

Yhdiste	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	Saanto (%)	¹ H NMR (CDCl ₃ , TMS) δ ppm
2-10	Me		Me	Pr	81,5	0,86 (3 H, t, 6 Hz); 0,98 (3 H, s); 1,01 (3 H, d, 5 Hz), 1,05 - 1,35 (4 H, m); 1,55 - 2,05 (4 H, m); 2,11 (2 H, s); 2,34 (1 H, m)
2-11	Me	Me		Et	54	0,88 (3 H, s); 0,90 (3 H, t, 7 Hz); 1,06 (3 H, s); 1,15 - 1,45 (2 H, m); 2,13 (2 H, s); 1,45 - 2,45 (5 H, m)
2-12	Me	Me	Et	Pr	74	0,87 (6 H, m); 1,15 (3 H, s); 1,15 - 1,45 (4 H, m); 2,13 (2 H, s); 1,45 - 2,45 (5 H, m)
2-16	Me	Me		Et	83,5	0,78 (6 H, t, 7 Hz) 1,04 (6 H, s); 1,37 (2 H, q, 7 Hz); 1,52 (2 H, s); 2,16 (4 H, s)
2-17	Me	Me	Pr	Pr	79	0,87 (6 H, m); 1,03 (6 H, s); 1,25 (8 H, m); 1,53 (2 H, s); 2,16 (4 H, s)

Taulukko 2. 1-alkyyliisykloheksanolit 3

Yhdiste.	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	Saanto (%)	¹ H NMR (CDCl ₃ , TMS) δ ppm
3-2a				Et	Me		0,84 (3 H, t, 7 Hz); 1,17 (3 H, s); 1,0 - 1,85 (12 H, m)
3-2b			Et		Me	93	0,87 (3 H, t, 7 Hz); 1,21 (3 H, s); 1,0 - 1,85 (12 H, m)
3-3a				Pr	Me		0,86 (3 H, t, 7 Hz); 1,18 (3 H, s); 1,0 - 1,9 (14 H, m)
3-3b			Pr		Me	93	0,86 (3 H, t, 7 Hz); 1,19 (3 H, s); 1,0 - 1,85 (14 H, m)
3-6a			Me	Pr	Me		0,83 (3 H, s); 0,86 (3 H, m); 1,19 (3 H, s); 1,0 - 1,85 (13 H, m)
3-6b			Pr	Me	Me	88	0,86 (3 H, t, 6,5 Hz); 1,04 (3 H, s); 1,17 (3 H, s); 0,95 - 1,95 (13 H, m)
3-9	Me		Et	Me	Me	94	0,80 (3 H, s); 0,81 (3 H, t, 7 Hz); 0,86 (3 H, d, 6,5 Hz); 1,17 (3 H, s); 0,9 - 2,0 (10 H, m)
3-10	Me		Pr	Me	Me	88	0,81 (6 H, m); 0,86 (3 H), d, 6,5 Hz); 1,17 (3 H, s); 0,9 - 2,0 (12 H, m)
3-11	Me	Me		Et	Me	84	0,87 (6 H, m); 1,08 (3 H, s); 1,18 (3 H, s); 0,95 - 1,95 (10 H, m)
3-12	Me	Me		Pr	Me	88	0,88 (6 H, m); 1,09 (3 H, s); 1,18 (3 H, s); 0,9 - 1,95 (12 H, m)
3-15	Me	Me	Me	Me	Pr	85	0,89 (9 H, m); 1,21 (6 H, s); 0,95 - 1,7 (11 H, m)
3-16	Me	Me	Me (Et)	Et (Me)	Me	89	0,81 (3 H, t, 7 Hz); 0,89, 1,17 ja 1,21 (yhteensä 12 H, kaikki s); 0,9 - 1,35 (5 H, m); 1,35 - 2,0 (4 H, m)
3-17	Me	Me	Me (Pr)	Pr (Me)	Me	88	0,84 (3 H, m); 0,88 ja 1,19 (yhteensä 12 H, kumpikin s); 0,9 - 1,35 (7 H, m); 1,35 - 2,0 (4 H, m)
3-18	Me	Me	Et	Et	Me	87	0,78 (6 H, t, 7 Hz); 0,89 (3 H, s); 1,19 (6 H, s); 0,95 - 1,3 (7 H, m); 1,3 - 2,05 (4 H, m)
3-19	Me	Me	Pr	Pr	Me	90	0,86 (6 H, t, 6,5); 0,88 (3 H, s); 1,18 (6 H, s); 0,9 - 1,3 (11 H, m); 1,3 - 2,05 (4 H, m)

Taulukko 3. 1-alkyyli-1-atsidosyklolohkeksaanit 4

Yhdiste	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	Saanto(%)	¹ H NMR (CDCl ₃ , TMS) δ ppm
4-1a				Me	Me	31	0,89 (3 H, d, 6,5 Hz); 1,31 (3 H, s); 0,95 - 2,0 (9 H, m)
4-1b		Me	Me		Me	6	0,92 (3 H, d, 6,5 Hz); 1,28 (3 H, s); 1,0 - 2,0 (9 H, m)
4-2a			Et	Et	Me	26	0,88 (3 H, t, 7 Hz); 1,29 (3 H, s); 0,95 - 2,0 (11 H, m)
4-2b		Et	Et		Me	4	0,88 (3 H, t, 6,5 Hz); 1,27 (3 H, s); 1,0 - 2,0 (11 H, m)
4-3a			Pr	Pr	Me	24	0,88 (3 H, t, 6,5 Hz); 1,29 (3 H, s); 1,0 - 2,0 (13 H, m)
4-3b			Pr		Me	11	0,88 (3 H, t, 6,5 Hz); 1,27 (3 H, s); 1,0 - 2,0 (13 H, m)
4-4			Me	Me	Me	65	0,90 (3 H, s); 1,09 (3 H, s); 1,27 (3 H, s); 1,0 - 1,95 (8 H, m)
4-5			Me (Et)	Et (Met)	Me	60	0,82 ja 1,04 (yhteensä 3 H, s); 0,82 (3 H, t, 7 Hz); 1,28 ja 1,29 (yhteensä 3 H, s); 0,9 - 2,0 (10 H, m)
4-6			Me (Pr)	Pr (Me)	Me	66	0,85 ja 1,07 (yhteensä 3 H, s); 0,87 ja 0,90 (yhteensä 3 H, t, 6,5 Hz); 1,29 (3 H, s); 1,0 - 1,95 (12 H, m)
4-7	Me (H)	H (Me)	Me (Me)	Me (H)	Me	31	0,87 (6 H, d, 6 Hz); 1,27 ja 1,29 (yhteensä 3 H, s); 0,95 - 2,15 (8 H, m)
4-8a	Me		Me	Me	Me	42	0,86 (3 H, d, 6 Hz); 0,89 (3 H, s); 1,09 (3 H, s); 1,27 (3 H, s); 0,95 - 1,9 (7 H, m)
4-8b	Me	Me	Me	Me	Me	12	0,92 (3 H, d, 6 Hz); 0,94 (3 H, s); 0,97 (3 H, s); 1,36 (3 H, s); 0,95 - 2,0 (7 H, m)
4-9a	Me		Et	Me	Me	47	0,81 (6 H, s, ja m); 0,86 (3 H, d, 6 Hz); 1,27 (3 H, s); 0,95 - 1,95 (9 H, m)
4-9b		Me	Me	Et	Me	12	0,81 (3 H, t, 7 Hz); 0,87 (3 H, s); 0,91 (3 H, d, 6 Hz); 1,34 (3 H, s); 0,95 (9 H, m)
4-10a	Me		Pr	Me	Me	44	0,81 (3 H, s); 0,84 (3 H, d, 6 Hz); 0,87 (3 H, m); 1,27 (3 H, s); 1,0 - 2,0 (11 H, m)
4-10b		Me	Me	Pr	Me	9	0,88 (6 H, s, ja m); 0,91 (3 H, d, 6 Hz); 1,34 (3 H, s); 1,0 - 1,95 (11 H, m)
4-11a	Me	Me	Me	Et	Me	45	0,91 (3 H, t, 7 Hz); 0,92 (3 H, s); 1,12 (3 H, s); 1,31 (3 H, s); 1,0 - 1,9 (9 H, m)
4-11b	Me	Me	Et		Me	12	0,92 (3 H, t, 7 Hz); 0,97 ja 0,99 (yhteensä 6 H, s); 1,37 (3 H, s); 1,0 - 1,9 (9 H, m)
4-12a	Me	Me	Me	Pr	Me	54	0,90 (6 H, s, ja m); 1,10 (3 H, s); 1,28 (3 H, s); 0,95 - 1,9 (11 H, m)
4-12b	Me	Me	Pr		Me	7	0,89 (3 H, t, 7 Hz); 0,95 (3 H, s); 0,98 (3 H, s); 1,37 (3 H, s); 1,0 - 1,9 (11 H, m)
4-13	Me	Me	Me	Me	Me	67	0,89 (6 H, s); 1,18 (6 H, s); 1,29 (3 H, s); 0,95 - 1,9 (6 H, m)
4-14	Me	Me	Me	Me	Et	39	0,89 (6 H, s); 0,96 (3 H, t, 7 Hz); 1,19 (6 H, s); 1,0 - 1,9 (8 H, m)
4-15	Me	Me	Me	Me	Pr	65	0,89 (6 H, s); 0,93 (3 H, m); 1,18 (6 H, s); 1,0 - 1,8 (10 H, m)
4-16	Me	Me	Me (Et)	Et (Me)	Me	77	0,82 (3 H, m); 0,89, 1,14 ja 1,18 (yhteensä 9 H, s); 1,26 ja 1,29 (yhteensä 3 H, s); 0,95 - 1,9 (8 H, m)
4-17	Me	Me	Me (Pr)	Pr (Me)	Me	71	0,86; 0,88 (yhteensä 3 H, t, 6,5 Hz); 0,90, 1,17; 1,19 (yhteensä 9 H, s); 1,28; 1,32 (yhteensä 3 H); 0,95 - 1,9 (10 H, m)
4-18	Me	Me	Et	Et	Me	66	0,78 (6 H, t, 7 Hz); 0,90 (3 H, s); 1,18 (3 H, s); 1,31 (3 H, s); 0,95 - 1,95 (10 H, m)
4-19	Me	Me	Pr	Pr	Me	61	0,89 (9 H, s, ja m); 1,17 (3 H, s); 1,27 (3 H, s); 0,95 - 1,95 (14 H, m)

Taulukko 4 Amino-sykloheksaanijohdannaiset 5

Mrz 2/	Yhdis- te	Kaava	Mp.	Alkuaineanalyysi						sp. (°C)	Saanto (%)
				Laskennallinen tulos (%)			Havaittu tulos (%)				
				C	H	N	C	H	N		
625	5-1a	C ₈ H ₁₇ N*HCl	163,72	58,7	10,5	8,6	58,7	10,5	8,6	> 250	63
631	5-1b	C ₈ H ₁₇ N*HCl	163,72	58,7	10,5	8,6	58,7	10,5	8,6	200 - 202	48
629	5-2a	C ₉ H ₁₉ N*HCl	177,75	60,8	10,8	7,9	60,8	10,8	7,9	> 250	66
630	5-2b	C ₉ H ₁₉ N*HCl	177,75	60,8	10,8	7,9	60,8	10,8	7,9	179 - 181	43
627	5-3a	C ₁₀ H ₂₁ N*HCl	191,78	62,6	11,1	7,3	62,6	11,1	7,3	> 250	80
628	5-3b	C ₁₀ H ₂₁ N*HCl	191,78	62,6	11,1	7,3	62,6	11,1	7,3	181 - 182	81
621	5-4	C ₉ H ₁₉ N*HCl	177,75	60,8	10,8	7,9	60,8	10,8	7,9	230 - 231	73
620	5-5	C ₁₀ H ₂₁ N*HCl	191,78	62,6	11,1	7,3	62,6	11,1	7,3	168 - 170	71
617	5-6	C ₁₁ H ₂₃ N*HCl	205,81	64,2	11,3	6,8	64,2	11,3	6,8	106 - 108	68
616	5-7	C ₉ H ₁₉ N*HCl	177,75	60,8	10,8	7,9	60,8	10,8	7,9	280 - 282	50
607	5-8a	C ₁₀ H ₂₁ N*HCl	191,78	62,6	11,1	7,3	62,6	11,1	7,3	>240	74
608	5-8b	C ₁₀ H ₂₁ N*HCl	191,78	62,6	11,1	7,3	62,6	11,1	7,3	>240	57
622	5-9a	C ₁₁ H ₂₃ N*HCl	205,81	64,2	11,3	6,8	64,2	11,3	6,8	250 - 253	68
624	5-9b	C ₁₁ H ₂₃ N*HCl	205,81	64,2	11,3	6,8	64,2	11,3	6,8	228 - 231	60
618	5-10a	C ₁₂ H ₂₅ N*HCl	219,84	65,6	11,9	6,4	65,6	11,5	6,4	167 - 168	57
619	5-10b	C ₁₂ H ₂₅ N*HCl	219,84	65,6	11,9	6,4	65,6	11,5	6,4	237 - 238	36
633	5-11a	C ₁₁ H ₂₃ N*HCl	205,81	64,2	11,3	6,8	64,2	11,3	6,8	255 - 257	69
632	5-11b	C ₁₁ H ₂₃ N*HCl	205,81	64,2	11,3	6,8	64,2	11,3	6,8	216 - 218	44
635	5-12a	C ₁₂ H ₂₅ N*HCl	219,84	65,6	11,9	6,4	65,6	11,5	6,4	218 - 221	83
634	5-12b	C ₁₂ H ₂₅ N*HCl	219,84	65,6	11,9	6,4	65,6	11,5	6,4	200 - 203	44
579	5-13	C ₁₁ H ₂₃ N*HCl	205,81	64,2	11,3	6,8	64,2	11,3	6,8	235 - 237	82
600	5-14	C ₁₂ H ₂₅ N*HCl*H ₂ O	237,86	60,6	10,6	5,9	60,6	10,6	5,9	215 - 218	74
601	5-15	C ₁₃ H ₂₇ N*HCl	233,87	66,8	11,7	6,0	66,8	11,7	6,0	>280	88
615	5-16	C ₁₂ H ₂₅ N*HCl	219,84	65,6	11,9	6,4	65,6	11,5	6,4	162 - 163	65
614	5-17	C ₁₃ H ₂₇ N*HCl*0,5 H ₂ O	242,84	64,3	12,0	5,8	63,8	12,0	5,6	106 - 107	54
623	5-18	C ₁₃ H ₂₇ N*HCl*H ₂ O	251,89	62,0	10,8	5,6	62,0	10,8	5,6	99 - 102	78
626	5-19	C ₁₅ H ₃₁ N*HCl	261,93	68,8	12,0	5,3	68,8	12,0	5,3	167 - 169	72
640	5-20	C ₁₂ H ₂₅ N*HCl	219,84	65,6	11,9	6,4	65,6	11,7	6,3	249 - 251	86
639	5-21	C ₁₃ H ₂₇ N*HCl	233,82	66,8	12,1	6,0	66,6	12,3	5,9	257 - 259	82
642	5-22	C ₁₃ H ₂₇ N*HCl*H ₂ O	251,82	62,0	12,0	5,6	62,0	12,0	5,5	>210	98
645	5-23	C ₁₄ H ₂₉ N*HCl	247,85	67,8	12,2	5,7	67,6	12,3	5,6	205 - 207	89
644	5-24	C ₁₂ H ₂₅ N*HCl	219,84	65,6	11,9	6,4	65,4	11,9	6,2	>250	83
662	5-25	C ₁₃ H ₂₇ N*HCl*0,5 H ₂ O	242,84	64,3	12,0	5,8	64,9	11,9	5,7	>250	64
580	5-26	C ₁₁ H ₂₃ N*HCl	205,81	64,2	11,3	6,8	64,1	11,4	6,9	>230	50
557	5-27	C ₁₀ H ₂₁ N*HCl	191,75	62,6	11,6	7,3	62,3	11,6	7,2	>250 (haj.)	70
641	5-28	C ₇ H ₁₅ N*HCl	149,7	56,2	10,8	9,4	55,9	11,0	9,2	283 - 285	69

Taulukko 5. Aminosykoheksaanijohdannaisten 5 spektrien määrittystulokset

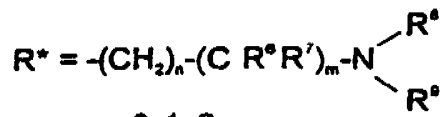
Yhdiste.	¹ H NMR (CDCl ₃ , TMS) δ ppm
5-1a	0,89 (3 H, d, 6 Hz); 0,9 - 1,4 (3 H, m); 1,44 (3 H, s); 1,5 - 2,3 (6 H, m); 8,3 (3 H, br s)
5-1b	0,90 (3 H, d, 5 Hz); 1,46 (3 H, s) 1,0 - 2,3 (9 H, m); 8,3 (3 H, br s)
5-2a	0,87 (3 H, t, 7 Hz); 1,45 (3 H, s); 1,0 - 2,3 (11 H, m); 8,35 (3 H, br s)
5-2b	0,87 (3 H, t, 7 Hz); 1,46 (3 H, s); 1,0 - 2,2 (11 H, m); 8,3 (3 H, br s)
5-3a	0,86 (3 H, t, 6,5 Hz); 0,95 - 1,4 (7 H, m); 1,45 (3 H, s); 1,5 - 2,2 (6 H, m); 8,3 (3 H, br s)
5-3b	0,85 (3 H, t, 7 Hz); 1,47 (3 H, s); 0,95 - 2,2 (13 H, m); 8,3 (3 H, br s)
5-4	0,96 (3 H, s); 1,05 (3 H, s); 1,50 (3 H, s); 1,1 - 1,95 (8 H, m); 8,25 (3 H, br s)
5-5	0,82 (3 H, t, 7 Hz); 0,90 ja 1,04 (yhteensä 3 H, kumpikin s); 1,48 ja 1,50 (yhteensä 3 H, kumpikin s); 1,1 - 2,0 (10 H, m); 8,25 (3 H, br s)
5-6	0,88 (3 H, m); 0,94 ja 1,07 (yhteensä 3 H, kumpikin s); 1,49 ja 1,52 (yhteensä 3 H, kumpikin s); 1,1 - 2,0 (12 H, m); 8,25 (3 H, br s)
5-7	0,90 (6 H, d, 6 Hz); 1,44 ja 1,50 (yhteensä 3 H, kumpikin s); 0,95 - 2,4 (8 H, m); 8,25 (3 H, br s)
5-8a	0,90 ja 0,91 (yhteensä 6 H, d, s); 1,23 (3 H, s); 1,44 (3 H, s); 0,95 - 2,3 (7 H, m); 8,2 (3 H, br s)
5-8b	0,92, 0,96 ja 0,98 (yhteensä 9 H, d, s, s); 1,56 (3 H, s); 1,04 - 2,4 (7 H, m); 8,25 (3 H, br s)
5-9a	0,83 (s) ja 0,87 (m, yhteensä 9 H); 1,47 (3 H, s); 1,0 - 2,2 (9 H, m); 8,15 (3 H, br s)
5-9b	0,7 - 1,0 (m) ja 0,89 (s, yhteensä 9 H); 1,55 (3 H, s); 1,05 - 2,2 (9 H, m); (3 H, br s)
5-10a	0,7 - 0,95 (m) ja 0,86 (s, yhteensä 9 H); 1,51 (3 H, s); 0,95 - 2,3 (11 H, m); 8,2 (3 H, br s)



Taulukko 5 (jatkoa)

5-10b	0,7 - 1,0 (m) ja 0,90 (s, yhteensä 9 H); 1,54 (3 H, s); 1,05 - 2,1 (11 H, m); 8,2 (3 H, br s)
5-11a	0,8 - 1,0 (m) ja 0,91 (s, yhteensä 6); 1,22 (3 H, s), 1,44 (3 H, s); 1,0 - 2,3 (9 H, m); 8,2 (3 H, br s)
5-11b	0,88 (m) ja 0,96 (s, yhteensä 9 H); 1,50 (3 H, s); 1,0 - 2,15 (9 H, m); 8,2 (3 H, br s)
5-12a	0,91 (6 H, m); 1,22 (3 H, s); 1,45 (3 H, s); 1,0 - 2,3 (11 H, m); 8,2 (3 H, br s)
5-12b	0,89 (m); 0,97 (s, yhteensä 9 H); 1,54 (3 H, s); 1,0 - 2,2 (11 H, m); 8,2 (3 H, br s)
5-13	1,02 ja 1,07 (yhteensä 12 H, s); 1,26 (2 H, m); 1,62 (3 H, s); 1,71 (4 H, m)
5-14	1,03 ja 1,07 (yhteensä 12 H, s); 1,09 (3 H, t, 7 Hz); 1,29 (2 H, s); 1,59 ja 1,81 (yhteensä 4 H, d, 14 Hz); 1,96 (2 H, q, 7 Hz); 8,15 3 H, br s)
5-15	0,93 (3 H, t, 7 Hz); 1,01 ja 1,04 (yhteensä 12 H, s); 1,29 (2 H, s); 1,35 - 2,0 (4 H, m); 1,70 (4 H, m); 8,2 (3 H, br s)
5-16	0,83 (3 H, m); 1,00, 1,02 ja 1,07 (yhteensä 9 H, s); 1,2 - 1,5 (4 H, m); 1,59 ja 1,63 (yhteensä 3 H, kumpikin s); 1,70 (4 H, m); 8,25 (3 H, br s)
5-17	0,87 (3 H, m); 1,0 - 1,1 (9 H, m); 1,1 - 1,4 (6 H, m); 1,60 ja 1,64 (yhteensä 3 H, kumpikin s); 1,70 (4 H, m); 8,25 (3 H, br s)
5-18	0,78 (6 H, t, 7 Hz); 1,04 (6 H, s); 1,27 (2 H, m); 1,40 (4 H, m); 1,59 (3 H, s); 1,6 - 1,8 (4 H, m); 8,25 (3 H, br s)
5-19	0,87 (6 H, m); 1,04 (6 H, s); 1,1 - 1,5 (10 H, m); 1,60 (3 H, s); 1,5 - 1,95 (4 H, m); 8,2 (3 H, br s)
5-20	1,00 ja 1,11 (yhteensä 12 H, s); 1,29 (2 H, m); 1,57 (3 H, s); 1,72 (4 H, dd, 14 Hz); 2,56 (3 H, t, 6 Hz); 9,2 ppm (2 H, br s)
5-21	0,98 ja 1,11 (yhteensä 12 H, s); 1,29 (2 H, m); 1,58 (3 H, t, 7 Hz); 1,61 (3 H, s); 1,82 (4 H, m); 3,0 (2 H, m); 9,1 ppm (2 H, br s)
5-22	1,03 ja 1,12 (yhteensä 12 H, s); 1,32 (2 H, m); 1,45 (3 H, s); 1,64 ja 1,97 (yhteensä 4 H, d, 14 Hz); 2,69 (6 H, d, 5 Hz)
5-23	0,85 (6 H, s); 1,02 (6 H, s); 0,6 - 1,95 (7 H, m); 1,46 (6 H, s); 1,60 (2 H, d, 5 Hz); 8,35 (3 H, br s)
5-24	0,87 (6 H, s); 0,98 (6 H, s); 0,6 - 1,85 (9 H, m); 3,02 (2 H, m); 8,30 (3 H, br s)
5-25	0,96 (6 H, s); 1,02 (6 H, s); 1,07 (3 H, s); 1,18 (6 H, s); 1,73 (2 H, m); 3,03 (2 H, m); 8,28 (3 H, br s)
5-26	0,97 (12 H, br s); 1,0 - 2,2 (7 H, m); 2,80 (2 H, m); 8,35 ppm (3 H, br s)
5-27	0,97 (6 H, s); 1,04 (6 H, s); 1,12 (1 H, d, 13,7 Hz); 1,2 - 1,4 (5 H, m); 1,92 (2 H, d, 12,3 Hz); 3,47 (1 H, m); 8,30 (3 H, br s)
5-28	1,47 (3 H, s) 1,2 - 2,2 (10 H, m); 8,3 (3 H, br s)

Taulukko 6 Amino- ja aminoalkyyliisykloheksaanien perusrakenne



$$n + m = 0, 1, 2$$

R^1 - R° = alempialkyyli

Mrz 2/	Yhdiste	R^1	R^2	R^3	R^4	R^5	R^*
625	5-1a	H	H	H	Me	Me	NH ₂
631	5-1b	H	H	Me	H	Me	NH ₂
629	5-2a	H	H	H	Et	Me	NH ₂
630	5-2b	H	H	Et	H	Me	NH ₂
627	5-3a	H	H	H	Pr	Me	NH ₂
628	5-3b	H	H	Pr	H	Me	NH ₂
621	5-4	H	H	Me	Me	Me	NH ₂
620	5-5	H	H	Me (Et)	Et (Me)	Me	NH ₂
617	5-6	H	H	Me (Pr)	Pr (Me)	Me	NH ₂
616	5-7	Me (H)	H (Me)	H (Me)	Me (H)	Me	NH ₂
643	5-8a	Me	H	Me	Me	Me	NH ₂
608	5-8b	H	Me	Me	Me	Me	NH ₂
622	5-9a	Me	H	Et	Me	Me	NH ₂
624	5-9b	H	Me	Me	Et	Me	NH ₂
618	5-10a	Me	H	Pr	Me	Me	NH ₂
619	5-10b	H	Me	Me	Pr	Me	NH ₂
633	5-11a	Me	Me	H	Et	Me	NH ₂
632	1-11b	Me	Me	Et	H	Me	NH ₂
635	5-12a	Me	Me	H	Pr	Me	NH ₂
634	5-12b	Me	Me	Pr	H	Me	NH ₂
579	5-13	Me	Me	Me	Me	Me	NH ₂
600	5-14	Me	Me	Me	Me	Et	NH ₂
601	5-15	Me	Me	Me	Me	Pr	NH ₂
615	5-16	Me	Me	Me (Et)	Et (Me)	Me	NH ₂
614	5-17	Me	Me	Me (Pr)	Pr (Me)	Me	NH ₂
623	5-18	Me	Me	Et	Et	Me	NH ₂
626	5-19	Me	Me	Pr	Pr	Me	NH ₂
640	5-20	Me	Me	Me	Me	Me	NHMe
639	5-21	Me	Me	Me	Me	Me	NHEt
642	5-22	Me	Me	Me	Me	Me	N(Me) ₂
645	5-23	Me	Me	Me	Me	H	CH ₂ CMe ₂ NH ₂
644	5-24	Me	Me	Me	Me	H	CH ₂ CH ₂ NH ₂
662	5-25	Me	Me	Me	Me	Me	CH ₂ CH ₂ NH ₂
580	5-26	Me	Me	Me	Me	H	CH ₂ NH ₂
557	5-27	Me	Me	Me	Me	H	NH ₂
641	5-28	H	H	H	H	Me	NH ₂

Farmaseuttiset koostumukset

Tämän keksinnön mukaiset aktiiviset ainesosat voidaan yhdessä yhden tai useamman tavanomaisen lisäaineen, kantaja-aineen tai laimentimen kanssa saattaa farmaseuttisten koostumusten ja näiden kerta-annosten muotoon ja niitä voidaan tässä muodossa käyttää kiinteissä muodoissa, kuten päällystettyinä tai päällystämättöminä tabletteina tai täytettyinä kapsuleina, tai nesteinä, kuten liuoksina, suspensioina, emulsioina, eliksiireinä tai kyseisillä nesteillä täytettyinä kapsuleina, ja jotka kaikki on tarkoitettu oraaliseen käyttöön; peräpuikkojen tai peräsuolen kautta tapahtuvaan annosteluun sopivien kapsuleiden muodossa tai parenteraaliseen käyttöön (mukaan lukien suonensisäiseen tai ihonalaiseen käyttöön) tarkoitettujen steriilien injektiooliuosten muodossa. Tällaiset farmaseuttiset koostumukset ja näiden kerta-annosmuodot voivat käsittää tavanomaisia tai uusia aineosia tavanomaisissa tai erityisissä määräsuhteissa yhdistettynä tai ilman yhdistämistä muihin aktiivisiin yhdisteisiin tai perusyksikköihin ja tällaiset kerta-annosmuodot voivat sisältää aktiivista ainesosaa minkä tahansa sopivan vaikuttavan määrän, joka on yhteensopiva niiden päivittäisten annostusrajojen suhteen, joita on tarkoitus käyttää. Tämän mukaisesti sopivia edustavia kerta-annosmuotoja ovat tabletit, jotka sisältävät kahdestakymmenestä (20) sataan (100) milligrammaa aktiivista ainesosaa tai laajemmissa rajoissa ilmoitettuna kymmenestä (10) kahteensataanviiteen-

20 kymmeneen (250) milligrammaa tablettia kohti.

Hoitomenetelmä

Tämän keksinnön mukaisia aktiivisia perusyksiköitä voidaan korkean aktiivisuustasonsa ja pienen toksisuutensa vuoksi, mitkä seikat tuottavat yhdessä erittäin suotuisan terapeuttisen indeksin, antaa näitä tarvitsevalle potilaalle, esimerkiksi eläimen (mukaan lukien ihmisen) ruumiiseen, näihin reagoivan hoidon aiheen tai sairaustilan tai toisaalla tässä patenttihakemusjulkaisussa kuvaavana esimerkkinä esitetyn hoidon aiheen tai sairaustilan hoitamiseksi, lievittämiseksi tai parantamiseksi, helpottamiseksi tai eliminoimiseksi käyttäen näitä edullisesti vaikuttavana määränä rinnan, samanaikaisesti tai yhdessä yhden tai useamman farmaseuttisesti hyväksyttävän lisäaineen, kantaja-aineen tai laimentimen kanssa, erityisesti ja edullisesti näiden farmaseuttisen koostumuksen muodossa katsomatta siihen, onko annostelutie oraalinen, rektaalinen vai parenteraalinen (mukaan lukien annostelu suonensisäisesti ja ihonalaisesti) tai joissakin tapauksissa jopa paikallinen. Sopivia annostusrajoja ovat 1 - 1000 milligrammaa päivässä, edullisesti 10 - 500 milligrammaa päivässä ja erityisesti 50 - 500 milligrammaa päivässä, mikä on tavanomaiseen tapaan riippuvainen täsmällisestä annostelutavasta, käytettävästä

annostelumuodosta, siitä hoidon syystä, johon annostelu kohdistuu, kyseessä olevasta potilaasta ja kyseessä olevan potilaan ruumiinpainosta ja hoitavan lääkärin tai eläinlääkärin mieltymyksestä ja kokemuksesta.

Esimerkkejä edustavista farmaseuttisista koostumuksista

5 Reaktiotuotteista voidaan yleisesti käytettyjen liuottimien, apuaineiden ja kantaja-
aineiden avulla muokata valmistusprosessissa tabletteja, päällystettyjä tabletteja,
kapseleita, kastoliuoksia, peräpuikkoja, injektio- ja infuusiovalmisteita ja muita
näitä vastaavia lääkemuoja ja niitä voidaan käyttää terapeuttisesti oraalista,
rektaalista, parenteraalista ja muita annosteluteitä käyttäen. Seuraavaksi esitetään
10 edullisia farmaseuttisia koostumuksia.

(a) Oraaliseen annosteluun soveltuvia tabletteja, jotka sisältävät aktiivista ainesosaa,
voidaan valmistaa tavanomaisin tabletointimenetelmin.

(b) Peräpuikkojen kyseessä ollessa voidaan käyttää mitä tahansa tavallista perä-
puikkojen perusainetta, kuten polyetyleeniglykolia, joka on normaalissa huoneen-
15 lämmössä kiinteä mutta joka sulaa ruumiin lämpötilassa tai tämän läheisyydessä,
aktiivisen ainesosan lisäämiseksi tähän tavanomaista menettelyä käyttäen.

(c) Parenteraalisten (mukaan luettuna suonensisäisesti ja ihonalaisesti käytettävien)
steriilien liuosten kyseessä ollessa aktiivista ainesosaa käytetään yhdessä tavallisina
määrinä käytettävien tavanomaisten ainesosien, kuten esimerkiksi natriumkloridin
20 ja määrätilavuuden säätämiseen tarkoitetun kaksi kertaa tislatun veden, kanssa
noudattaen tavanomaista menettelytapaa, kuten suodattamista, aseptista täyttöä
ampulleihin tai suonensisäiseen tiputukseen tarkoitettuihin pulloihin ja auto-
klavointia steriilisuuden aikaansaamiseksi.

Muut sopivat farmaseuttiset koostumukset ovat alan ammattikokemuksen perus-
25 teella suoranaisesti ilmeisiä.

Seuraavat esimerkit esitetään tälläkin kertaa ainoastaan kuvaamistarkoituksessa eikä
niiden ole katsottava olevan keksintöä rajoittavia.

Esimerkki 1

Tablettiformulaatio

30 Sopiva formulaatio sellaisen tabletin aikaansaamiseksi, joka sisältää 10 milli-
grammaa aktiivista ainesosaa, on seuraava:

28

	mg
Aktiivinen ainesosa	10
Laktoosi	63
Mikrokiteinen selluloosa	21
5 Talkki	4
Magnesiumstearaatti	1
Kolloidinen piidioksidi	1

Esimerkki 2**Tablettiformulaatio**

- 10 Toinen sopiva formulaatio sellaisen tabletin aikaansaamiseksi, joka sisältää 100 mg aktiivista ainesosaa, on seuraava:

	mg
Aktiivinen ainesosa	100
Perunatärkkelys	20
15 Polyvinyylipyrrolidoni	10
Kalvopäällystetty ja värjätty	
Kalvopäällystysmateriaalin koostumus on:	
Laktoosi	100
Mikrokiteinen selluloosa	80
20 Gelatiini	10
Silloitettu polyvinyylipyrrolidoni	10
Talkki	10
Magnesiumstearaatti	2
Kolloidinen piidioksidi	3
25 Väripigmentit	5

Esimerkki 3**Kapseliformulaatio**

- 30 Sopiva formulaatio sellaisen kapselin aikaansaamiseksi, joka sisältää 50 milligrammaa aktiivista ainesosaa, on seuraava:

	mg
Aktiivinen ainesosa	50
Maissitärkkelys	20
Kalsiumdivetyfosfaatti	50
35 Talkki	2
Kolloidinen piidioksidi	2
Täytettynä gelatiinikapseliin	

Esimerkki 4**Injektioliuos**

Sopiva formulaatio sellaisen injektioliuoksen aikaansaamiseksi, joka sisältää yhden prosentin aktiivista ainesosaa, on seuraava:

5	Aktiivinen ainesosa	mg	12
	Natriumkloridi	mg	8
	Steriili vesi täydennykseksi	ml	1

Esimerkki 5**Nestemäinen oraallinen formulaatio**

- 10 Sopiva formulaatio 1 litran erälle nestemäistä seosta, joka sisältää 2 milligrammaa aktiivista ainesosaa yhdessä millilitrassa seosta, on seuraava:

		g
	Aktiivinen ainesosa	2
	Sakkarooosi	250
15	Glukoosi	300
	Sorbitoli	150
	Appelsiiniaromi	10
	Sunset yellow	
	Puhdistettua vettä, kokonaistilavuuden säätämiseksi 1000 ml:ksi	

- 20 **Esimerkki 6**

Nestemäinen oraallinen formulaatio

Toinen sopiva formulaatio 1 litran erälle nestemäistä seosta, joka sisältää 20 milligrammaa aktiivista ainesosaa yhdessä millilitrassa seosta, on seuraava:

		g
25	Aktiivinen ainesosa	20
	Tragantti	7
	Glyseroli	50
	Sakkarooosi	400
	Metyyliparabeeni	0,5
30	Propyyliiparabeeni	0,05
	Mustaviinimarja-aromi	10
	Liukoinen punainen väriaine	0,02
	Puhdistettua vettä kokonaistilavuuden säätämiseksi 1000 ml:ksi	

Esimerkki 7**Nestemäinen oraalinen formulaatio**

Vielä yksi sopiva formulaatio 1 litran erälle nestemäistä seosta, joka sisältää 2 milligrammaa aktiivista ainesosaa yhdessä millilitrassa seosta, on seuraava:

5		g
	Aktiivinen ainesosa	2
	Sakkarooosi	400
	Kitkerää appelsiininkuoritinktuuraa	20
	Makeaa appelsiininkuoritinktuuraa	15
10	Puhdistettua vettä kokonaistilavuuden säätämiseksi 1000 ml:ksi	

Esimerkki 8**Aerosoliformulaatio**

180 g aerosoliliuosta sisältää:

		g
15	Aktiivista ainesosaa	10
	Öljyhappoa	5
	Etanolia	81
	Puhdistettua vettä	9
	Tetrafluorietaania	75

- 20 Alumiinista valmistettuihin aerosolipulloihin lisätään 15 ml liuosta, pullot suljetaan annosteluventtiilillä ja niihin muodostetaan 3,0 baarin paine.

Esimerkki 9**TDS-formulaatio**

100 g liuosta sisältää:

25		g
	Aktiivista ainesosaa	10,0
	Etanolia	57,5
	Propyleeniglykolia	7,5
	Dimetyylisulfoksidia	5,0
30	Hydroksietyyliselluloosaa	0,4
	Puhdistettua vettä	19,6

1,8 ml liuosta pipetoidaan pehmeälle kankaalle, joka on suojattu tarttuvalla taustafoliolla. Järjestelmä suljetaan suojapaperilla, joka poistetaan ennen käyttöä.

Esimerkki 10**Nanopartikkeliformulaatio**

10 grammaa polybutyyliisyaaniakrylaattinanopartikkeleita sisältävät:

	g
5 Aktiivinen ainesosa	1,0
Poloksameeri	0,1
Butyyliisyaaniakrylaatti	8,75
Mannitoli	0,1
Natriumkloridi	0,05

- 10 Polybutyyliisyaaniakrylaattinanopartikkeleita valmistetaan emulsiopolymeroinnilla seoksessa, jonka koostumus on vesi/0,1 N HCl/etanoli ja jota käytetään polymerointimediumina. Suspension sisältämät nanopartikkelit lyofilisoidaan lopuksi vakuuissa.

Farmakologia – yhteenveto

- 15 Luonteenomaista käsillä olevan keksinnön mukaisille aktiivisille perusyksiköille ja näiden farmaseuttisille koostumuksille ja näiden käyttöön perustuvalla hoitomenetelmälle on se, että näiden ominaisuudet ovat ainutlaatuisia ja edullisia eivätkä ennakkoon odotettavia, mikä tekee “keksinnön kohteen kokonaisuutena”, esitettyjen patenttivaatimusten muodossa, sellaiseksi, ettei se ole ilmeinen. Kyseisillä yhdisteillä ja näiden farmaseuttisilla koostumuksilla on esiintynyt normaaleissa hyväksytyissä luotettavissa tutkimusmenetelmissä seuraavia arvokkaita ominaisuuksia ja piirteitä:

- 25 Ne ovat systeemisesti aktiivisia NMDA-reseptorien unkompetitiivisia antagonisteja, joiden toiminnan eston/eston purkautumisen kinetiikka on nopea ja jänniteriippuvuus voimakas, minkä mukaisesti ne ovat käyttökelpoisia näihin reagoivien sairautilojen hoitoon, eliminoimiseen, lievittämiseen, parantamiseen ja helpottamiseen käsittelemällä niillä hoidettavaa eläintä tai antamalla niitä tälle useiden sellaisten keskushermostosairauksien hoitamiseksi, joihin liittyy glutamatergisen transmission häiriöitä.

Farmakologia

In vitro

Tutkimukset, jotka koskevat aineiden sitoutumista reseptoreihin

5 Koiraspuolisten Sprague-Dawley-rottien (200 - 250 g) päät poistettiin ja niiden aivot poistettiin nopeasti. Kuorikerros irrotettiin kirurgisesti ja homogenoitiin 20 kertaa niiden omaa tilavuutta vastaavassa määrässä jääkylmää 0,32 M sakkaroosia käyttäen teflonmäntäistä lasista valmistettua homogenisaattoria. Homogenaatti sentrifugoitiin 1000 x g:n voimalla 10 minuutin ajan. Nappi heitettiin pois ja supernatantti sentrifugoitiin 20 000 x g:n voimalla 20 minuuttia. Tulokseksi saatu nappi 10 suspendoitiin uudelleen 20 kertaa tämän omaa tilavuutta vastaavaan määrään tislattua vettä ja sentrifugoitiin 20 minuutin ajan 8000 x g:n voimalla. Tämän jälkeen supernatantti ja nahkamainen kerros sentrifugoitiin kolme kertaa (48 000 x g 20 minuuttia) 50 mM Tris-HCl:n, jonka pH oli 8,0, läsnäollessa. Kaikki sentrifugointivaiheet suoritettiin 4 °C:ssa. Membraanisuspensio suspendoitiin ensin uudelleen 15 5 kertaa tämän omaa tilavuutta vastaavaan määrään 50 mM Tris-HCl:ää, jonka pH oli 8,0, ja se jäädytettiin sitten nopeasti -80 °C:ssa. Määrityksen suorituspäivänä membraanit sulatettiin ja pestiin neljä kertaa suspendoimalla ne uudelleen 50 mM Tris-HCl:ään, jonka pH oli 8,0, ja sentrifugoimalla 48 000 x g:n voimalla 20 minuuttia. Viimeisestä vaiheesta saatu nappi suspendoitiin määrityspuskuriin. 20 Proteiinin määrä lopullisessa membraanipreparaatissa määritettiin noudattaen Lowryn menetelmää joiltakin osin muunneltuna. Näihin tutkimuksiin käytetty lopullinen proteiinikonsentraatio oli alueella 250 - 500 µg/ml.

Membraanit suspendoitiin uudelleen 50 mM Tris-HCl:iin, jonka pH oli 8,0, ja niitä inkuboitiin tässä. Inkuboinnit aloitettiin lisäämällä [³H]-(+)-MK-801:tä 25 (23,9 Ci/mmol, 5 nM) pulloihin, jotka sisälsivät glysiiniä (10 µM), glutamaattia (10 µM) ja 0,1 - 0,25 mg proteiinia (kokonaistilavuus 0,5 ml) ja useita erilaisia konsentraatioita tutkittavia aineita (10 konsentraationa kahtena rinnakkaisena näytteenä). Inkubointeja jatkettiin huoneenlämmössä 120 minuuttia ja käytetyissä olosuhteissa saavutettiin aina tasapainotila. Epäspesifinen sitoutuminen määritettiin lisäämällä leimalla varustamatonta MK-801:tä (10 µM). Inkuboinnit lopetettiin käyttäen Millipore-suodatinjärjestelmää. Näytteet huuhdeltiin 3 kertaa 2,5 ml:lla jääkylmää määrityspuskuria lasikuitusuodattimilla, jotka oli hankittu yhtiöstä Schleicher & Schuell jatkuvasti ylläpidettävässä vakuuissa. Suodatus suoritettiin mahdollisimman nopeasti. Erottamisen ja huuhtelun jälkeen suodattimet asetettiin 35 tuikenesteeseen (5 ml; Ultima Gold) ja suodattimille jäänyt radioaktiivisuus mää-

ritettiin tavanomaisella nestetuikelaskijalla (Hewlett Packard, Liquid Scintillation Analyser).

Patch clamp

Hippokampukset otettiin rotan alkioista (E20 - E21) ja nämä siirrettiin sitten Hank's
 5 buffered salt -suolaliuokseen (Gibco), josta kalsium ja magnesium oli jätetty pois, ja
 niitä pidettiin jäissä. Solut dissosioitiin mekaanisesti seoksessa, joka sisälsi 0,05 %
 DNAasia ja 0,3 % ovomukoidia (Sigma), mikä suoritettiin kahdeksan minuutin pi-
 tuisen esi-inkuboinnin jälkeen, johon käytettiin 0,66 % trypsiiniä ja 0,1 % DNAasia
 (Sigma) sisältävää seosta. Dissosioidut solut sentrifugoitiin tämän jälkeen 10 mi-
 10 nuutin ajan 18 x g:n voimalla, suspendoitiin uudelleen minimum essential medium
 (Gibco) -elatusaineeseen ja maljattiin solutiheydellä 150 000 solua cm⁻² muovista
 valmistettuihin petrimaljoihin (Falcon), jotka oli päällystetty etukäteen poly-L-
 lysiinillä (Sigma). Soluja ravittiin NaHCO₃/HEPES-seoksella puskuroidulla
 minimum essential medium -elatusaineella, jota oli täydennetty 5-prosenttisellä
 15 fetaalisella vasikan seerumilla ja 5-prosenttisellä hevosen seerumilla (Gibco), ja
 niitä inkuboitiin 95-prosenttisessä kosteudessa 37 °C:ssa käyttäen 5 % CO₂:ta.
 Medium vaihdettiin kokonaan noin 7 päivän kuluttua siitä, kun gliasolujen mitoosin
 jatkuminen in vitro -olosuhteissa oli inhiboitu sytosiini-beta-D-arabinofuranosidilla
 (20 μM) (Sigma). Tämän jälkeen medium vaihdettiin osittain kaksi kertaa viikossa.

20 Patch clamp -rekisteröintejä suoritettiin näistä neuroneista kiillotetuilla lasielektro-
 deilla (4 - 6 mΩ) kokonaisten solujen käyttöön perustuvassa toimintatilassa huone-
 25 neen lämpötilassa (20 - 22 °C) käyttäen EPC-7 vahvistinta (List). Tutkittavia aineita
 lisättiin kytkemällä käyttöön tilauksesta valmistetun nopean superfuusiojärjestelmän
 kanavia, jotka oli varustettu yhteisellä nesteen poistomekanismilla (10 - 20 ms
 vaihdunta-ajat). Solunsisäisen liuoksen sisältö oli seuraava (mM): CsCl (120),
 TEACI (20), EGTA (10), MgCl₂ (1), CaCl₂ (0,2), glukoosi (10), ATP (2), cAMP
 (0,25); pH säädettiin arvoon 7,3 CsOH:lla tai HCl:llä. Solunulkoisten liuosten
 peruskoostumus oli seuraava (mM): NaCl (140), KCl (3), CaCl₂ (0,2), glukoosi
 (10), HEPES (10), sakkaroosi (4,5), tetrodotoksiini (TTX 3 x 10⁻⁴). Kaikissa
 30 liuoksissa käytettiin glysiiniä (1 μM): konsentraatio, joka oli riittävää luokkaa
 saamaan aikaan noin 80 - 85-prosenttisen glysiini_B-reseptorien aktivoitumisen.
 Lopulliseen analyysiin hyväksyttiin sisällytettäväksi ainoastaan stabiileista soluista
 peräisin olevat tulokset, toisin sanoen soluista, joissa vasteet NMDA:lle olivat
 palautuneet vähintään 75 prosentilla siitä, mikä niiden heikentyminen oli ollut
 35 tutkittujen antagonistien vaikutuksesta.

Eksitotoksisuus

Isoaivojen kuorikerroksen neuroneja hankittiin käyttöön 17/18 päivän ikäisten fetaalisten rottien (Wistar) isoaivojen kuorikerroksista noudattaen yleensä julkaisussa [23] kuvattua dissosiointimenettelyä. Lyhyen trypsiinikäsittelyn ja liekissä viimeistellyllä pasteuripipeteillä tehdyn hellävaraisen trituroinnin jälkeen solususpensio pestiin sentrifugoimalla. Solut suspendoitiin B27-täydennysseosta sisältävään seerumittomaan Neurobasal medium -elatusaineeseen (Gibco), minkä jälkeen ne maljattiin solutiheyteen 5×10^4 solua/kuoppa 96-kuoppaisiin kuoppalevyihin (Falcon, Primaria), jotka oli päällystetty poly-L-lysiinillä (Sigma; 0,2 mg/ml, 20 h, 4 °C) ja lamiininilla (Sigma; 2 µg/ml, 1 h, 37 °C). Kuorikerroksen neuroneja pidettiin 37 °C:ssa kosteutetussa kaasuseoksessa, joka sisälsi 10 % CO₂:ta ja 90 % ilmaa. Yhden päivän kuluttua maljauksesta kuhunkin kuoppaan lisättiin gliasolujen lisääntymisen inhiboimiseksi 5 µM sytosiini-β-D-arabinofuranosidia (Sigma). Medium vaihdettiin in vitro -olosuhteissa ensimmäisen kerran neljän päivän kuluttua ja tämän jälkeen joka neljäs päivä korvaamalla 2/3 mediumista astrosyyttien kasvatukseen käytetyllä mediumilla. Kokeisiin käytettiin viljelypäivien 12 ja 14 välisiä aivokuoren neuroneja.

Vastasyntyneen rotan astrosyyttejä eristettiin ei-entsymaattisesti julkaisun [24] mukaista menetelmää noudattaen. Lyhyesti mainittuna kahden päivän ikäisistä rotista poistettiin kirurgisesti molemmat aivopuoliskot, ne pakotettiin 80 µm verkon läpi ja trituroitiin pasteuripipeteillä. Solususpensio valmistettiin Dulbecco's modified essential medium (DMEM, Gibco) -elatusaineeseen, jota oli täydennetty 10-prosenttisellä fetaalisella vasikanseerumilla (FCS, Hyclone), 2 mM glutamiinilla (Gibco) ja 50 µg/ml gentamysiinillä, ja pipetoitiin käsittelemättömiin muovista valmistettuihin kudosisviljelypulloihin (Corning; 75 cm³). Kaksi päivää maljauksen jälkeen pulloja ravisteltiin mikrogliasolujen poistamiseksi 10 minuuttia kierto liikettä suorittavalla ravistelutasolla (150 kierrosta minuutissa). Viljelmiä kasvatettiin täyteen peittoasteeseen 14 päivän aikana ja kudosisviljelymedium vaihdettiin kaksi kertaa viikossa. Tämän jälkeen yksisoluiset gliasolukerrokset pestiin seerumin poistamiseksi perusteellisesti seerumittomalla Neurobasal medium -elatusaineliuoksella (Gibco). Tämän jälkeen pulloja ravisteltiin useita kertoja oligodendrosyyttien ja neuronien poistamiseksi. Primaarisista astrosyyteistä peräisin olevan solujen kasvatukseen käytetyn mediumin aikaansaamiseksi viljelmiä inkuboitiin käyttäen uutta Neurobasal medium -elatusainetta, jota oli täydennetty B27:llä ja glutamiinilla. Solujen kasvatukseen käytetty medium koottiin talteen joka 2.- 3. päivä ja sen tilalle lisättiin uutta elatusainetta korkeintaan neljä kertaa.

EAA-käsittely suoritettiin seerumittomassa Neurobasal medium -elatusaineessa, joka sisälsi 100 μ M glutamaattia ja tutkittavaa lääkettä. Sytotoksinen vaikutus tutkittiin morfologisesti 20 tunnin inkuboinnin jälkeen faasikontrastimikroskoopissa ja kvantitoitiin biokemiallisesti määrittämällä solujen elinkyky käyttäen MTT-testiä (Promega). Tällä kolorimetrisellä määrittelyllä määritetään tetratsoliumkomponentin (MTT) pelkistyminen elävien solujen mitokondrioiden vaikutuksesta liukenemattomaksi formatsaanituotteeksi. Aivokuoren neuroneja inkuboitiin ensin noin 1 - 4 tuntia, minkä jälkeen lisättiin solubilisointiliuosta solujen hajottamiseksi ja värillisen tuotteen solubilisoimiseksi (inkubointi suoritettiin yön yli 37 °C:ssa, 10-prosenttisessä CO₂:ssa, 90-prosenttisessä suhteellisessa kosteudessa). Nämä näytteet luettiin tämän jälkeen käyttäen ELISA-levyjen lukulaitetta (Thermomax, MVG Biotech) 570 nm:n aallonpituuden kohdalta. Muodostuneen värin määrä oli suoraan verrannollinen elävien solujen lukumäärään.

In vivo

15 Kouristuksia ehkäisevä aktiivisuus

Naaraspuolisia NMR-hiiriä (18 - 28 g), joita oli 5 häkkiä kohti, käytettiin maksimaaliseen sähköiskututkimukseen (MES) ja motorisen toiminnan heikentymistutkimukseen. Kaikkia eläimiä pidettiin kahdentoista tunnin valo-pimeä-kierrossa (valojen päälle pano tapahtui kello 6 a.m.) ja säädetyssä lämpötilassa (20 \pm 0,5 °C) ja niille oli tarjolla rajoituksetta vettä ja ravintoa. Kaikki kokeet suoritettiin ajankohdan 10 a.m. ja ajankohdan 5 p.m. välillä. Tutkittavia aineita injektoitiin 30 minuuttia i.p. ennen kouristusten käynnistämistä, ellei toisin ole mainittu (katso alla). Kaikki yhdisteet liuotettiin 0,9-prosenttiseen fysiologiseen suolaliuokseen.

MES-tutkimus suoritettiin yhdessä tutkimusten kanssa, joiden tarkoituksena oli selvittää lihasrelaksanttivaikutusta (vetorefleksi) ja motorista koordinaatiota (pyörivä sauva). Vetorefleksin aikaansaamiseksi hiiret asetettiin siten, että niiden etukäpälät tulivat vaakasuoran sauvan päälle ja niiden oli asetettava kaikki neljä käpälää langalle 10 sekunnin kuluessa. Ataksian (motorisen koordinaation) tutkimiseksi hiiret asetettiin pyörivälle sauvalle (viisi kierrosta minuutissa) ja niiden oli pysyttävä sauvan päällä yhden minuutin ajan.

Ainoastaan niillä hiirillä, jotka eivät täyttäneet vaatimuksia kunkin tutkimusten kaikissa kolmessa toistossa, katsottiin esiintyvän lihasrelaksaatiota tai ataksiaa, mainitussa järjestyksessä ilmoitettuna. Näiden tutkimusten jälkeen suoritettiin MES (100 Hz, sähköiskun kesto 0,5 sekuntia, sähköiskun voimakkuus 50 mA, impulssin kesto 0,9 ms, Ugo Basile), joka annettiin marraskeden kanssa kosketuksessa olevien

elektrodien kautta. Kokeessa arvioitiin tonisten kouristusten esiintyminen (takäpälien toninen oikeneminen siten, että niiden kulma ruumiin linjasta oli vähintään 90°). Tarkoituksena oli saada ED₅₀-arvot kaikista määritetyistä muuttujista (kouristuksia ehkäisevä aktiivisuus ja motoriset sivuvaikutukset) käyttämällä kvantisoituneiden annosvasteiden havaitsemiseen käytettävää Litchfield'in ja Wilcoxon'in testiä. Terapeuttisena indeksinä (TI) käytettiin suhdetta, joka oli saatu jakamalla sivuvaikutuksia (ataksiaa tai lihasrelaksaatiota) kuvaava ED₅₀-arvo sähköiskukouristuksille antagonistista vaikutusta esittävällä ED₅₀-arvolla.

Tilastollinen analyysi

10 IC₅₀-arvot, jotka saatiin patch clamp-, eksitotoksisuus- ja sitoutumistutkimuksissa, laskettiin neljän muuttujan logistisella yhtälöllä käyttäen Grafit-tietokoneohjelmaa (Erithacus Software, Englanti). Sitoutumistutkimuksia vastaava Ki-arvo määritettiin tämän jälkeen Chengin ja Prusoffin mukaisesti. Esitetyt sitoutumisarvot ovat keskiarvoja ± SEM 3 - 5 määrytyksestä (kukin näistä oli suoritettu kahtena rinnakkaisena kokeena).

Kussakin in vivo -olosuhteissa suoritettussa kokeessa tutkittiin 4 - 7 antagonistien annosta (5 - 8 eläintä annosta kohti), jotta olisi ollut mahdollista laskea luokitellut ED₅₀-arvot probit-analyysin mukaisesti (Litchfield ja Wilcoxon) käyttäen korjausta 0 % - 100 % vaikutuksille. ED₅₀-arvot on esitetty käyttäen 95-prosenttisiä luotettavuusrajoja (CI). Pearsonin tulomomenttikorrelaatioanalyysia (Sigma Stat, Jandel Scientific) käytettiin in vitro -olosuhteissa havaittavien tehokkuuksien ja in vivo -olosuhteissa havaittavan kouristuksia ehkäisevän aktiivisuuden vertaamiseen toisiinsa.

Tulokset

25 Sitoutuminen

Kaikilla sykloheksaaneilla esiintyi syrjäyttävää vaikutusta [³H]-(+)-MK-801:n sitoutumiseen rotan aivojen kuorikerroksen membraaneihin siten, että IC₅₀-arvot olivat alueella 4 - 150 μM, kun taas Ki-arvot, määritettynä Cheng'in ja Prusoffin yhtälöllä, olivat kaksi kertaa pienempiä (katso taulukko 7).

30 Patch clamp -tutkimus

Tutkitut sykloheksaanit vaikuttivat antagonistisesti hippokampuksen viljeltyjen neuronien tuottamiin sisäänpäin suuntautuvan virran vasteisiin NMDA:lle (200 μM yhdistettynä 1 μM glysiiniin jännitteen ollessa -70 mV) dynaamisessa tasapaino-

tilassa, siten että IC_{50} -arvot olivat alueella 1,3 - 99 μ M (taulukko 7). Vaikutukset virtahuippuihin ja dynaamisessa tasapainotilassa vallitseviin virtoihin olivat samantyyppisiä, minkä perusteella on epätodennäköistä, että kyseessä olevien yhdisteiden vaikutukset tapahtuisivat glysiini_B-kohdassa tapahtuvien vaikutusten välityksellä.

- 5 Voimakasta tukea käsitykselle tämän antagonismin unkompetitiivisesta luonteesta antoi niiden toiminnan estymisen selvä käytössäoloriippuvuus ja jänniteriippuvuus. Heikohkoilla antagonisteilla esiintyi nopeampaa kinetiikkaa ja voimakkaampaa jänniteriippuvuutta.

Eksitoksisuus

- 10 Useimmat sykloheksaanit olivat mikromolaarisen konsentraatioalueen alapäässä tehokkaita hermosoluja suojaavia aineita in vitro -olosuhteissa, ja Mrz 2/579 vaikutti tässä suhteessa tehokkaimmalta (katso taulukko 7). Useimmilla yhdisteillä saavutettiin täydellinen suojaus 20 μ M konsentraatiota käyttäen.

In vivo

- 15 **Kouristuksia ehkäisevä aktiivisuus**

Kaikki sykloheksaanijohdannaiset inhiboivat MES:n aikaansaamia kouristuksia hiirillä siten, että ED_{50} -arvot olivat alueelta 3,6 - 50 mg/kg i.p. (taulukko 7). Valikoiduista yhdisteistä tutkittiin myös niiden vaikutukset PTZ:n ja NMDA:n aikaansaamia kouristuksia vastaan (menetelmiä on tarkasteltu julkaisuissa [20, 21])

- 20 ja näiden tehokkuus osoittautui olevan verrattavissa MES-tutkimukseen (esimerkiksi Mrz 2/579:n ED_{50} -arvot olivat PTZ- ja NMDA-tutkimuksissa 5,5 ja 3,7 mg/kg, mainitussa järjestyksessä ilmoitettuna). Näiden kouristuksia estävä tehokkuus lisääntyi suonensisäisen antamisen jälkeen (esimerkiksi Mrz 2/579 ED_{50} : 2,5 mg/kg). Mrz 2/579 oli myös aktiivinen ihonalaisen antamisen jälkeen ja hieman vähemmän tehokas suun kautta tapahtuneen antamisen jälkeen (ED_{50} -arvot olivat 4,6 ja 13,7 mg/kg mainitussa järjestyksessä ilmoitettuna). Joillakin sykloheksaaneilla havaittiin kouristuksia estävällä alueella olevilla annoksilla lihasten relaksaatiota (vetotutkimus) ja ataksiaa (pyörivä sauva -tutkimus). Suurimmalta osalta niissä ei havaittu akuuttia letaalisuutta edes konsentraatiossa 50 mg/kg.

- 30 **Korrelaatiotutkimus**

Kaikkien kolmen in vitro -olosuhteissa tehdyn määrittelyn kesken vallitsi erittäin hyvä keskinäinen korrelaatio (kaikki korrelaatiokertoimet olivat $> 0,70$, $p < 0,001$). NMDA:n aikaansaamia sisäänpäin suuntautuneita virtoja koskevan antagonistisen vaikutuksen tehokkuuksien sekä NMDA:n aikaansaamaa toksisuutta vastaan

suunnatun suojan, jotka oli tutkittu in vitro -olosuhteissa, ja in vivo -olosuhteissa määritetyn kouristuksia vastaan suunnatun aktiivisuuden kesken esiintyi myös hyvää korrelaatiota (korrelaatiokerroimet $> 0,56$, $p < 0,01$).

Taulukko 7

Mrz 2/	[³ H] MK-801 IC ₅₀ (μM) (μM)	SEM	Patch clamp IC ₅₀ (μM)	SEM	Glut. Toks. IC ₅₀ (μM)	SD	MES ED ₅₀ mg/kg	C.L.
557	17,6	0,9	18,5	2,7	6,7	2,0	43,9	35,6 - 54,1
579	1,9	0,1	1,3	0,02	2,2	0,0	3,6	2,2 - 6,1
580	15,9	0,8	12,9	0,4	5,6	0,8	27,3	12,8 - 64
600	2,4	0,1	3,7	0,2	2,1	0,2	22,6	43,0 - 197
601	7,4	0,7	10,5	0,8	3,5	0,3	15,6	10,4 - 23,4
607	8,2	0,3	13,8	1,5	10,1	2,2	22,9	18,3 - 28,7
608	6,6	1,3	12,7	1,2	16,6	1,1	20,6	18,3 - 23,2
614	13,6	1,3	13,9	1,9	>10		23,5	15,7 - 34,9
615	2,5	0,1	2,9	0,1	2,3	0,1	6,1	3,4 - 10,7
616	15,0	0,4	34,2	4,6	9,1	2,1	24,0	15,6 - 36,8
617	51,8	3,9	57,4	7,3	> 70		54,9	42,9 - 70,4
618	32,7	2,4	43,7	9,4	17,6	2,9	24,0	9,6 - 59,5
819	72,1	6,7	60,8	5,4	30,9	2,9	44,6	32,0 - 62,3
620	32,2	2,1	99,0	10,4	38,4	1,6	41,3	32,9 - 51,7
621	36,7	4,4	92,4	19,0	> 100		36,9	22,6 - 60,3
622	15,0	0,6	64,8	11,7	19,3	8,1	21,0	16,1 - 27,5
623	3,3	0,2	3,7	0,7	4,5	0,6	13,1	9,9 - 17,2
624	15,4	1,2	31,0	3,6	2,7	0,6	47,2	41,8 - 532
625	46,8	8,1	244,9	40,1	39,4	6,3	129,8	42,5 - 395,6
626	11,6	1,5	9,6	2,0	19,0	3,3	41,2	29,9 - 56,7
627	70,3	3,3	209,7	1,0	26,6	5,7	43,9	30,3 - 63,7
628	35,6	4,4	125,5	0,8	27,3	4,5	73,2	33,6 - 159,4
629	39,4	2,4	218,6	1,6	> 300		58,5	38,3 - 89,2
630	44,3	3,8	> 100		> 100		> 30	
631	69,7	8,6	> 100		> 100		30,00	
632	2,0	0,2	6,4	0,6	10,9	0,4	11,04	7,7 - 15,8
633	6,8	0,5	13,9	3,2	5,4	0,9	8,78	3,6 - 21,4
634	15,5	1,0	10,8	2,6	19,0	3,9	>30	
635	7,8	0,4	21,0	4,6	8,2	1,4	31,59	21,3 - 46,8
639	3,3	0,3	7,4	1,0	5,7	0,4	5,5	3,8 - 9,0
640	3,7	0,6	14,6	1,2	8,3	0,4	8,2	5,7 - 11,8
641	184,5	26,7	> 100		> 100		> 50	
642	10,2	1,6	42,5	6,5	29,3	3,3	8,04	5,1 - 12,7
643	3,6	0,5	13,5	1,7	12,0	0,9	18,65	10,8 - 32,2
644	3,8	3,7	4,1	1,8	4,3	0,4	52,98	27,8 - 100,8
645	85,1	30,6	20,4	3,6	> 100		65,61	43,8 - 98,2
Memantiini	0,7	0,11	2,3	0,3	1,3	0,7	6,9	5,4 - 8,8
Amantadiini	20,4	5,4	71,0	11,1	20,7	0,7	184,0	122 - 279
MK-801	0,002	0,000	0,14	0,10	0,012	0,00	0,16	0,13 - 0,21

Sykloheksaanijohdannaisten ja NMDA-reseptorin unkompetitiivisten standardiantagonistien vaikutus [³H]-(+)-MK-801:n sitoutumiseen, NMDA:n indusoimiin virtoihin patch clamp -kokeissa, glutamaattitoksisuuteen viljellyissä aivokuoren neuroneissa ja MES-kouristuksiin in vivo -olosuhteissa. Sitoutumiselle määritetyt

5 Ki-arvot ovat keskiarvoja ± SEM 3 - 5-kokeesta. IC₅₀-arvot (± SEM) patch clamp- ja glutamaattitoksisuuskokeissa määritettiin määritystuloksista, jotka olivat peräisin 15 ja 85 % välillä olevan inhibition tuottavasta vähintään kolmesta konsentraatiosta ja jotka oli saatu vähintään viidestä solusta konsentraatiota kohti. MES:n aiheuttamien kouristusten kyseessä ollessa arvot ovat ED₅₀-arvoja, jotka on ilmoitettu

10 yksiköissä mg/kg (95-prosenttiset luotettavuusrajat on esitetty suluissa).

Käsillä olevan keksinnön mukaiset yhdisteet ovat lisäksi myös vähintään osaksi amiinisubstituenttinsa vuoksi tehokkaita ei-NMDA-indikaatioissa, ja niillä esiintyy immunomodulatorista aktiivisuutta, tehokkuutta malariaa vastaan, bornavirusta vastaan suunnattua aktiivisuutta ja hepattiitti C:tä vastaan suunnattua aktiivisuutta.

15 Edellä olevan perusteella on todettava yhteenvedoksi, että on selvää, että käsillä olevassa keksinnössä on saatu aikaan käsillä olevan keksinnön mukaisten yhdisteiden uusia, arvokkaita ja ennakoimattomia sovellutuksia ja käyttömuotoja, jotka yhdisteet käsittävät käsillä olevan keksinnön mukaisen aktiivisen perusyksikön, sekä näitä sisältäviä uusia farmaseuttisia koostumuksia ja näiden valmistusmenetelmiä ja näiden käytön sisältäviä hoitomenetelmiä, joilla kaikilla edellä

20 olevilla esiintyy yksityiskohtaisemmin lueteltuja ominaisuuksia ja etuja.

Käsillä olevan keksinnön aktiivisen aineen ja tätä sisältävien koostumusten korkea-
 luokkainen aktiivisuus, mistä ovat todisteena raportoidut tutkimukset, viittaa käyttö-
 kelpoisuuteen, joka perustuu sen arvokkaaseen aktiivisuuteen ihmisissä sekä alem-
 missa eläimissä. Kliinistä tutkimusta ihmisillä ei ole kuitenkaan suoritettu loppuun.
 On ilmeisen selvää, että minkä tahansa käsillä olevan keksinnön suojapiiriin
 kuuluvan yhdisteen tai koostumuksen jakelu ja markkinointi tämän käyttämiseksi
 ihmisillä on luonnollisesti alistettava ensin sellaisten vastuussa olevien viran-
 omaisten, kuten Yhdysvaltain Food and Drug Administration -viraston, hyväksyt-
 25 täväksi, joilla on valtuudet päättää näistä kysymyksistä.

Johtopäätökset

Esitetyt 1-aminoalkyyli-sykloheksaanit edustavat uutta systeemisesti aktiivisten unkompetitiivisten NMDA-reseptoriantagonistien luokkaa, jolla esiintyy nopea toiminnan eston/eston purkautumisen kinetiikka ja voimakas jänniteriippuvuus. Ne

ovat suhteellisen pienen tehokkuutensa ja tähän liittyvän nopean kinetiikan vuoksi käyttökelpoisia terapeuttisia aineita suuressa määrässä keskushermostosairauksia, joihin liittyy glutamatergisen transmission häiriöitä.

Tämän mukaisesti näillä yhdisteillä on sovellutuksia seuraavissa eläimessä, erityisesti ihmisessä esiintyvissä sairauksissa. 1. Akuutti eksitotoksisuus, kuten halvauksen aikana esiintyvä iskemia, trauma, hypoksia, hypoglykemia ja hepaattinen enkefalopatia. 2. Hermojen krooniset rappeutumissairaudet, kuten Alzheimerin tauti, verisuoniperäinen tylsistyminen, Parkinsonin tauti, Huntingtonin tauti, multippelskleroosi, amyotrofinen lateraalinen skleroosi, AIDS:ään liittyvä hermojen rappeutuminen, olivo-pontoserebellaarinen atrofia, Touretten oireyhtymä, motoneuronisairaus, mitokondrioiden toimintahäiriö, Korsakoffin oireyhtymä, Creutzfeldt-Jacobin tauti. 3. Muut sairaudet, jotka liittyvät keskushermostossa esiintyviin pitkäkestoisiin plastisiin muutoksiin, kuten krooninen kipu, lääketoleranssi, riippuvaisuus ja addiktio, (esimerkiksi opioidit, kokaiini, bentsodiatsepiinit ja alkoholi). 4. Epilepsia, tardiivi dyskinesia, skitsofrenia, ahdistus ja tuskaisuus, masennus, akuutti kipu, spastisuus ja tinnitus. 5. Lisäksi, kuten jo mainittiin, käsillä olevan keksinnön mukaiset yhdisteet ovat myös vähintään osaksi amiinisubstituenttinsa vuoksi tehokkaita ei-NMDA-indikaatioissa, ja niillä esiintyy immunomodulatorista aktiivisuutta, tehokkuutta malariaa vastaan, borna-virusta vastaan suunnattua aktiivisuutta ja hepatiitti C -virusta vastaan suunnattua aktiivisuutta.

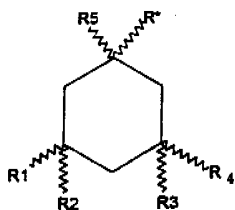
On selvää, että keksinnön ei ole katsottava rajoittuvan esitettyihin ja kuvattuihin täsmällisiin käytön yksityiskohtiin tai täsmällisiin koostumuksiin, menetelmiin ja toimintatapoihin, koska sen ilmeiset modifikaatiot ja vastaavuudet ovat alan ammattikokemuksen perusteella selviä, mistä syystä keksintöä rajoittaa ainoastaan se täysi suojapiiri, jota voidaan pitää laillisesti keksintöön liitettyjen patentti-vaatimusten mukaisena.

Kirjallisuusviitteet

1. R.L. Frank, H.K. Hall (1950) *J. Am. Chem. Soc.* 72: 1645 - 1648.
2. G.A. Hiegel, P. Burk. (1973) *J. Org. Chem.* 38: 3637 - 3639.
3. N.F. Firrell, P.W. Hickmott. (1970) *J. Chem. Soc. C:* 716 - 719.
- 5 4. G.H. Posner, L.L. Frye. (1984) *Isr. J. Chem.* 24: 88 - 92.
5. G.L. Lemiere, T.A. van Osselaer, F.C. Anderweireldt. (1978) *Bull. Soc. Chim. Belg.* 87: 771 - 782.
6. H.O. House, J.M. Wilkins. (1976) *J. Org. Chem.* 41:(25) 4031 - 4033.
7. A.R. Greenaway, W.B. Whalley. (1976) *J. Chem. Soc. P.T. 1.* :1385-1389.
- 10 8. S. Matsuzawa, Y. Horiguchi, E. Nakamura, I. Kuwajima. (1989) *Tetrahedron* 45:(2) 349 - 362.
9. H.O. House, W.F. Fischer. (1968) *J. Org. Chem.* 33:(3) 949 - 956.
10. Chiurdoglu, G, Maquestiau, A. (1954) *Bull. Soc. Chim. Belg.* 63: 357 - 378.
11. Zaidlewicz, M., Uzarewicz A., Zacharewicz, W. (1964) *Roczniki Chem.* 38:
- 15 591 - 597.
12. Crossley, A.W., Gilling, C. (1910) *J. Chem. Soc.* 2218.
13. Zaidlewicz, M, Uzarewicz, A. (1971) *Roczniki Chem.* 45: 1187 - 1194.
14. Lutz, E.T., van der Maas, J.H. (1982) *Spectrochim. Acta, A.* 38A: 283.
15. Lutz, E.T., van der Maas, J.H. (1981) *Spectrochim. Acta, A.* 37A: 129 - 134.
- 20 16. Ramalingam K., Balasubramanian, M., Baliah, V. (1972) *Indian J. Chem.* 10: 366 - 369.
17. Hamlin, K.E., Freifelder, M. (1953) *J. Am. Chem. Soc.* 75: 369 - 373.
18. Hassner, A., Fibinger, R., Andisik, D. (1984) *J. Org. Chem.* 49: 4237 - 4244.
19. W. Danysz, C.G. Parsons, I. Bresink, G. Quack (1995) *Drug News Perspect.* 8:
- 25 261 - 277.
20. J.D. Leander, R.R. Lawson, P.L., Ornstein, D.M. Zimmerman (1988) *Brain Res.* 448: 115 - 120.
21. C.G. Parsons, G. Quack, I. Bresink, L. Baran, E. Przegalinski, W. Kostowski, P. Krzascik, S. Hartmann, W. Danysz (1995). *Neuropharmacology* 34: 1239 - 1258.
- 30 22. M.A. Rogawski (1993) *Trends Pharmacol. Sci.* 14: 325 - 331.
23. Booher J. ja Sensenbrenner M. (1972). *Neurobiology* 2: 97 - 105.
24. Dichter, M. (1987) *Brain Research* 149: 279.

Patenttivaatimukset

1. 1-aminoalkyyliisykloheksaaniyhdiste, joka on valittu yhdisteistä, joilla on kaava



5 jossa R^* on $-(CH_2)_n-(CR^6R^7)_m-NR^8R^9$,

jossa $n + m = 0, 1$ tai 2 ,

jossa R^2, R^3, R^6, R^7, R^8 ja R^9 on valittu toisistaan riippumattomasti vedystä ja C_{1-6} -alkyylistä, ja

jossa R^1, R^4 ja R^5 on valittu toisistaan riippumattomasti C_{1-6} -alkyylistä,

10 ja näiden farmaseuttisesti hyväksyttävistä suoloista,

edellyttäen, että mainittu 1-aminoalkyyliisykloheksaani yhdiste ei ole 1-metyyliamino-1,3,3,5-tetrametyyliisykloheksaani.

2. Patenttivaatimuksen 1 mukainen yhdiste, jossa $R^1 - R^5$ ovat metyyli.

3. Patenttivaatimuksen 1 mukainen yhdiste, jossa R^1 on etyyli.

15 4. Patenttivaatimuksen 1 mukainen yhdiste, jossa R^2 on etyyli.

5. Patenttivaatimuksen 1 mukainen yhdiste, jossa R^3 on etyyli.

6. Patenttivaatimuksen 1 mukainen yhdiste, jossa R^4 on etyyli.

7. Patenttivaatimuksen 1 mukainen yhdiste, jossa R^5 on etyyli.

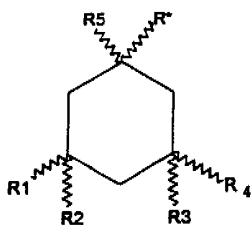
8. Patenttivaatimuksen 1 mukainen yhdiste, jossa R^5 on propyyli.

20 9. Patenttivaatimuksen 1 mukainen yhdiste, jossa R^6 tai R^7 on metyyli.

10. Patenttivaatimuksen 1 mukainen yhdiste, jossa R^6 tai R^7 on etyyli.

11. Patenttivaatimuksen 1 mukainen yhdiste, joka yhdiste on valittu ryhmästä, joka koostuu 1-amino-1,3,3,5,5-pentametyylisykloheksaanista, 1-amino-1,3,5,5-tetrametyyli-3-etyylisykloheksaanista, 1-amino-1,5,5-trimetyyli-3,3-dietyylisykloheksaanista, 1-amino-1,5,5-trimetyyli-cis-3-etyylisykloheksaanista, 1-amino-1,5,5-trimetyyli-trans-3-etyylisykloheksaanista, 1-amino-1-etyyli-3,3,5,5-tetrametyylisykloheksaanista, 1-amino-1-propyyli-3,3,5,5-tetrametyylisykloheksaanista, N-metyyli-1-amino-1,3,3,5,5-pentametyylisykloheksaanista ja N-etyyli-1-amino-1,3,3,5,5-pentametyylisykloheksaanista ja minkä tahansa edellä olevien yhdisteiden farmaseuttisesti hyväksyttävistä suoloista.

- 10 12. 1-aminoalkyyli-3,3,5,5-tetrametyylisykloheksaanisyhdisteen, jolla on kaava



jossa R^* on $-(CH_2)_n-(CR^6R^7)_m-NR^8R^9$,

jossa $n+m = 0, 1$ tai 2 ,

jossa $R^1 - R^9$ on toisistaan riippumatta valittu vedystä ja C_{1-6} -alkyylistä,

- 15 ja sen farmaseuttisesti hyväksyttävien suolojen,

käyttö valmistettaessa farmaseuttista valmistetta, joka on tarkoitettu sellaisen tilan lievittämiseen, joka lievittyy NMDA-reseptorin antagonistisella määrällä mainittua yhdistettä tai sen immunomodulatorisella, malarian vastaisella, Bornaviruksen vastaisella tai Hepatitis C -vastaisella määrällä mainittua yhdistettä.

- 20 13. Patenttivaatimuksen 12 mukainen käyttö, tunnettu siitä, että $R^1 - R^5$ on metyyli.

14. Patenttivaatimuksen 12 mukainen käyttö, tunnettu siitä, että R^1 on etyyli.

15. Patenttivaatimuksen 12 mukainen käyttö, tunnettu siitä, että R^2 on etyyli.

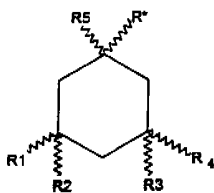
16. Patenttivaatimuksen 12 mukainen käyttö, tunnettu siitä, että R^3 on etyyli.

17. Patenttivaatimuksen 12 mukainen käyttö, tunnettu siitä, että R^4 on etyyli.

- 25 18. Patenttivaatimuksen 12 mukainen käyttö, tunnettu siitä, että R^5 on etyyli.

19. Patenttivaatimuksen 12 mukainen käyttö, tunnettu siitä, että R^5 on propyyli.
20. Patenttivaatimuksen 12 mukainen käyttö, tunnettu siitä, että R^6 tai R^7 on metyyli.
21. Patenttivaatimuksen 12 mukainen käyttö, tunnettu siitä, että R^6 tai R^7 on etyyli.
- 5 22. Patenttivaatimuksen 12 mukainen käyttö, tunnettu siitä, että yhdiste on valittu ryhmästä, joka käsittää seuraavat:
- 1-amino-1,3,3,5,5-pentametyylisykloheksaani,
 1-amino-1,3,5,5-tetrametyyli-3-etyylisykloheksaani,
 1-amino-1,5,5-trimetyyli-3,3-dietyylisykloheksaani,
 10 1-amino-1,5,5-trimetyyli-cis-3-etyylisykloheksaani,
 1-amino-1,5,5-trimetyyli-trans-3-etyylisykloheksaani,
 1-amino-1-etyyli-3,3,5,5-tetrametyylisykloheksaani,
 1-amino-1-propyyli-3,3,5,5-tetrametyylisykloheksaani,
 N-metyyli-1-amino-1,3,3,5,5-pentametyylisykloheksaani, ja
 15 N-etyyli-1-amino-1,3,3,5,5-pentametyylisykloheksaani,
 ja niiden farmaseuttisesti hyväksyttävät suolat.
23. Patenttivaatimuksen 12 mukainen käyttö, tunnettu siitä, että farmaseuttinen valmiste käsittää yhtä tai useampaa farmaseuttisesti hyväksyttävää liuotinta, lisäainetta tai kantaja-ainetta.

- 20 24. Farmaseuttinen koostumus, joka käsittää tehokkaan NMDA-reseptoria kohtaan antagonistisen määrän, tai tehokkaan immunomodulatorisen, malariaa, bornavirusta tai hepatiitti C:tä vastaan suunnatun määrän 1-aminoalkyyylisykloheksaaniyhdistettä, joka on valittu yhdisteistä, joilla on kaava



- 25 jossa R^* on $-(CH_2(CR^6R^7))_m-NR^8R^9$,

jossa $n + m = 0, 1$, tai 2 ,

jossa R^2, R^3, R^6, R^7, R^8 ja R^9 on valittu toisistaan riippumattomasti vedystä ja C_{1-6} -alkyylistä, ja

jossa R^1 , R^4 ja R^5 on valittu toisistaan riippumattomasti C_{1-6} -alkyylistä,

ja näiden farmaseuttisesti hyväksyttävistä suoloista,

5 yhdistettynä yhteen tai useampaan farmaseuttisesti hyväksyttävään laimentimeen, lisäaineeseen tai kantaja-aineeseen.

25. Patenttivaatimuksen 24 mukainen farmaseuttinen koostumus, jossa $R^1 - R^5$ ovat metyyli.

26. Patenttivaatimuksen 24 mukainen farmaseuttinen koostumus, jossa R^1 on etyyli.

10 27. Patenttivaatimuksen 24 mukainen farmaseuttinen koostumus, jossa R^2 on etyyli.

28. Patenttivaatimuksen 24 mukainen farmaseuttinen koostumus, jossa R^3 on etyyli.

15 29. Patenttivaatimuksen 24 mukainen farmaseuttinen koostumus, jossa R^4 on etyyli.

30. Patenttivaatimuksen 24 mukainen farmaseuttinen koostumus, jossa R^5 on etyyli.

31. Patenttivaatimuksen 24 mukainen farmaseuttinen koostumus, jossa R^5 on pro-
pyyli.

20 32. Patenttivaatimuksen 24 mukainen farmaseuttinen koostumus, jossa R^6 tai R^7 on metyyli.

33. Patenttivaatimuksen 24 mukainen farmaseuttinen koostumus, jossa R^6 tai R^7 on etyyli.

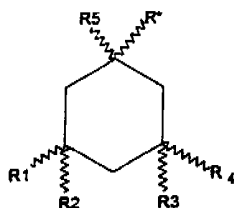
25 34. Patenttivaatimuksen 24 mukainen farmaseuttinen koostumus, jossa yhdiste on valittu ryhmästä, joka koostuu 1-amino-1,3,3,5,5-pentametyylisykloheksaanista, 1-amino-1,3,5,5-tetrametyyli-3-etyylisykloheksaanista, 1-amino-1,5,5-trimetyyli-3,3-dietyylisykloheksaanista, 1-amino-1,5,5-trimetyyli-cis-3-etyylisykloheksaanista, 1-amino-1,5,5-trimetyyli-trans-3-etyylisykloheksaanista, 1-amino-1-etyyli-3,3,5,5-tetrametyylisykloheksaanista, 1-amino-1-propyyli-3,3,5,5-tetrametyylisykloheksaanista, N-metyyli-1-amino-1,3,3,5,5-pentametyylisykloheksaanista ja N-etyyli-1-amino-

30

1,3,3,5,5-pentametyylisyklohexaanista ja minkä tahansa edellä olevien yhdisteiden farmaseuttisesti hyväksyttävistä suoloista.

Patentkrav

1. 1-aminoalkylcyklohexanförening vald ur föreningarna med formeln



5

varvid R^* är $-(CH_2)_n-(CR^6R^7)_m-NR^8R^9$,

varvid $n+m = 0, 1$ eller 2 ,

varvid R^2, R^3, R^6, R^7, R^8 och R^9 väljs oberoende av varandra ur väte och C_{1-6} -alkyl,

10 varvid R^1, R^4 och R^5 väljs oberoende av varandra ur C_{1-6} -alkyl,

och deras farmaceutiskt acceptabla salter,

förutsatt att nämnda 1-aminoalkylcyklohexanförening inte är 1-metylamino-1,3,3,5-tetrametylcyclohexan.

2. Förening enligt patentkrav 1, varvid R^1-R^5 är metyl.

15 3. Förening enligt patentkrav 1, varvid R^1 är etyl.

4. Förening enligt patentkrav 1, varvid R^2 är etyl.

5. Förening enligt patentkrav 1, varvid R^3 är etyl.

6. Förening enligt patentkrav 1, varvid R^4 är etyl.

7. Förening enligt patentkrav 1, varvid R^5 är etyl.

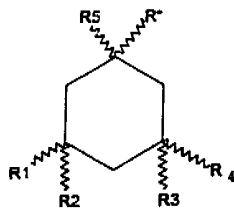
20 8. Förening enligt patentkrav 1, varvid R^5 är propyl.

9. Förening enligt patentkrav 1, varvid R^6 eller R^7 är metyl.

10. Förening enligt patentkrav 1, varvid R^6 eller R^7 är etyl.

11. Förening enligt patentkrav 1, varvid föreningen väljs ur gruppen bestående av 1-amino-1,3,3,5,5-pentametylcyklohexan, 1-amino-1,3,5,5-tetrametyl-3-etylcyklohexan, 1-amino-1,5,5-trimetyl-3,3-dietylcyklohexan, 1-amino-1,5,5-trimetyl-cis-3-etylcyklohexan, 1-amino-1,5,5-trimetyl-trans-3-etylcyklohexan, 1-amino-1-etyl-3,3,5,5-tetrametylcyklohexan, 1-amino-1-propyl-3,3,5,5-tetrametylcyklohexan, N-metyl-1-amino-1,3,3,5,5-pentametylcyklohexan, N-etyl-1-amino-1,3,3,5,5-pentametylcyklohexan och farmaceutiskt acceptabla salter av någon av föregående.

12. Användning av en 1-aminoalkylcyklohexanförening med formeln



10 varvid R^* är $-(CH_2)_n-(CR^6R^7)_m-NR^8R^9$,

varvid $n+m = 0, 1$ eller 2 ,

varvid R^1-R^9 väljs oberoende av varandra ur väte och C_{1-6} -alkyl,

och farmaceutiskt acceptabla salter därav,

15 för framställning av en farmaceutisk beredning för användning för lindring av ett tillstånd som lindras av en NMDA-receptorantagonistisk eller immunomodulerande, antimalaria, anti-Borna-virus eller antihepatit C mängd av nämnda föreningen.

13. Användning enligt patentkrav 12, kännetecknad av att R^1-R^5 är metyl.

14. Användning enligt patentkrav 12, kännetecknad av att R^1 är etyl.

15. Användning enligt patentkrav 12, kännetecknad av att R^2 är etyl.

20 16. Användning enligt patentkrav 12, kännetecknad av att R^3 är etyl.

17. Användning enligt patentkrav 12, kännetecknad av att R^4 är etyl.

18. Användning enligt patentkrav 12, kännetecknad av att R^5 är etyl.

19. Användning enligt patentkrav 12, kännetecknad av att R^5 är propyl.

20. Användning enligt patentkrav 12, kännetecknad av att R^6 eller R^7 är metyl.

21. Användning enligt patentkrav 12, kännetecknad av att R⁶ eller R⁷ är etyl.

22. Användning enligt patentkrav 12, kännetecknad av att föreningen är vald ur gruppen bestående av

1-amino-1,3,3,5,5-pentametylcyklohexan,

5 1-amino-1,3,5,5-tetrametyl-3-ethylcyklohexan,

1-amino-1,5,5-trimetyl-3,3-diethylcyklohexan,

1-amino-1,5,5-trimetyl-cis-3-ethylcyklohexan,

1-amino-1,5,5-trimetyl-trans-3-ethylcyklohexan,

1-amino-1-etyl-3,3,5,5-tetrametylcyklohexan,

10 1-amino-1-propyl-3,3,5,5-tetrametylcyklohexan,

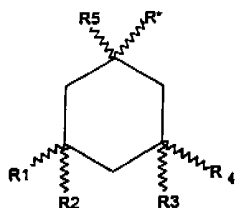
N-metyl-1-amino-1,3,3,5,5-pentametylcyklohexan,

N-etyl-1-amino-1,3,3,5,5-pentametylcyklohexan,

och farmaceutiskt acceptabla salter därav.

23. Användning enligt patentkrav 12, kännetecknad av att den farmaceutiska beredningen innehåller ett eller flera farmaceutiskt acceptabla lösningsmedel, tillsatsmedel eller bärare.

24. Farmaceutisk sammansättning omfattande en effektiv NMDA-receptorantagonistisk mängd eller en effektiv immunomodulerande, antimalaria, anti-Borna-virus eller antihepatit C mängd av en 1-aminoalkylcyklohexan-förening vald ur föreningarna med formeln



varvid R* är $-(\text{CH}_2)_n-(\text{CR}^6\text{R}^7)_m-\text{NR}^8\text{R}^9$,

varvid $n+m = 0, 1$ eller 2 ,

varvid R², R³, R⁶, R⁷, R⁸ och R⁹ väljs oberoende av varandra ur väte och C₁₋₆-alkyl,

varvid R¹, R⁴ och R⁵ väljs oberoende av varandra ur C₁₋₆-alkyl,

och farmaceutiskt acceptabla salter därav,

i kombination med ett eller flera farmaceutiskt acceptabla spädningsmedel, tillsatsmedel eller bärare.

25. Farmaceutisk sammansättning enligt patentkrav 24, varvid R^1 – R^5 är metyl.
26. Farmaceutisk sammansättning enligt patentkrav 24, varvid R^1 är etyl.
- 5 27. Farmaceutisk sammansättning enligt patentkrav 24, varvid R^2 är etyl.
28. Farmaceutisk sammansättning enligt patentkrav 24, varvid R^3 är etyl.
29. Farmaceutisk sammansättning enligt patentkrav 24, varvid R^4 är etyl.
30. Farmaceutisk sammansättning enligt patentkrav 24, varvid R^5 är etyl.
31. Farmaceutisk sammansättning enligt patentkrav 24, varvid R^5 är propyl.
- 10 32. Farmaceutisk sammansättning enligt patentkrav 24, varvid R^6 eller R^7 är metyl.
33. Farmaceutisk sammansättning enligt patentkrav 24, varvid R^6 eller R^7 är etyl.
34. Farmaceutisk sammansättning enligt patentkrav 24, varvid föreningen är vald ur gruppen bestående av 1-amino-1,3,3,5,5-pentametylcyklohexan, 1-amino-1,3,5,5-tetrametyl-3-etylcyklohexan, 1-amino-1,5,5-trimetyl-3,3-diethylcyklohexan, 1-amino-1,5,5-trimetyl-cis-3-etylcyklohexan, 1-amino-1,5,5-trimetyl-trans-3-etylcyklohexan, 1-amino-1-etyl-3,3,5,5-tetrametylcyklohexan, 1-amino-1-propyl-3,3,5,5-tetrametylcyklohexan, N-metyl-1-amino-1,3,3,5,5-pentametylcyklohexan och N-etyl-1-amino-1,3,3,5,5-pentametylcyklohexan och farmaceutiskt acceptabla
 15
 20 salter av någon av föregående.