

(19)



SUOMI - FINLAND

(FI)

PATENTTI- JA REKISTERIHALLITUS

PATENT- OCH REGISTERSTYRELSEN

FINNISH PATENT AND REGISTRATION OFFICE

(10) **FI 872015 A7**

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

(21) Patentihakemus - Patentansökan - Patent application 872015

(51) Kansainvälinen patenttiluokitus - Internationell patentklassifikation -
International patent classification
C07D231/12
C07D231/14
C07D261/08
C07D261/10
C07D275/02

(22) Tekemispäivä - Ingivningsdag - Filing date 06.05.1987

(23) Saapumispäivä - Ankomstdag - Reception date 06.05.1987

(41) Tullut julkiseksi - Blivit offentlig - Available to the public 10.11.1987

(43) Julkaisupäivä - Publiceringsdag - Publication date 12.06.2019

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

09.05.1986 US 861179 22.09.1986 US 910692
06.04.1987 US 032730

(71) Hakija - Sökande - Applicant

1 • Warner-Lambert Company, Delaware, 201 Tabor Road, Morris Plains, NJ 07950, AMERIKAN YHDYSVALLAT, (US)

(72) Keksijä - Uppfinnare - Inventor

1 • Belliotti, Thomas R., United States, AMERIKAN YHDYSVALLAT, (US)
2 • Connor, David Thomas, Ann Arbor, MI 48105, AMERIKAN YHDYSVALLAT, (US)
3 • Flynn, Daniel L., United States, AMERIKAN YHDYSVALLAT, (US)
4 • Kostlan, Catherine Rose, USA, AMERIKAN YHDYSVALLAT, (US)
5 • Nies, Donald E., United States, AMERIKAN YHDYSVALLAT, (US)

(74) Asiamies - Ombud - Agent

Oy Jalo Ant-Wuorinen Ab, Iso Roobertinkatu 4 - 6 A, 00120 Helsinki

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

Menetelmä farmaseuttisesti käyttökelpoisten styryylipyrazolien ja -isoksatsolien sekä niiden analogien valmistamiseksi.

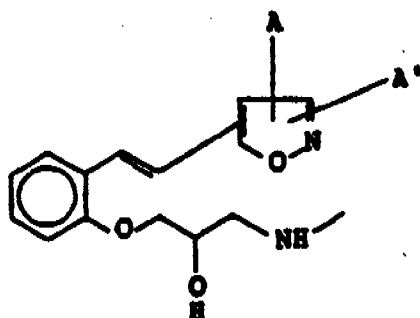
Förfarande för framställning av farmaceutiskt användbara styrylpyrazoler och -isoxazoler samt deras analoger.

Menetelmä farmaseuttisesti käyttökelpoisten styryylipy-
ratsolien ja -isoksatsolien sekä niiden analogien
valmistamiseksi

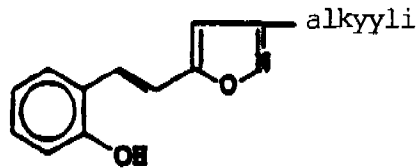
Förfarande för framställning av farmaceutiskt användbara
styrylpyrazoler och -isoxazoler samt deras analoger

Tämä keksintö koskee uusia styryylipyratsoleja ja niiden
analogeja sekä farmaseuttisia koostumuksia ja niiden
käyttömenetelmiä.

Styryyli-isoksatsolijohdannaiset, joilla on kardiovasku-
laarinen aktiivisuus, ovat tunnettuja. Esimerkiksi eu-
rooppalaiset patenttihakemukset nro 34754 ja nro 5192 ja
saksalainen hakemus nro 2943-405, joilla on Derwent
Abstract -numerot 66318 D/37, 84501 B/47 ja vastaavasti
34567 D/20, koskevat yhdistettä, jonka yleinen kaava on



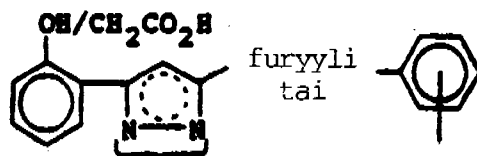
Kuitenkin tämän hakemuksen mukaiset yhdisteet eroavat
tällaisista viitteistä, niiden sisältäessä täysin erilai-
sen sivuketjun kuin mitä edellä on esitetty. Jokaisessa
viitejulkaisussa sivuketju liittyy fenyyliin 2-
asemaan eetteriryhmän välityksellä. Edelleen eurooppa-
lainen patenttihakemus nro 5186, jota vastaa Derwent Abs-
tract nro 844908/47, koskee välituote-isoksatsoleja,
joilla on kaava



joille ei ole esitetty minkäänlaista farmaseuttista käyttöä.

Pyratsolijohdannaisia, joilla on biologinen, erityisesti anti-inflammatorinen aktiivisuus, on esitetty belgialaisissa patenteissa nro 819,890 ja nro 844,972, joista vastaavasti on esitetty yhteenveto Derwent Abstract nro 20948W/13 ja nro 09405Y/06. Samanlainen johdannainen esiintyy saksalaisessa patentissa nro 2920941, derwent Abstract nro 86535C/49. Kuitenkin jokainen, näistä esitetyistä pyratsolijohdannaisista vaatii substituentit pyratsolirenkaan viereisiin hiiliatomeihin.

Erityisesti tämän keksinnön mukaisista yhdisteistä suljetaan pois ranskalainen patentin nro 2104932, Derwent Abstract nro 46150T-B, mukaiset yhdisteet, jotka ovat käyttökelpoisia veren kolesterolia vähentävinä aineina (hypocholesterolemics), anti-inflammatorisina, analgeettisina, sedatiivisina ja antipyreettisinä aineina ja eräissä tapauksissa diureettisina aineina. Ranskalaisen patentin yhdisteillä on yleensä kaava

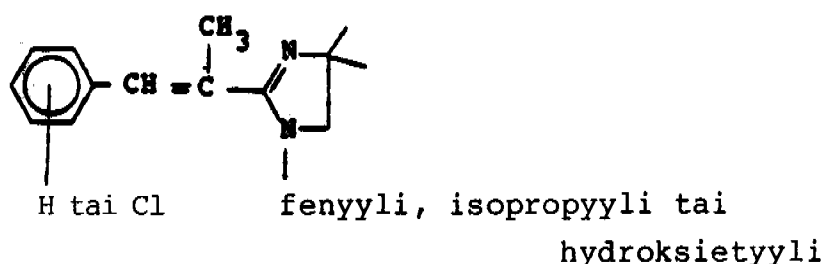


(H/halogeeni/alkyyli/alkoksi/NO₂)₀₋₃

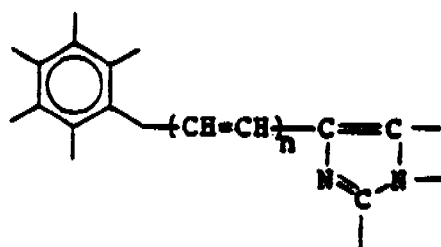
H,
alempialkyyli,
aryyli,

aralkyyli tai
nitroaryyli

Lopuksi tunnetaan lukuisia, vähemmän mielenkiintoisia imidatsoleja, joilla on erilainen farmseuttinen aktiivisuus. Esimerkiksi US-patentti nro 3812111 ja GB-patentti 1,046,248 käsittelevät yhdisteitä, joilla on yleinen kaava



ja

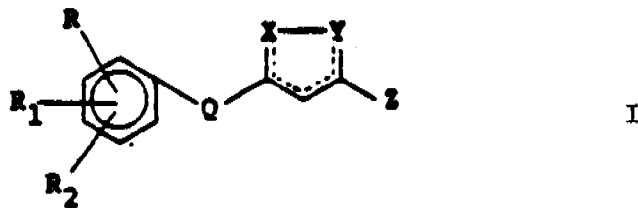


joissa - tarkoittaa erilaisia substituentteja. Kuitenkin nämä imidatsolit ovat yhdisteitä, jotka eroavat tästä keksinnöstä siinä, että yhdisteillä on pyratsoleista eroava rengassysteemi.

Näin uudet yhdisteet, jotka ovat tämän keksinnön kohteena, omaavat aktiivisuuden käytettäväksi sairauksien hoidossa, joissa 5-lipoksygenaasientsyymin aktiivisuus myötävaikuttaa patologiseen tilaan. Esimerkiksi tämän keksinnön mukaisten, uusien yhdisteiden, koostumusten ja käyttömenetelmien kohteita on allergia, astma, atritis, ihosairaudet, kuten psoriasis tai akne, tulehdus, esimer-

kiksi tulehduksellinen suolisairaus tai kipu ja edelleen myös sydänverisuoni-(kardiovaskulaariset) sairaudet, mukaan luettuna infarkti, angina, arrytmia, halvaus, migreeni, valtimon haurauskovetustauti, mahahaavat ja muut tilat, joita erityisesti sytoprotektiivinen aktiivisuus suosii. Tämän keksinnön mukaisten uusien yhdisteiden lisäominaisuus, joka nyt on todettu, tehden niistä käyttökelpoisia, esimerkiksi aurinkosuojavoiteena, on ultraviolettivalon absorptio.

Tämä keksintö koskee uutta, kaavan (I) mukaista yhdistettä



ja sen farmaseuttisesti hyväksyttäviä suoloja;
jossa kaavassa (1) on yksinkertainen sidos tai kaksoissidos;

(2) R, R₁ ja R₂ voivat olla samanlaiset tai erilaiset ja ovat vety, alempialkyyli, hydroksi, OR₃, jossa R₃ on alempialkyyli, C(O)OR₄, jossa R₄ on vety tai alempialkyyli, OC(O)R₃, jossa R₃ on, muista riippumatta sama kuin edellä, C(O)R₃, jossa R₃ on, muista riippumatta sama kuin edellä, NR₆R₇, jossa R₆ ja R₇ voivat olla samanlaiset tai erilaiset ja ovat vety, alempialkyyli, NHC(O)R₃, jossa R₃, muista riippumatta, tarkoittaa samaa kuin edellä, NHCHO, NHSO₂R₃, jossa R₃ muista riippumatta, tarkoittaa samaa kuin edellä, NHCONHR₄, jossa R₄ muista riippumatta,

tarkoittaa samaa kuin edellä, hydroksimetyyli, halogeeni, trifluorimetyyli, SR_4 , jossa R_4 muista riippumatta tarkoittaa samaa kuin edellä tai nitro;

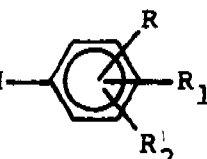
(3) Q on $(CH_2)_n$, jossa n on kokonaisluku 0 - 4, $CH=CH$ tai $CH=O$,
 $\begin{array}{c} | \\ CO_2R_4 \end{array}$,

jossa R_4 , muista riippumatta tarkoittaa samaa kuin edellä;

(4) X ja Y ovat (i) N, (ii) NR_5 , jossa R_5 on vety, alempialkyyli, $-CHCO_2R'_2$, jossa R'_1 ja R'_2 voivat olla saman-

$\begin{array}{c} | \\ R'_1 \end{array}$
 laiset tai erilaiset ja ovat vety tai alempialkyyli, $C(O)R_3$, jossa R_3 , muista riippumatta tarkoittaa samaa kuin edellä, sykloalkyyli, jossa on 3 - 20 hiiliatomia, joista 3 - 8 rengashiiliatomia, aryyli tai alkyyli, (iii) O tai (iv) S; sillä edellytyksellä, että X ja Y eivät molemmat voi olla N, NR_5 , O tai S samalla kertaa ja sillä edellytyksellä, että toinen ryhmistä X ja Y ei voi olla O samaan aikaan, kun toinen ryhmistä X ja Y on S tai NR_5 , ja toinen ryhmistä X ja Y ei voi olla S samaan aikaan, kun toinen ryhmistä X ja Y on NR_5 ;

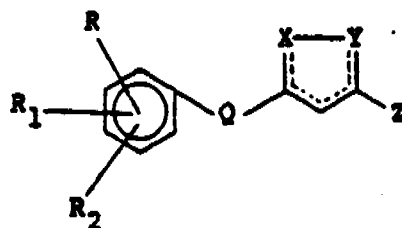
(5) Z on H, alempialkyyli, aryyli, aralkyyli, $OC(O)R_3$, jossa R_3 muista riippumatta tarkoittaa samaa kuin edellä, $C(O)OR_4$, jossa R_4 muista riippumatta tarkoittaa samaa kuin edellä, $C(O)R_3$, jossa R_3 muista riippumatta tarkoittaa samaa kuin edellä, $CH(R'_1)CO_2R'_2$, jossa R'_1 ja R'_2 muista riippumatta tarkoittavat samaa kuin edellä, halo-

geeni, trifluorimetyyli, $CH=CH-$ 

jossa R, R_1 ja R_2 muista riippumatta tarkoittavat samaa kuin edellä, heteroaryyli tai heteroaralkyyli; sillä

kaikkia koskevalla edellytyksellä, että kun yksi tähteistä R, R₁ ja R₂ on 2-hydroksi, X on O, Y on N ja Q on CH=CH, silloin Z ei voi olla H tai alkyyli, ja myös sillä kaikkia koskevalla edellytyksellä, että kun R, R₁ ja R₂ ovat hydroksi tai alempialkyyli, Y ja X ovat N tai NH ja n on nolla, silloin Z ei voi olla furyyli tai fe-nyyli, joka on substituimaton tai substituoitu halogeenilla, trifluorimetyylillä, alkyyllillä, alkoksilla tai NO₂:lla.

Tämä keksintö koskee myös farmaseuttista koostumusta sairauden, kuten allergian, astman, atritiksen, psoriasiksen, aknen, tulehduksen, kivun tai kardiovaskulaaristen sairauksien hoitamiseksi, joka koostumus sisältää antiallergisesti, anti-inflammatorisesti, analgeettisesti tai edullisen, kardiovaskulaarisesti tehokkaan määrän kaavan (I) mukaista yhdistettä



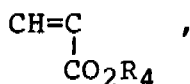
I

ja sen farmaseuttisesti hyväksyttäviä suoloja; jossa
(1) on yksinkertainen sidos tai kaksoissidos;

(2) R, R₁ ja R₂ voivat olla samanlaiset tai erilaiset ja ovat vety, alempialkyyli, hydroksi, OR₃, jossa R₃ on alempialkyyli, C(O)OR₄, jossa R₄ on vety tai alempialkyyli, OC(O)R₃, jossa R₃ muista riippumatta tarkoittaa samaa kuin edellä, C(O)R₃, jossa R₃ muista riippumatta tarkoittaa samaa kuin edellä, NR₆R₇, jossa R₆ ja R₇ voivat olla samanlaiset tai erilaiset ovat vety tai alempialkyyli,

NHC(O)R_3 , jossa R_3 muista riippumatta tarkoittaa samaa kuin edellä NHCHO , NHSO_2R_3 , jossa R_3 muista riippumatta tarkoittaa samaa kuin edellä, NHCONHR_4 , jossa R_4 muista riippumatta tarkoittaa samaa kuin edellä, hydroksimetyyli, halogeeni, trifluorimetyyli, SR_4 , jossa R_4 muista riippumatta tarkoittaa samaa kuin edellä, tai nitro

(3) Q on $(\text{CH}_2)_n$, jossa n on kokonaisluku 0-4, $\text{CH}=\text{CH}$ tai



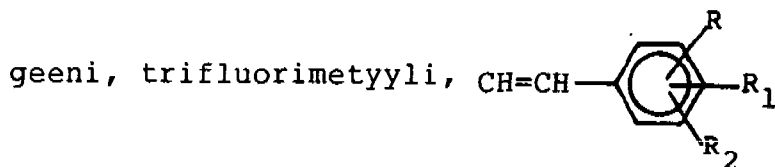
jossa R_4 muista riippumatta tarkoittaa samaa kuin edellä;

(4) X ja Y ovat (i) N, (ii) NR_5 , jossa R_5 on vety, alempialkyyli, $-\text{CHCO}_2\text{R}'_2$, jossa R'_1 ja R'_2 voivat olla saman-



laiset tai erilaiset ja ovat vety tai alempialkyyli, C(O)R_3 , jossa R_3 muista riippumatta tarkoittaa samaa kuin edellä, 3 - 20 hiiliatomia sisältävä sykloalkyyli, jossa 3 - 8 rengashiiliatomia, aryyli tai aralkyyli, (iii) O, (iv) S; sillä edellytyksellä, että X ja Y eivät molemmat voi olla N, NR_5 , O tai S yhtä aikaa ja sillä edellytyksellä, että toinen ryhmistä X ja Y ei voi olla O samanaikaisesti, kun toinen ryhmistä X ja Y on S tai NR_5 ja että toinen ryhmistä X ja Y ei voi olla S samanaikaisesti, kun toinen ryhmistä X ja Y on NR_5 ;

(5) Z on H, alempialkyyli, aryyli, aralkyyli, OC(O)R_3 , jossa R_3 muista riippumatta tarkoittaa samaa kuin edellä, C(O)OR_4 , jossa R_4 muista riippumatta tarkoittaa samaa kuin edellä, C(O)R_3 , jossa R_3 muista riippumatta tarkoittaa samaa kuin edellä, $\text{CH(R}'_1)\text{CO}_2\text{R}'_2$, jossa R'_1 ja R'_2 tarkoittavat muista riippumatta samaa kuin edellä, halo-



jossa R, R_1 ja R_2 tarkoittavat muista riippumatta samaa

kuin edellä, heteroaryyli tai heteroaralkyyli; sillä yleisellä edellytyksellä, että kun R, R₁ ja R₂ ovat hydroksi tai alempialkyyli, n on nolla, Y ja X ovat N tai NH, silloin Z ei voi olla furyyli tai fenyyli, joka on substituoimaton tai substituoitu halogeenila, trifluorimetyylillä, alkyyllillä, alkoksilla tai NO₂:lla, ja farmaseuttisesti hyväksyttävän kantoaineen.

Tämä keksintö koskee myös koostumusta, joka sisältää yhdisteen, jolla on kaava (I), johon kaavaan eivät sisälly yleiset rajoitukset, ja kantoaineen, joka on jokin tunnetuista aurinkosuojavoiteen koostumuksessa käytetyistä kantoaineista.

Edelleen keksintö koskee menetelmää imettäväisten hoitamiseksi, joilla on ainakin yksi edellä mainituista sairauksista, jossa menetelmässä tällaisille imettäväisille annostetaan sairauksien hoitamiseksi tehokas määrä edellä määritellyn farmaseuttisen koostumuksen yksikköannosmuotoa.

Keksintö koskee myös menetelmää kaavan (I) mukaisen yhdisteen käyttämiseksi; joka kaava tässä tarkoittaa taas samaa kuin edellä, mutta ei sisällä yleisiä rajoituksia, aurinkosuojavoiteena, esimerkiksi sivelemällä ihmisen iholle, levittämällä ja vastaavalla tavalla.

Lopuksi keksintö koskee myös menetelmää edellä määritellyn kaavan (I) mukaisen yhdisteen valmistamiseksi.

Kaavan (I) mukaisissa yhdisteissä käsite alempialkyyli on 1-4 hiiliatomia sisältävä ja tarkoittaa metyyliä, etyyliä, propyyliä tai butyyliä ja näiden isomeereja.

Halogeeni tarkoittaa erityisesti fluoria, klooria, bromia tai jodia.

Aryyli on fenyyli, joka on substituoimaton tai substituoitu yhdellä, kahdella tai kolmella substituentilla, joista yksi tai useampi on 1-4 hiiliatomia sisältävä alkyyli, OR_4), jossa R_4 tarkoittaa muista riippumatta samaa kuin edellä, SR_4 , jossa R_4 tarkoittaa muista riippumatta

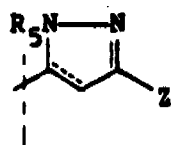
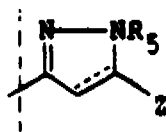
samaa kuin edellä, $R_4\overset{O}{\parallel}CO$, jossa R_4 tarkoittaa muista riippumatta samaa kuin edellä, $C(O)OR_4$, jossa R_4 tarkoittaa muista riippumatta samaa kuin edellä, hydroksimetyyli, NR_6R_7 , jossa R_6 ja R_7 tarkoittavat kumpikin muista riippumatta samaa kuin edellä, tai nitro tai halogeeni.

Aralkyyli tarkoittaa edellä määriteltä aryyliä ja on liittynyt alkylennylin, kuten metylenyylin, etylenyylin, propylenyylin, butylenyylin ja näiden isomeerien välityksellä.

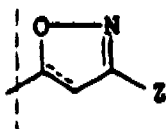
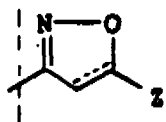
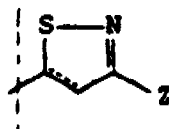
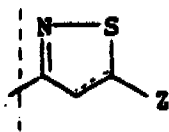
Heteroaryyli tarkoittaa 2- tai 3-pyrrolyyliä, 2- tai 3-furyyliä, 2- tai 3-tiofenyyliä, 2-, 4- tai 5-oksatsolyyliä, 2-, 4- tai 5-tiatsolyyliä, 1-, 2- tai 4-imidatsolyyliä, 2-, 3- tai 4-isotiatsolyyliä, 2-, 3- tai 4-isoksatsolyyliä, 1-, 2- tai 3-pyratsolyyliä ja 2-, 3- tai 4-pyridyyliä.

Keksinnön mukaisia yhdisteitä ovat yhdisteet, joilla on seuraavat rengassysteemit.

A.

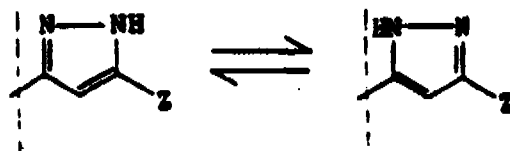


B.

ja
C.

joissa , R₅ ja Z tarkoittavat samaa kuin edellä.

Kun R_5 on vety, on ymmärrettävä että rengassysteemi voidaan esittää seuraavalla tasapainokaavalla:



Kaavan (I) mukaiset yhdisteet ovat käyttökelpoisia sekä vapaana emäksenä että emäsuoloina, silloin kun ne ovat mahdollisia, ja happoadditiosuoloina. Nämä kolme muotoa kuuluvat kaikki keksinnön piiriin. Käytännössä suolamuodon käyttö on yleisempää kuin emämuodon käyttö. Keksinnön piiriin kuuluvia, sopivia farmaseuttisesti hyväksyttäviä suoloja ovat sellaiset, jotka johdetaan mineraalihapoista, kuten kloorivetyhaposta ja rikkihaposta; ja orgaanisista hapoista, kuten metaanisulfonihaposta, bentseenisulfonihaposta, p-tolueenisulfonihaposta ja vastaavista, jolloin saadaan vastaavasti hypokloridi, sulfaatti, metaanisulfonaatti, bentseenisulfonaatti, p-tolueenisulfonaatti ja muut suolat tai suolat, jotka johdetaan emäksistä, kuten sopivista orgaanisista tai epäorgaanisista emäksistä. Esimerkkejä sopivista epäorgaanisista emäksistä, tämän keksinnön mukaisten yhdisteiden suolojen muodostamiseksi ovat ammoniakin, natriumin, litiumin, kaliumin, kalsiumin, magnesiumin, alumiinin, sinkin ja vastaavien hydroksidit, karbonaatit ja bikarbonaatit.

Suolat voidaan muodostaa myös sopivilla, orgaanisilla emäksillä. Emäksiä, jotka ovat sopivia farmaseuttisesti hyväksyttävien emäsadditiosuolojen valmistamiseksi tämän keksinnön mukaisten yhdisteiden kanssa, ovat orgaaniset emäkset, jotka ovat myrkyttömiä ja tarpeeksi vahvoja tällaisten suolojen muodostamiseksi. Nämä orgaaniset emäkset

muodostavat luokan, jonka rajat alan ammattimiehet helposti ymmärtää. Pelkästään kuvaavassa mielessä voidaan mainita mono-, di- ja trialkyyliamiinit, kuten metyyliamiini, dimetyyliamiini ja trietyyliamiini; mono-, di- tai trihydroksialkyyliamiinit, kuten mono-, di- ja trietanoliamiini; aminohapot, kuten arginiinin ja lysiini; guaniidiini; N-metyylyglukoosi-amiini; N-metyylyglukamiini; L-glutamiini; N-metyylypiperatsiini; morfoliini; etyleenidiamiini; N-bentsyyllifenetyyliamiini; tris(hydroksimetyyli)aminometaani ja vastaavat. (Katso esimerkiksi "Pharmaceutical Salts", J.Pharm.Sci. 66 (1): 1-19 (1977)).

Mainittujen, emäksisten yhdisteiden happoadditiosuolat valmistetaan joko liuottamalla kaavan (I), (I') tai (II) mukaisen yhdisteen vapaa emäs vesipitoiseen liuokseen tai vesipitoiseen alkoholiliuokseen tai muihin sopiviin liuottimiin, jotka sisältävät sopivan hapon tai emäksen ja suola eristetään haihduttamalla liuos tai kaavan (I), (I') tai (II) mukaisen yhdisteen vapaa emäs saatetaan reagoimaan hapon kanssa sekä kaavan (I), (I') tai (II) mukainen yhdiste, jossa on happoryhmä, saatetaan reagoimaan emäksen kanssa, siten että reaktiot tapahtuvat orgaanisessa liuottimessa, jolloin suola erottuu suoraan tai se voidaan saada konsentroimalla liuos.

Keksinnön mukaiset yhdisteet voivat sisältää asymmetrisen hiiliatomin. Näinkeksintö koskee myös yksittäisiä stereoisomeereja ja niiden seoksia. Yksittäiset isomeerit voidaan valmistaa tai eristää alalla tunnetuilla menetelmillä.

Tämän keksinnön mukaisia edullisia yhdisteitä ovat kaavan (I) mukaiset yhdisteet, joissa Y on N ja X on NH tai Y on N ja X on O.

Tämän keksinnön kaikkein edullisimpia yhdisteitä ovat 5-[β -(4'-hydroksi-3',5'-bis(1,1-dimetyylietyyli)fenyyli)etenyyli]-3-metyyli-isoksatsoli, 3-[β -(4'-hydroksi-3'-metoksifenyyli)etenyyli]-5-metyylipyratsoli, ja 5-[β -(4'-hydroksi-3',5'-dimetoksifenyyli)etenyyli]-3-metyyli-isoksatsoli.

Tavallinen lääkäri tai eläinlääkäri helposti määrittelee potilaan, jolla on yksi tai useampi edellä määriteltujen sairauksien oireista. Huolimatta valitusta annostustavasta, tämän keksinnön mukaiset yhdisteet, joilla on edellä määriteltä kaava (I), edellä esitetyissä farmaseuttisissa koostumuksissa valmistetaan farmaseuttisesti hyväksyttäviksi annosmuodoiksi farmaseuttisella alalla yleisesti tunnetuilla menetelmillä.

Yhdisteet voidaan annostaa sellaisissa oraalisissa annosmuodoissa, kuten tabletteina, kapseleina, pillereinä, jauheina tai rakeina. Ne voidaan annostaa myös rektaalisesti tai vaginaalisesti sellaisissa muodoissa kuin suppositorioina tai puikkoina; ne voidaan antaa myös parenteraalisesti (esim. subkutaanisesti, intravenöösisti tai intramuskulaarisesti), käyttäen farmaseuttisella alalla tunnettuja muotoja. Ne voidaan annostaa myös suoraan vaikutuspinnalle (esim. silmätippoina tai inhalaatiolla). Astman tai allergioiden hoidossa, erityisesti dermatologisissa (iho-)sairauksissa, kuten eryteemassa, psoriasiksessa ja aknessa, yhdisteet voidaan annostaa myös topikalisesti voiteiden, geelien tai vastaavien muodossa. Kuitenkin yleensä edullinen annostamistapa on oraallinen.

Hoidossa käytetään yhdisteen tehokasta mutta myrkytöntä määrää. Tavallisen ammattitaidon omaava lääkäri tai eläinlääkäri helposti määrittää ja määrää yhdisteen tehokkaan määrän, joka estää tai pysäyttää tilan etenemi-

sen, johon hoitoa annetaan. Näin toimiessaan lääkäri tai eläinlääkäri voisivat käyttää ensin suhteellisen alhaisia annoksia ja sen jälkeen lisätä annosta, kunnes saavutetaan maksimaalinen teho.

Keksinnön mukaisen kaavan (I) yhdisteiden alkuannokset farmaseuttisissa koostumuksissa ovat tavallisesti 10 mg:sta - 2 grammaan päivässä oraalisesti, mieluummin 10 mg - 500 mg per annos oraalisesti, annettuja yksi - neljä kertaa päivässä tai tarpeen mukaan. Käytettäessä muita annostamismuotoja, annetaan ekvivalenttiset annokset.

Lisäksi tämä keksintö koskee koostumuksia, jotka sisältävät kaavan (I) mukaisia yhdisteitä, käytettäväksi aurinkosuoja-voiteina, sisältäen tähän tarkoitukseen sopivan kantoaineen.

Tämän keksinnön mukaisten yhdisteiden ultraviolettia absorboivat ominaisuudet havaitaan yleensä vertaamalla p-aminobentsoehappoon, joka on aktiivisena useimmissa kaupallisissa aurinkosuoja-voiteissa. Tällaiset ominaisuudet, ultraviolettia-absorptioalueella 260-300 nm, ovat kriittisiä tehokkuuden kannalta. Keksinnön tyydyttävää verrattuna p-aminobentsoehappoon seuraavassa taulukossa.

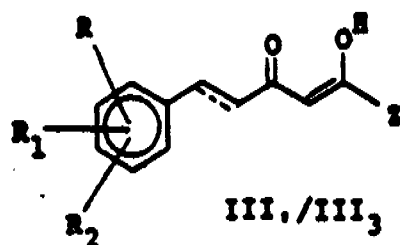
TAULUKKO

<u>Yhdiste</u>	<u>UV maks.</u>	<u>α</u>
p-aminobentsoehappo	285 nM	132,2
3-[β -(4'-hydroksi-3'-metoksi-fenyyli)etenyyli]-5-metyyli-pyratsoli	292 nM	111,1

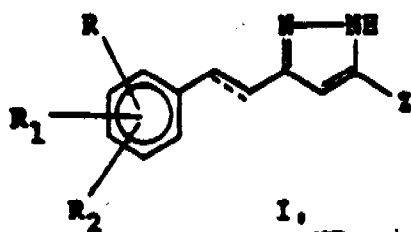
Tämän keksinnön mukaisten yhdisteiden valmistusmenetelmät voidaan yleensä suorittaa tavalla, jonka määrää ryhmien X ja Y määritelmä.

Esimerkiksi yleensä kaavan (I) mukaiset yhdisteet, joissa X ja Y ovat kumpikin N tai NR₅, valmistetaan tavalla, joka on esitetty seuraavassa kaaviossa I:

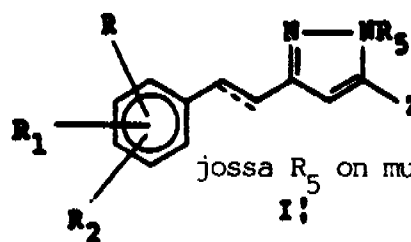
Kaavio I



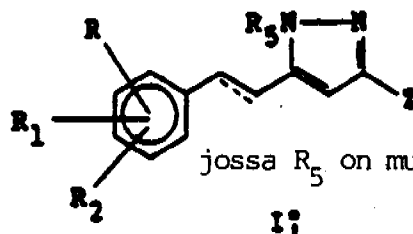
Vaihe 1
 $\xrightarrow{H_2NNH_2}$



MR₅ jossa R₅ on muu kuin
 vety
 mahdollinen vaihe 2



ja



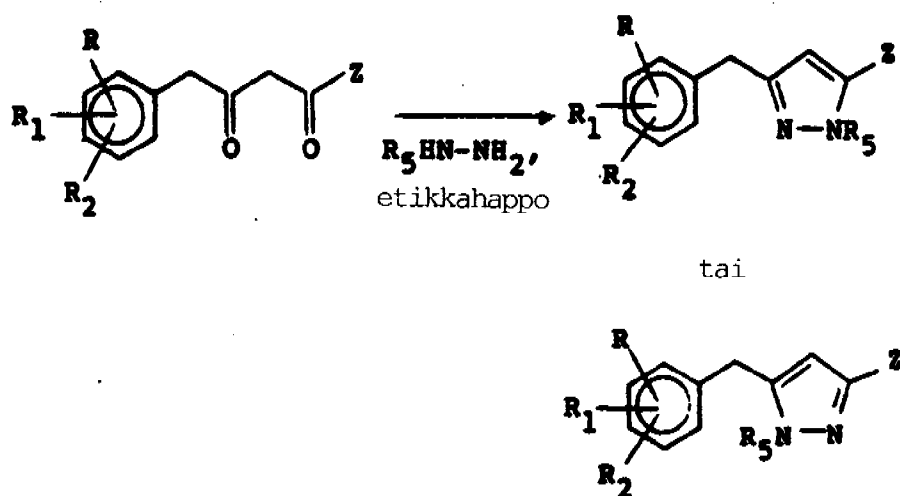
jossa ---, R, R₁, R₂, R₅ ja Z tarkoittavat samaa kuin edellä.

Kaavion I vaiheessa 1 ekvimolaariset määrät hydratsiinihydraattia ja kaavan (III) mukaista yhdistettä, jossa R, R₁, R₂ ja Z tarkoittavat samaa kuin edellä, yhdistetään liuottimessa, kuten sellaisessa, jossa on 1 osa etanolia ja 1 osa butanolia tai 2-propanolia ja vastaavassa. Pieni määrä, noin 0,1 - 10 ml, mieluummin 0,5 ml etikkahappoa lisätään hydratsiinihydraattiin.

Mahdollisesti kaavan (I₁) mukainen vaiheen 1 tuote saate-taan edelleen reagoimaan kuten vaiheessa II on esitetty kaavan MR₅ mukaisen yhdisteen kanssa, jossa M on elektro-fuugi, kuten halogeeni, sulfonaatti tai vastaava ja R₅ tarkoittaa samaa kuin edellä, mutta on eri kuin vety, kaavan (I'₁) ja (I''₁) mukaisten yhdisteiden, joissa - - -, R, R₁, R₂, R₅ niiden ollessa eri kuin vety ja Z tarkoittavat samaa kuin edellä, seoksen valmistamiseksi. Kaavojen (I'₁) ja (I''₁) mukaiset yhdisteet voidaan erottaa tavanomaisin keinoin.

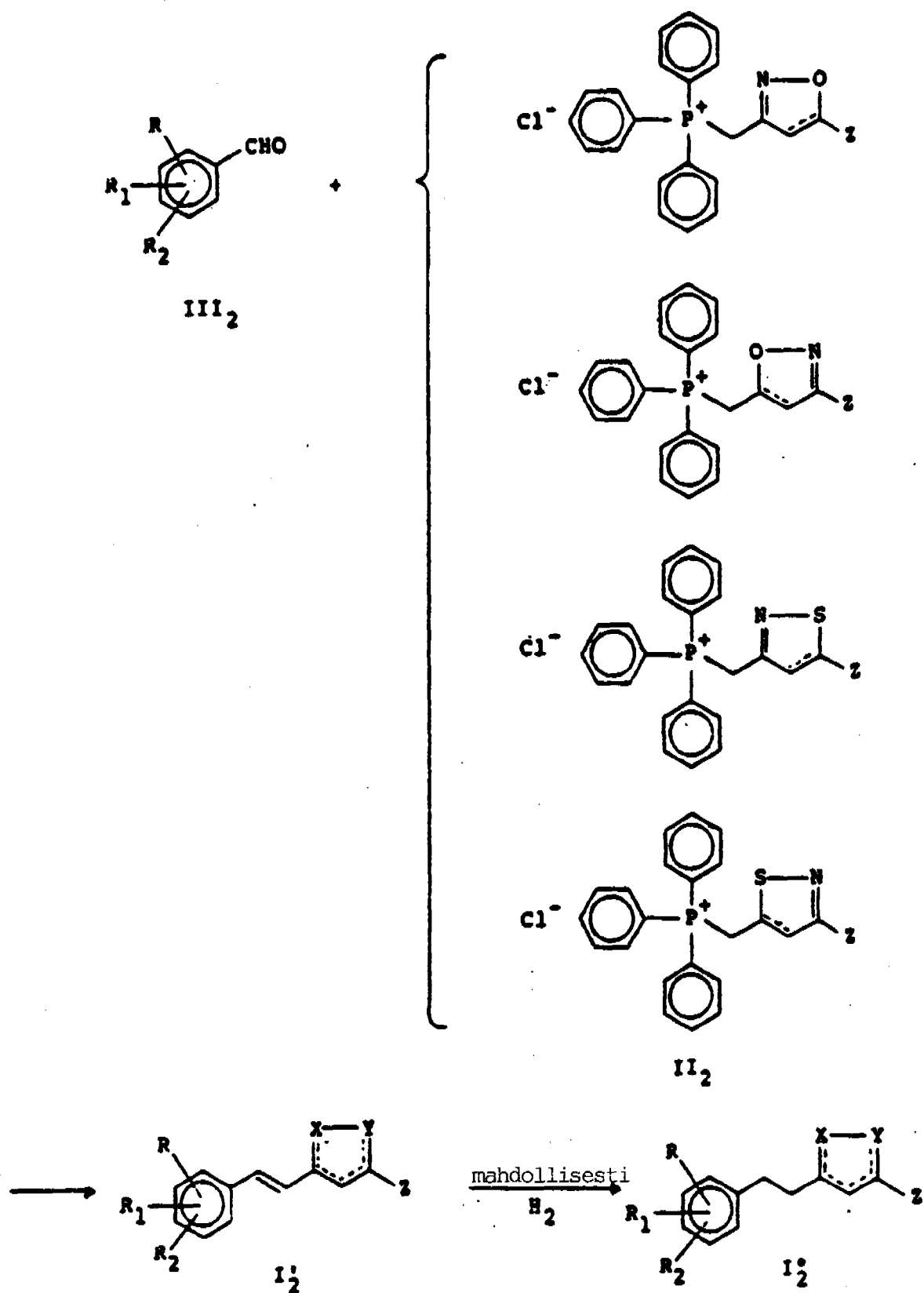
Samalla tavalla kaavan (I) mukaiset yhdisteet, joissa X ja Y ovat kumpikin N tai NR₅ ja joissa Q on CH₂ ja n on 1, voidaan valmistaa seuraavan kaavion Ia mukaisesti, käyttämällä vastaavia olosuhteita, kuin mitä esitettiin edellä kaaviossa I.

KAAVIO Ia



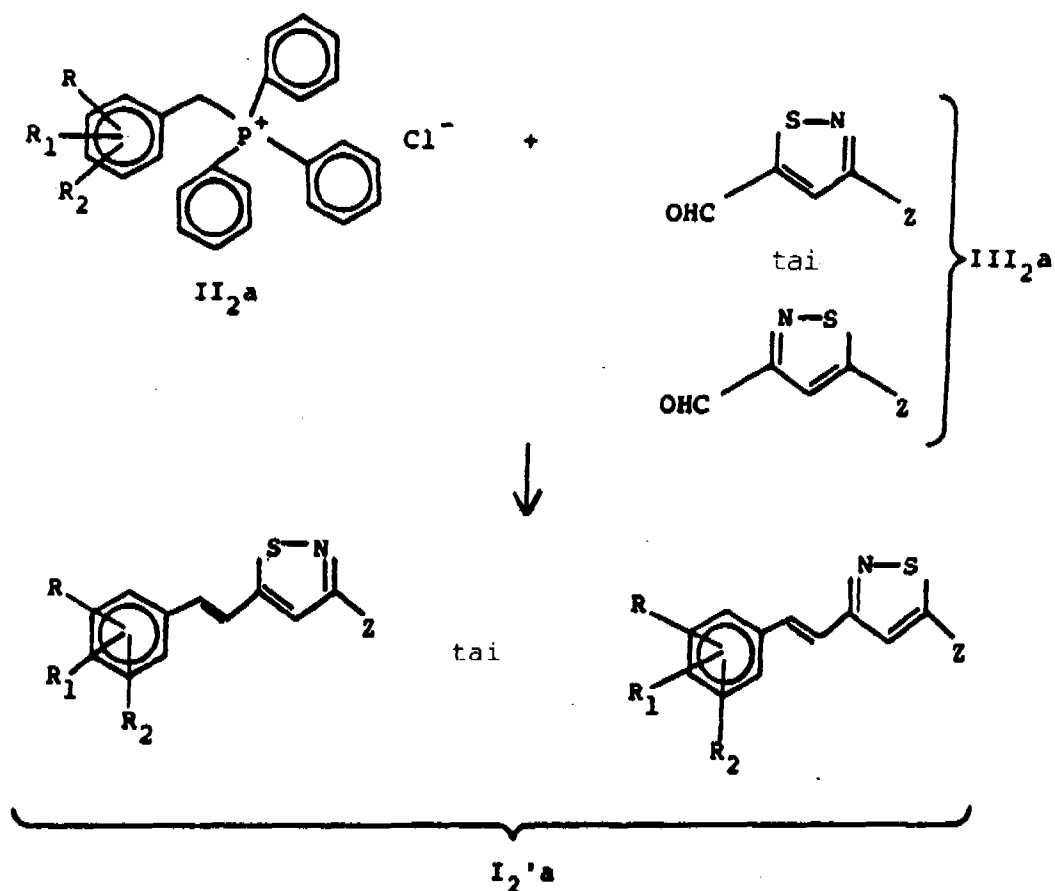
Edelleen kaavan (I'₂ mukaiset yhdisteet valmistetaan kuten seuraavissa kaavioissa II ja IIa esitetään.

KAAVIO II



jossa X ja Y ovat O tai N ja S tai N.

KAAVIO IIa



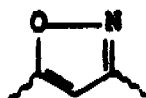
Kaavan (II_2) tai (II_2a) mukaisen yhdisteen trifenyylifosfoniumhalogenidi, mieluummin -kloridi saatetaan kosketukseen ylimäärän kanssa kaavan (III_2) tai (III_2a) mukaista yhdistettä liuottimessa, kuten dimetyylisulfoksidissa, tolueenissa tai vastaavassa, johon lisätään ekvivalenttinen määrä kalium-tert.-butoksidia. Seosta hämmennetään noin huoneen lämpötilassa 10 minuutista 2 tuntiin tai kauemmin inerttikaasuatmosfäärissä. Saadaan kaavan (I'_2) tai (I'_2a) mukainen yhdiste, jossa R , R_1 , R_2 ja Z tarkoittavat samaa kuin edellä ja Y ja X ovat kumpikin joko N tai O ja vastaavasti N tai S .

Tavallinen alan ammattimies voi suorittaa tavanomaisilla menetelmillä lievän hydrauksen, jolloin saadaan kaavan (I''_2) mukainen yhdiste, jossa R , R_1 , R_2 ja Z tarkoittavat samaa kuin edellä ja Y ja X ovat O tai N ja vastaavasti S tai N .

Lisäksi yhdisteet, joissa Z on määritelty siten, että kaksi substituenttia heterosyklisessä renkaassa, jonka kaava on

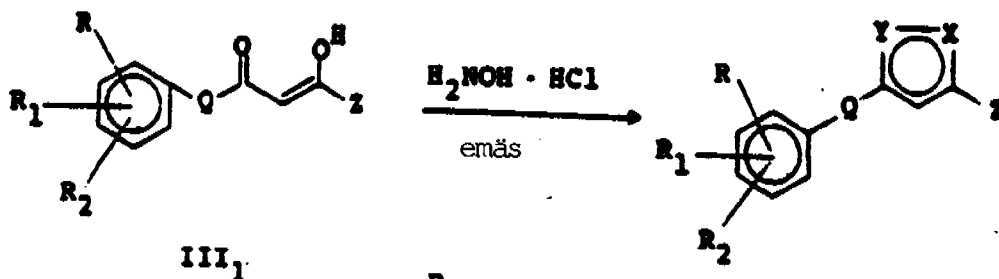


tai

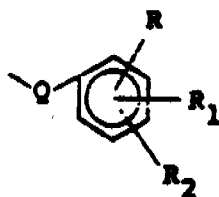


ovat samanlaiset, voidaan valmistaa seuraavan kaavion III mukaisesti.

KAAVIO III



joissa Z on



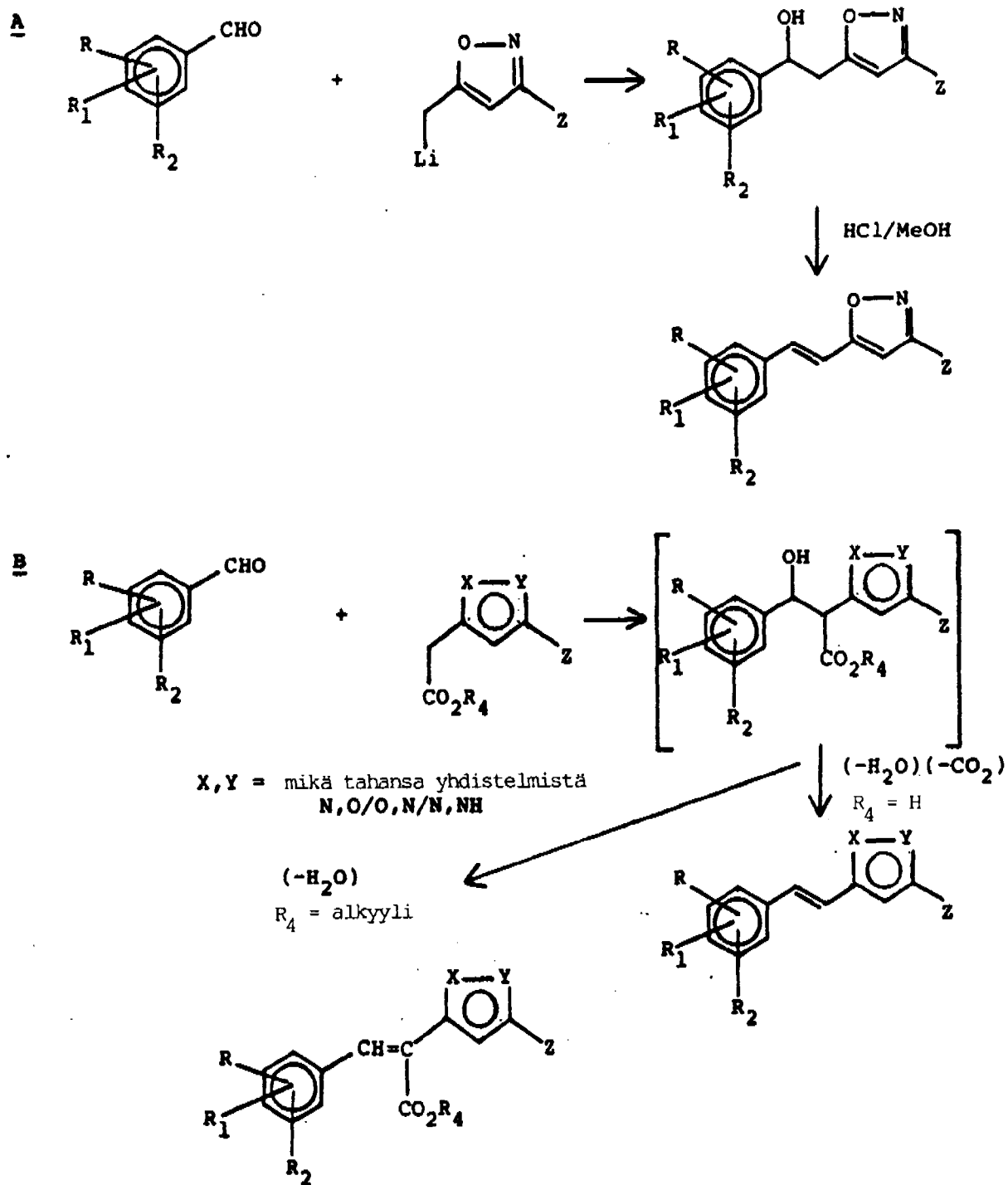
, ja joissa R, R₁, R₂ ja

Q tarkoittavat samaa kuin edellä ja Y ja X ovat joko O ja N tai N ja O.

Kaaviossa (III) esitetty reaktio suoritetaan yleensä siten, että ekvimolaariset määrät kaavan (III₃) mukaista yhdistettä ja hydroksyyliamiinihydrokloridia saatetaan reagoimaan liuottimessa, kuten metanolissa, etanolissa ja vastaavassa puskurin, kuten natriumasetaatin läsnäollessa

palautuslämpötilassa, kunnes TLC:llä todetaan reaktion tapahtuneen täydellisesti.

KAAVIO IV

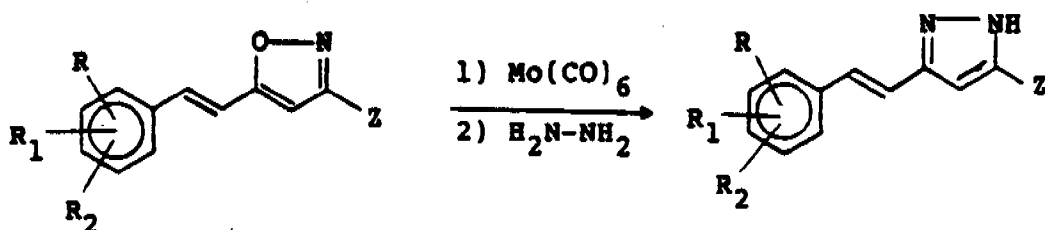


joissa R, R₁, R₂ ja Z tarkoittavat samaa kuin edellä.

Kaaviossa IV esitetty, vaiheen 1 synteesi suoritetaan yleensä tavalla, joka on analoginen menetelmien kanssa, joita ovat esittäneet C. Kashima et al., Bull. Chem. Soc. Japan, 46, 310 (1973) ja C. Kashima et al., Heterocycles, 6, 805 (1977). Odottamattomasti vaiheen 2 veden poistaminen (dehydrataatio), kun R_4 on H tai alkyyli ja myös seuraava dekarboksylaatio, kun R_4 on H, suoritetaan yhden astian reaktiona yhdessä vaiheen 1 kanssa.

Olosuhteet vaiheessa 2 ovat analogiset alalla tunnettujen kanssa ja siten alan ammattimiehen tuntemat.

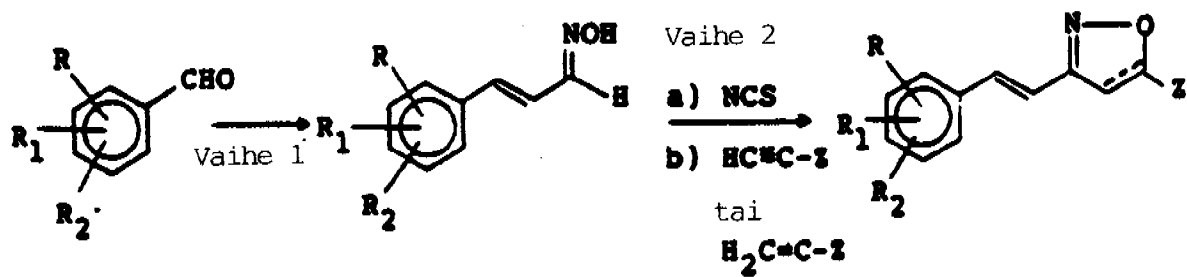
KAAVIO V



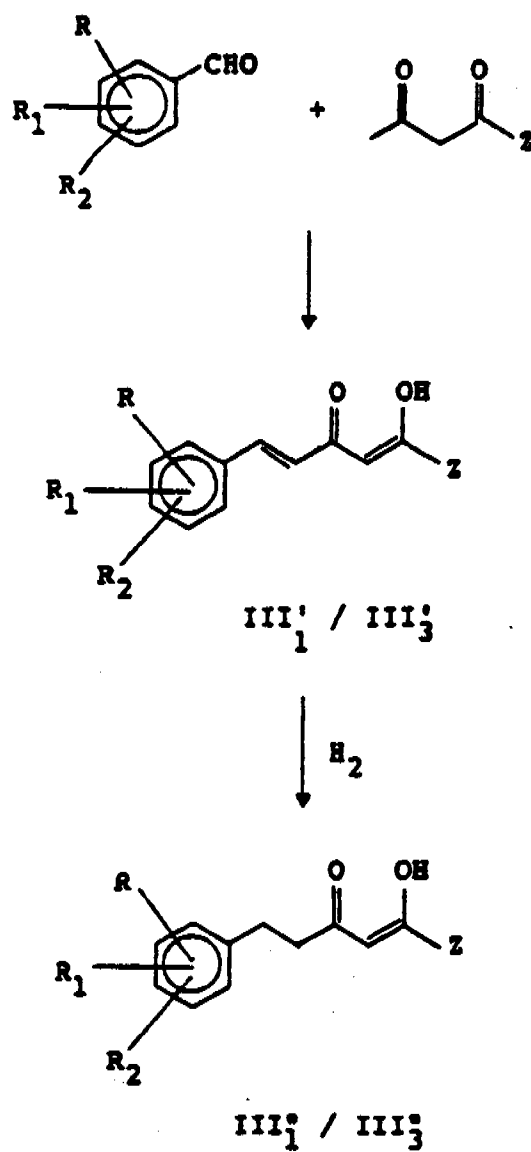
Olosuhteet edellä esitettyssä kaaviossa V ovat analogiset niiden kanssa, joita on kuvannut M. Nitta, J. Chem. Soc. Chem. Commun, 877, 1982.

Lopuksi olosuhteet, jotka ovat vastaavat myös vireillä olevassa hakemuksessa 851,003, jätetty 11. huhtikuuta 1986, esitettyjen kanssa, ovat käyttökelpoiset seuraavassa kaaviossa VI esitettyssä vaiheessa 1. Kaavion VI vaihe 2 suoritetaan käyttämällä vedettömiä olosuhteista inertissä liuottimessa lämpötilassa, joka on noin 0°C - 50°C , reaktioajan ollessa 90 minuutista 18 tuntiin.

KAAVIO VI



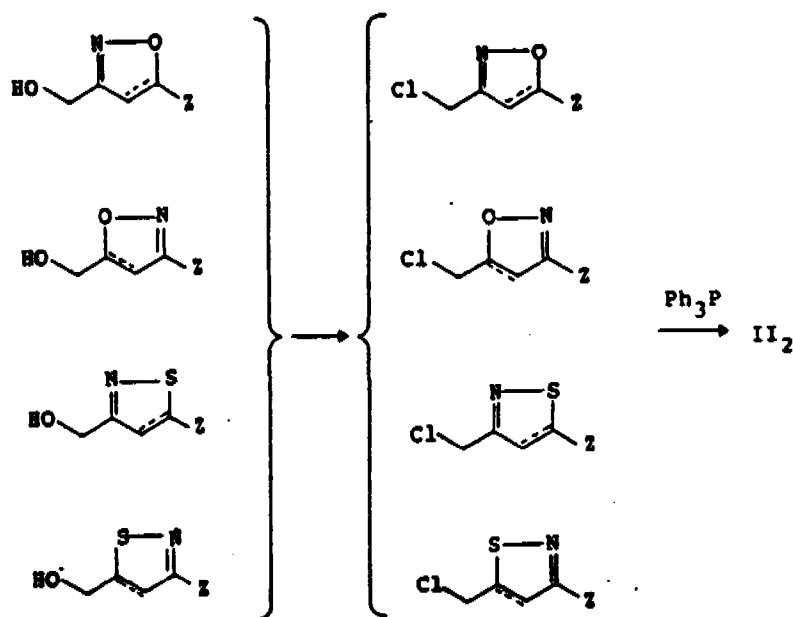
KAAVIO VII



Kaavion VII mukaiset yhdisteet ovat yhdisteitä, joissa R, R₁, R₂ ja Z tarkoittavat samaa kuin edellä, kaavan (III'₃) ja (III"₃) mutta kaavan (III'₁) ja (III"₁) mukaiset yhdisteet ovat symmetrisiä.

Lopuksi kaavan (II₂) mukainen yhdiste, joka on esitetty edellä kaaviossa II, voidaan valmistaa seuraavalla menetelmällä.

KAAVIO IX



Tietyissä olosuhteissa on välituotteissa tarpeen suojata joko N tai O edellä esitetyssä menetelmässä sopivilla suojaryhmillä, jotka ovat tunnettuja. Tällaisten sopivien happi- ja typpisuojaryhmien liittäminen ja poistaminen on orgaanisessa kemiassa hyvin tunnettua; katso esimerkiksi "Protective Groups in Organic Chemistry", J. F. W. McOmie, ed., (New York, 1973), sivut 43ff, 95ff, J. F. W. McOmie, Advances in Organic Chemistry, Vol. 3, 191-281 (1963); R. A. Borssonas, Advances in Organic Chemistry, Vol. 3, 159-190 (1963); ja J. F. W. McOmie, Chem. & Ind., 603 (1979).

Esimerkkejä sopivista happisuojaryhmistä ovat bentsyyli, tert.-butyylidimetyylisilyyli, etoksietyyli ja vastaavat. Osan, joka sisältää N-H-ryhmän, suojaaminen on tapreen joissain edellä kuvatuissa menetelmissä tämän keksinnön

mukaisten yhdisteiden valmistamiseksi. Sopivia typpisuojarahmiä ovat bentsyyli, trifenyylimetyyli, trialkyyilisilyyli, trikloorietyylikarbamaatti, trikloorietoksikarbonyyli, vinyylioksikarbamaatti ja vastaavat.

Tietyissä olosuhteissa on tarpeen suojata kaksi eri haptiatomia erilaisilla suojaryhmillä, siten että toinen voidaan selektiivisesti poistaa toisen jäädessä paikoilleen. Tällä tavalla käytetään bentsyyli- ja tert.-butyyliidimetyylisilyyliryhmiä; toinen on poistettavissa toisen läsnäollessa; bentsyyli voidaan poistaa katalyyttisesti hydraamalla ja tert.-butyyliidimetyylisilyyli poistetaan reaktiolla esimerkiksi tetra-n-butyliammoniumfluoridin kanssa.

Menetelmässä, joka tässä on kuvattu keksinnön mukaisten yhdisteiden valmistamiseksi, vaatimukset suojaryhmien suhteen ovat yleensä organisen kemian alalla ammattimiehen hyvin tuntemat ja näin ollen sopivien suojaryhmien käyttö kuuluu välttämättömästi tässä kuvattujen kaavioiden menetelmiin, vaikkei sitä nimenomaisesti kuvata.

Tässä kuvatut reaktiotuotteet eristetään tavanomaisin keinoin, kuten uuttamalla, tislamalla, kromatografisesti ja vastaavilla tavoilla.

Lähtöaineet, joita tässä ei kuvata, ovat kaupallisesti saatavissa ja ovat tunnettuja tai ne voidaan valmistaa alalla tunnettujen menetelmien mukaisesti.

Edellä kuvatun kaavan (I) mukaisten yhdisteiden suolat valmistetaan saattamalla sopiva emäs tai happo reagoimaan stökiömetrisen ekvivalentin kanssa kaavan (I) mukaisia yhdisteitä, jolloin saadaan niiden farmaseuttisesti hyväksyttävät suolat.

Keksintöä kuvataan edelleen yksityiskohtaisesti seuraavilla, tyypillisillä esimerkeillä. Tällaiset esimerkit eivät ole tarkoitettut rajoittamaan keksintöä.

Esimerkki 1

3,5-bis[β -(4'-hydroksi-3'-metoksifenyyli)etenyyli]-pyratsoli

Kurkkumiinia (5,93 g, 16,1 mmoolia) (Sigma Co., St. Louis) liuotetaan 100 ml:aan 50 %:ista etanolia butanolissa. Lisätään hydratsiinihydraattia (0,81 g, 16,1 mmoolia) ja 0,5 ml etikkahapoa. Reaktioseosta lämmitetään öljyhauteessa 60°C:ssa 24 tuntia. Liuottimet poistetaan tyhjössä ja jäännös kromatografoidaan piihappogeelillä etyyliasetaatissa, saadaan punainen, kiinteä aine. Tuote kiteytetään uudestaan metanoli/vedestä, saadaan 0,3 g tuotetta hydraattina. Analyysi kaavalle $C_{21}H_{20}N_2O_4 \cdot 0,1$ moolia H_2O laskettuna C-68,87, H-5,52, N-7,65. Saatu: C-68,77, H-5,50, N-7,44. Sul.p. 211-214°C.

Esimerkki 2

3,5-bis[β -(4'-hydroksi-3'-metoksifenyyli)etyyli]-pyratsoli

Esimerkin 1 menetelmän mukaisesti 1,7-bis(4'-hydroksi-3-metoksifenyyli)-3,5-heptadioni (Bull. Acad. Polon. Sci., 6, 481-486, 1958) saatetaan reagoimaan hydratsiinihydraatin kanssa, jolloin saadaan 3,5-bis[β -(4'-hydroksi-3'-metoksifenyyli)etyyli]pyratsoli, saanto 65 %, sul.p. 125-128°C.

Esimerkki 3

3,5-bis[β -(4'-hydroksifenyyli)etyylilpyratsoli

Esimerkin 1 menetelmän mukaisesti 1,7-bi(4'-hydroksifenyyli)-3,5-heptadioni saatetaan reagoimaan hydratsiinihydraatin kanssa, jolloin saadaan 3,5-bis[β -(4'-hydroksifenyyli)etyylilpyratsoli, saanto 45 %, sul.p. 193-195°C.

Esimerkki 4

3-[β -(4'-hydroksi-3'-metoksifenyyli)etenyyli]-5-fenyyli-pyratsoli

Esimerkin 1 menetelmän mukaisesti 1-(4'-hydroksi-3'-metoksifenyyli)-5-fenyyli-1-penteeni-3,5-dioni saatetaan reagoimaan Hydratsiinihydraatin kanssa, jolloin saadaan 3-[β -(4'-hydroksi-3'-metoksifenyyli)etenyyli]-5-fenyyli-pyratsoli, saanto 9 %, sul.p. 132-134°C.

Esimerkki 5

3-[β -(4'-hydroksi-3'-metoksifenyyli)etenyyli]-5-metyyli-pyratsoli

Esimerkin 1 menetelmän mukaisesti 1-(4'-hydroksi-3'-metoksifenyyli)-1-hekseeni-3,5-dioni saatetaan reagoimaan hydratsiinihydraatin kanssa, jolloin saadaan 3-[β -(4'-hydroksi-3'-metoksifenyyli)etenyyli]-5-metyyli-pyratsoli, saanto 53 %, sul.p. 144-146°C.

Esimerkki 6

3-[β -(4'-hydroksi-3'-metoksifenyyli)etyyli]-5-metyyli-pyratsoli

Esimerkin 1 menetelmän mukaisesti 1-(4'-hydroksi-3'-metoksifenyyli)-3,5-heksaanidioni saatetaan reagoimaan hydratsiinihydraatin kanssa, jolloin saadaan 3-[β -(4'-hydroksi-3'-metoksifenyyli)etyyli]-5-metyylipyratsoli, saanto 68 %, sul.p. 84-86°C.

Esimerkki 7

3-[β -(4'-hydroksi-3'-kloorifenyyli)etenyyli]-5-metyyli-pyratsoli

Esimerkin 1 menetelmän mukaisesti 1-[4'-hydroksi-3'-kloorifenyyli)-1-hekseeni-3,5-dioni saatetaan reagoimaan hydratsiinihydraatin kanssa, jolloin saadaan 3-[β -(4'-hydroksi-3'-kloorifenyyli)etenyyli]-5-metyylipyratsoli, saanto 61 %, sul.p. 183-184°C.

Esimerkki 9

3-[β -(4'-hydroksi-3'-metoksifenyyli)etenyyli]-5-etyyli-pyratsoli

Esimerkin 1 menetelmän mukaisesti 1-(4'-hydroksi-3'-metoksifenyyli)-1-hepteeni-3,5-dioni saatetaan reagoimaan hydratsiinihydraatin kanssa, jolloin saadaan 3-[β -(4'-hydroksi-3'-metoksifenyyli)etenyyli]-5-etyylipyratsoli, saanto 26 %, sul.p. 61-64°C.

Esimerkki 10

Etyyli-3-(β -(3-metoksi-4-hydroksifenyyli)etenyyli)-1H-pyratsoli-5-karboksylaatti

Esimerkin 1 menetelmän mukaisesti etyyli-6-(3-metoksi-4-hydroksifenyyli)-2,4-dioksi-5-heksenoaatti saatetaan reagoimaan hydrastiinihydraatin kanssa, jolloin saadaan etyyli-3-[β -(3-metoksi-4-hydroksifenyyli)etenyyli]-1H-pyratsoli-5-karboksylaatti, saanto 51 %, sul.p. 99-101°C.

Esimerkki 10A

3-[β -(4'-hydroksi-3'-metoksifenyyli)etenyyli]-5-trifluorimetyylipyratsoli

Esimerkin 1 menetelmän mukaisesti 1-(4'-hydroksi-3'-metoksifenyyli)-6,6,6-trifluori-1-hekseeni-3,5-dioni saatetaan reagoimaan hydratsiinihydraatin kanssa, jolloin saadaan 3-[β -(4'-hydroksi-3'-metoksifenyyli)etenyyli]-5-trifluorimetyylipyratsoli, saanto 71 %, sul.p. 145-147°C.

Esimerkki 10B

3-[β -(4'-t-butyylidimetyylisilyylioksi-3'-metoksifenyyli)etenyyli]-5-metyylipyratsoli

Esimerkin 1 menetelmän mukaisesti 1-(4'-t-butyylidimetyylisilyylioksi-3'-metoksifenyyli)-1-hekseeni-3,5-dioni saatetaan reagoimaan hydratsiinihydraatin kanssa, jolloin saadaan 3-[β -(4'-t-butyylidimetyylisilyylioksi-3'-metoksifenyyli)etenyyli]-5-metyylipyratsoli, saanto 52 %, riittävän puhdasta käytettäväksi edelleen.

Esimerkki 10C

3-[β -(4'-t-butyylidimetyylisilyylioksi-3,5-dimetoksi-fenyyli)etenyyli]-5-metyylipyratsoli

Esimerkin 1 menetelmän mukaisesti 1-(4'-t-butyylidimetyylisilyylioksi-3',5'-dimetoksifenyyli)-1-hekseeni-3,5-dioni saatetaan reagoimaan hydratsiinihydraatin kanssa, jolloin saadaan 3-[β -(4'-t-butyylidimetyylisilyylioksi-3',5'-dimetoksifenyyli)etenyyli]-5-metyylipyratsoli, saanto 32 %, sul.p. 133-136°C.

Esimerkki 10D

(E)-5-[β -(4'-hydroksi-3',5'-dimetoksifenyyli)etenyyli]-3-metyyli-1H-pyratsoli-1-etikkahapon etyyliesteri

Liuos, jossa on 1-(4'-hydroksi-3',5'-dimetoksifenyyli)-1-hekseeni-3,5-dionia (1,0 g, 3,8 mmoolia) absoluuttisessa etanolissa (100 ml), lisätään liuokseen, jossa on etyylihydratsinoasettaattia absoluuttisessa etanolissa (100 ml) menetelmän mukaan, jonka ovat esittäneet A. Carmi et al., J. Org. Chem., 25, 44 (1960). Reaktioseos hapotetaan etikkahapolla (2 ml) ja sitä sekoitetaan 30 minuuttia huoneen lämpötilassa. Liuotin haihdutetaan ja jäännös suspendoidaan veteen (50 ml). Kiinteä aine, joka kerätään, puhdistetaan sen jälkeen pikakromatografisesti (piihappogeeli, metyleenikloridi/etyyliasetatti, 1:1) ja sen jälkeen kiteytetään uudestaan (metyleenikloridi/etyyliasetatti, 1:1), saadaan 0,45 g (34 %) (E)-5-[β -(4'-hydroksi-3',5'-dimetoksifenyyli)etenyyli]-3-metyyli-1H-pyratsoli-1-etikkahapon etyyliesteriä, sul.p. 159-160°C. Analyysi kaavalle $C_{18}H_{22}N_2O_5$. Laskettu C-62,42, H-6,40, N-8,09. Saatu C-62,08, H-6,39, N-8,26.

Esimerkki 10E

5-[β -(4'-t-butyylidimetyyllisilyylioksi-3'-metoksifenyyli)etenyyli]-3-metyyli-1H-pyratsoli-1-etikkahapon metyyliesteri; ja 3-[β -(4'-t-butyylidimetyyllisilyylioksi-3'-metoksifenyyli)etenyyli]-5-metyyli-1H-pyratsoli-1-etikkahapon metyyliesteri

3-[β -(4'-t-butyylidimetyyllisilyylioksi-3'-metoksifenyyli)etenyyli]-5-metyylipyratsolia (2,57 g, 7,5 mmoolia) liuotetaan DMF:ään (20 ml). Kaliumkarbonaattia (10,30 g, 75 mmoolia) jauhetaan hienoksi jauheeksi ja lisätään reaktioseokseen. Reaktioseosta sekoitetaan huoneen lämpötilassa 10 minuuttia argonatmosfäärissä. Lisätään metyylibromiasetaattia ja reaktioseosta sekoitetaan 2 tuntia. Sen jälkeen seos kaadetaan veteen (200 ml) ja neutraloidaan vesipitoisella HCl:llä. Kerrokset erotetaan ja vesipitoinen kerros pestään metyleenikloridilla. Yhdistetyt, orgaaniset kerrokset pestään vedellä ja suolaliuoksella. Kuivataan $MgSO_4$:llä, jonka jälkeen haihduttamalla liuotimet saadaan ruskea öljy. Pikakromatografisesti (10 %:inen etyylietteri metyleenikloridissa) erotetaan kaksi tuotetta: 3-[β -(4'-t-butyylidimetyyllisilyylioksi-3'-metoksifenyyli)etenyyli]-5-metyyli-1H-pyratsoli-1-etikkahapon metyyliesteri ($R_f = 0,31$); 1,5 g; ja 5-[β -(4'-t-butyylidimetyyllisilyylioksi-3'-metoksifenyyli)etenyyli]-3-metyyli-1H-pyratsoli-1-etikkahapon metyyliesteri ($R_f = 0,14$), 0,55 g.

Esimerkki 10F

3-[β -(4'-t-butyylidimetyylisilyylioksi-3',5'-dimetoksifenyyli)etenyyli]-5-metyyli-lH-pyratsoli-l-etikkahapon metyyliesteri ja 5-(β -(4'-t-butyylidimetyylisilyylioksi-3',5'-dimetoksifenyyli)etenyyli)-3-metyyli-lH-pyratsoli-l-etikkahapon metyyliesteri

Esimerkin 10E menetelmän mukaisesti 3-[β -(4'-t-butyylidimetyylisilyylioksi-3',5'-dimetoksifenyyli)etenyyli]-5-metyylipyratsoli (3,5 g, 9,35 mmoolia) saatetaan reagoimaan metyylibromiasetaatin kanssa, jolloin saadan 3-[β -(4'-t-butyylidimetyylisilyylioksi-3',5'-dimetoksifenyyli)etenyyli]-5-metyyli-lH-pyratsoli-l-etikkahapon metyyliesteri, 2,3 g (55 %), sul.p. 139-141°C; ja 5-[β -(4'-t-butyylidimetyylisilyylioksi-3',5'-dimetoksifenyyli)etenyyli]-3-metyyli-lH-pyratsoli-l-etikkahapon metyyliesteri, 0,9 g (21 %), sul.p. 150-151°C.

Esimerkki 10G

3-[β -(4'-hydroksi-3'-5'-di-t-butyylifenyyli)etenyyli]-5-metyyli-lH-pyratsoli-l-etikkahapon metyyliesteri ja 5-[β -(4'-hydroksi-3',5'-di-t-butyylifenyyli)etenyyli]-3-metyyli-lH-pyratsoli-l-etikkahapon metyyliesteri

Esimerkin 10E menetelmän mukaisesti 3-[β -(4'-hydroksi-3',5'-di-t-butyylifenyyli)etenyyli]-5-metyylipyratsoli (3,0 g, 9,6 mmoolia) saatetaan reagoimaan metyylibromiasetaatin kanssa DMF:ssä, sillä poikkeuksella, että kaliumkarbonaatin sijasta käytetään natriumasetaattia. Pikakromatografisesti erotetaan 3-[β -(4'-hydroksi-3',5'-di-t-butyylifenyyli)etenyyli]-5-metyyli-lH-pyratsoli-l-etikkahapon metyyliesteri, 0,65 g (18 %), sul.p. 170-174°C; ja 5-[β -(4'-hydroksi-3',5'-di-t-butyylifenyyli)etenyyli]-3-

metyyli-1H-pyratsoli-1-etikkahapon metyyliesteri
(HCl-suolana) 0,72 g (17 %), sul.p. 179-180°C. Analyysi
kaavalle C₂₃H₃₃ClN₂O₃. Laskettu C-65,62, H-7,90, N-6,65,
Cl-8,42. Saatu C-65,53, H-7,99, N-6,46, Cl-8,31.

Esimerkki 10G'

3-[β-(4'-hydroksi-3',5'-di-t-butyylifenyyli)etenyyli]-1,5-
dimetyylipyratsoli ja 5-[β-(4'-hydroksi-3',5'-di-t-bu-
tyylifenyyli)etenyyli]-1,3-dimetyylipyratsoli

Esimerkin 10G menetelmän mukaisesti 3-[β-(4'-hydroksi-
3',5'-di-t-butyylifenyyli)etenyyli]-5-metyylipyratsoli
saatetaan reagoimaan metyylijodidin ja natriumasetaatin
kanssa, jolloin saadaan kaksi paikkaisomeerista tuotetta,
jotka erotetaan pikakromatografisesti (kloroformi):

3-[β-(4'-hydroksi-3',5'-di-t-butyylifenyyli)etenyyli]-
1,5-dimetyylipyratsoli (%), sul.p. 155-157°C; ja
5-[β-(4'-hydroksi-3',5'-di-t-butyylifenyyli)etenyyli]-
1,3-dimetyylipyratsoli (%), sul.p. 120-122°C.

Esimerkki 10H

3-[β-(4'-hydroksi-3',5'-dimetoksifenyyli)etenyyli]-5-
metyyli-1H-pyratsoli-1-etikkahapon metyyliesteri

Liukseen, jossa on 3-[β-(4'-t-butyylidimetyylisilyyli-
oksi-3',5'-dimetoksifenyyli)etenyyli]-5-metyyli-1H-pyrat-
soli-1-etikkahapon metyyliesteri (2,25 g, 5,0 mmoolia)
kuivassa THF:ssä (150 ml), lisätään tetra-n-butyyliammo-
niumfluoridia (7,5 ml, 1 M liuos THF:ssä) 0°C:ssa. Reak-
tioseosta sekoitetaan 0°C:ssa yksi tunti, jonka jälkeen
se sammutetaan lisäämällä tipoittain suolaliuosta
(100 ml) 0°C:ssa. Kerrokset erotetaan ja vesipitoinen
kerros uutetaan etyyliasetaatilla. Yhdistetyt, orgaaniset

kerrokset haihdutetaan ja jäännös puhdistetaan pikakromatografisesti (etyyliasetatti/metyleenikloridi, 1:1), saadaan 1,35 g (80 %) 3-[β -(4'-hydroksi-3',5'-dimetoksifenyyli)etenyyli]-5-metyyli-1H-pyratsoli-1-etikkahapon metyyliesteri, sul.p. 112-114°C. Analyysi kaavalle $C_{17}H_{20}N_2O_5$. Laskettuna C-61,44, H-6,07, N-8,43. Saatu C-61,23, H-6,08, N-8,44.

Esimerkki 10I

5-[β -(4'-hydroksi-3'-metoksifenyyli)etenyyli]-5-metyyli-1H-pyratsoli-1-etikkahapon metyyliesteri

Esimerkin 10H menetelmän mukaisesti 5-[β -(4'-t-butyylidimetyylisilyylioksi-3'-metoksifenyyli)etenyyli]-3-metyyli-1H-pyratsoli-1-etikkahapon metyyliesteri saatetaan reagoimaan tetra-n-butyyliammoniumfluoridin kanssa, saadaan 5-[β -(4'-hydroksi-3'-metoksifenyyli)etenyyli]-3-metyyli-1H-pyratsoli-1-etikkahapon metyyliesteri, saanto 46 %, sul.p. 159-160°C. Analyysi kaavalle $C_{16}H_{18}N_2O_4$. Laskettu C-63,55, H-6,01, N-9,27. Saatu C-63,68, H-6,05, N-9,20.

Esimerkki 10J

3-[β -(4'-hydroksi-3'-metoksifenyyli)etenyyli]-5-metyyli-1H-pyratsoli-1-etikkahapon metyyliesteri

Esimerkin 10H menetelmän mukaisesti 3-[β -(4'-t-butyylidimetyylisilyylioksi-3'-metoksifenyyli)etenyyli]-5-metyyli-1H-pyratsoli-1-etikkahapon metyyliesteri saatetaan reagoimaan tetra-n-butyyliammoniumfluoridin kanssa, saadaan 3-[β -(4'-hydroksi-3'-metoksifenyyli)etenyyli]-5-metyyli-1H-pyratsoli-1-etikkahapon metyyliesteri, saanto 78 %, sul.p. 141-143°C. Analyysi kaavalle $C_{16}H_{18}N_2O_4$. Laskettu C-63,55, H-6,01, N-9,27. Saatu C-63,53, H-6,02, N-8,89.

Esimerkki 10K

3-[β -(4'-hydroksi-3'-metoksifenyyli)etenyyli]-5-metyyli-
1H-pyratsoli-1-etikkahappo

Liuosta, jossa on 3-[β -(4'-hydroksi-3'-metoksifenyyli)etenyyli]-5-metyyli-1H-pyratsoli-1-etikkahapon metyyliesteriä (1,1 g, 3,6 mmoolia) vesipitoisessa natriumhydroksidissa (200 ml, 1 N liuos), sisältäen yhdisteen liuottamiseksi tarvittavan vähäisen määrän kuumaa etanolia, kuumennetaan höyryhauteella 2 tuntia. Reaktioseos jäädytetään ja neutraloidaan 4 N HCl:llä. Muodostunut sakka kerätään suodattamalla ja kiteytetään uudestaan 2-propanoli/vedestä, saadaan 3-[β -(4'-hydroksi-3'-metoksifenyyli)etenyyli]-5-metyyli-1H-pyratsoli-1-etikkahappo, 0,64 g (62 %), sul.p. 225-232°C. Analyysi kaavalle C₁₅H₁₆N₂O₄. Laskettu C-62,49, H-5,59, N-9,72. Saatu C-62,35, H-5,64, N-9,69.

Esimerkki 10L

5-[β -(4'-hydroksi-3'-metoksifenyyli)etenyyli]-3-metyyli-
1H-pyratsoli-1-etikkahappo

Esimerkin 10K menetelmän mukaisesti 5-[β -(4'-hydroksi-3'-metoksifenyyli)etenyyli]-3-metyyli-1H-pyratsoli-1-etikkahapon metyyliesteri saippuoidaan, saadan 5-[β -(4'-hydroksi-3'-metoksifenyyli)etenyyli]-3-metyyli-1H-pyratsoli-1-etikkahappo, saanto 71 %. Sul.p. 265-268°C. Analyysi kaavalle C₁₅H₁₆N₂O₄. Laskettu C-62,49, H-5,59, N-9,72. Saatu C-62,26, H-5,58, N-9,56.

Esimerkki 10M

5-[β -(4'-hydroksi-3',5'-dimetoksifenyyli)etenyyli]-3-metyyli-1H-pyratsoli-1-etikkahappo

Esimerkin 10K menetelmän mukaisesti 5-[β -(4'-hydroksi-3',5'-dimetoksifenyyli)etenyyli]-3-metyyli-1H-pyratsoli-1-etikkahapon metyyliesteri saippuoidaan, saadaan 5-[β -(4'-hydroksi-3',5'-dimetoksifenyyli)etenyyli]-3-metyyli-1H-pyratsoli-1-etikkahappo, saanto 90 %. Sul.p. 240-243°C. Analyysi kaavalle C₁₆H₁₈N₂O₅·0,1 H₂O. Laskettu C-60,03, H-5,73, N-8,75. Saatu C-59,90, H-5,50, N-8,66.

Esimerkki 10N

3-[β -(4'-hydroksi-3',5'-dimetoksifenyyli)etenyyli]-5-metyyli-lH-pyratsoli-l-etikkahappo

Esimerkin 10K menetelmän mukaisesti 3-[β -(4'-hydroksi-3',5'-dimetoksifenyyli)etenyyli]-5-metyyli-lH-pyratsoli-l-etikkahapon metyyliesteri saippuoidaan, saadaan 3-[β -(4'-hydroksi-3',5'-dimetoksifenyyli)etenyyli]-5-metyyli-lH-pyratsoli-l-etikkahappo, saanto 65 %. Sul.p. 232-234°C. Analyysi kaavalle $C_{16}H_{18}N_2O_5$. Laskettu C-60,37, H-5,70, N-8,80. Saatu C-60,20, H-5,88, N-8,53.

Esimerkki 10P

5-[β -(4'-hydroksi-3',5'-di-t-butyylifenyyli)etenyyli]-3-metyyli-lH-pyratsoli-l-etikkahappo

Esimerkin 10K menetelmän mukaisesti 5-[β -(4'-hydroksi-3',5'-di-t-butyylifenyyli)etenyyli]-3-metyyli-lH-pyratsoli-l-etikkahapon metyyliesteri saippuoidaan, saadaan 5-[β -(4'-hydroksi-3',5'-di-t-butyylifenyyli)etenyyli]-3-metyyli-lH-pyratsoli-l-etikkahappo, saanto 50 %. Sul.p. 220-224°C. Analyysi kaavalle $C_{22}H_{30}N_2O_3$. Laskettu C-71,32, H-8,16, N-7,56. Saatu C-71,14, H-8,16, N-7,46.

Esimerkki 10Q

3-[β -(4'-hydroksi-3',5'-di-t-butyylifenyyli)etenyyli]-5-metyyli-lH-pyratsoli-l-etikkahappo

Esimerkin 10K menetelmän mukaisesti 3-[β -(4'-hydroksi-3',5'-di-t-butyylifenyyli)etenyyli]-5-metyyli-lH-pyratsoli-l-etikkahapon metyyliesteri saippuoidaan, saadaan 3-[β -(4'-hydroksi-3',5'-di-t-butyylifenyyli)etenyyli]-5-metyyli-

1H-pyratsoli-1-etikkahappo, saanto 50 %. Sul.p.
227-229°C. Analyysi kaavalle C₂₂H₃₀N₂O₃. Laskettu
C-71,32, H-8,16, N-7,56. Saatu C-71,22, H-8,18, N-7,53.

Esimerkki 11

3-[β-(3-metoksi-4-hydroksifenyyli)etenyyli]-1H-pyratsoli-
5-karboksylihappo

Etyyli-3-[β-(3-metoksi-4-hydroksifenyyli)etenyyli]-1H-pyratsoli-5-karboksylaattia (0,49 g, 1,7 mmoolia) lisätään liuokseen, jossa on KOH:ta (0,38 g, 6,8 mmoolia) 50 ml:ssa EtOH:ta. Reaktioseosta kuumennetaan palautusjäähdyttään yön yli. Jäähdytetään huoneenlämpötilaan, jonka jälkeen reaktioseos laimennetaan 200 ml:ksi vedellä ja hapotetaan pH-arvoon 4 HCl:llä. Muodostuu valkoinen sakka, joka kerätään suodattamalla. Kuivataan tyhjössä P₂O₅:n läsnäollessa, saadaan 0,3 g (68 %) toivottua tuotetta, sul.p. 270-271°C (haj.).

Esimerkki 12

3,5-bis[β-(4'-hydroksi-3'-metoksifenyyli)etyyli]-isoksatsoli

1,7-bis(4'-hydroksi-3'-metoksifenyyli)-3,5-heptadioni (1,00 g, 2,7 mmoolia) (Bull. Acad. Polon. Sci 6, 481-486, 1958), hydroksyyliamiinihydrokloridi (0,19 g, 2,7 mmoolia) ja natriumasetaatti (0,44 g, 5,4 mmoolia) liuotetaan 50 ml:aan 95 %:ista etanolia. Reaktioseosta sekoitetaan ja keitetään palautusjäähdyttään yön yli. Liuotin poistetaan ja jäännös otetaan talteen etyyliasetaattiin. Etyyliasetaattiliuos pestään vedellä ja kuivataan magnesiumsulfaatilla. Sakka muodostuu seisotettaessa huoneen lämpötilassa 2 päivän ajan ja se kerätään suodatta-

malla, saadaan valkoinen kiinteä aine. Tämä kiinteä aine otetaan talteen 20 ml:aan etanolia, joka sisältää 0,5 ml 2 N kloorivetyhappoa. Liuosta kuumennetaan palautusjäähdyttäen yksi tunti. Neutraloidaan natriumbikarbonaatilla, jonka jälkeen etanoli haihdutetaan ja jäännös jaetaan etyyliasetaattiin ja veteen. Orgaaninen kerros kuivataan magnesiumsulfaatilla ja valutetaan läpi piihappogeelitäytteestä, joka pestään etyyliasetaatti/heksaanilla, 1:1. Haihduttamalla liuotin saadaan 0,2 g tuotetta hydraattina, sul.p. 106-107°C. Analyysi kaavalle $C_{21}H_{25}NO_6 \cdot 0,4$ moolia H_2O . Laskettu C-66,97, H-6,38 N-3,72. Saatu C-67,13, H-6,41, N-3,47.

Esimerkki 13

5-[β -(4'-asetoksi-3'-metoksifenyyli)etenyyli]-3-trifluorimetyyli-isoksatsoli

Liuokseen, jossa on isoksatsoli-3-trifluorimetyyli-5-metyylitrifenyylifosfoniumkloridia (350 mg, 0,78 mmoolia) dimetyylisulfoksidissa (5 ml), lisätään kalium-tert.-butoksidia (120 mg, 1,10 mmoolia). Seosta sekoitetaan huoneen lämpötilassa 45 minuuttia inerttikaasuatmosfäärissä. Sen jälkeen lisätään asetyyli-vanilliinia (170 mg, 0,89 mmoolia) ja reaktioseosta sekoitetaan lisää yksi tunti. Seos kaadetaan kyllästettyyn, vesipitoiseen ammoniumkloridiin ja uutetaan etyyliasetaattiin. Orgaaninen kerros pestään vedellä ja kuivataan magnesiumsulfaatilla. Konsentroimalla ja pikakromatografisesti (heksaani/etyyliasetaatti, 3:1) saadaan 150 mg 5-[β -(4'-asetoksi-3'-metoksifenyyli)etenyyli]-3-trifluorimetyyli-isoksatsolia, joka on riittävän puhdasta seuraavaan reaktioon.

Esimerkki 13A

(E)-5-[β -(4'-hydroksi-3',5'-bis(1,1-dimetyylietyyli)fenyyli)etenyyli]-3-trifluorimetyyli-isoksatsoli

Esimerkin 13 menetelmän mukaisesti kalium-tert.-butoksidin (264 mg) isoksatsoli-3-trifluorimetyyli-5-metyyli-trifenyylifosfoniumkloridin (1,054 g) ja 3,5-di-tert.-butyyli-4-hydroksi-bentsaldehydin (250 mg) annetaan reagoida DMSO:ssa 24 tuntia huoneen lämpötilassa, jolloin saadaan kahden olefiinisen tuotteen cis-trans-seos.

Keittämällä tätä isomeerista seosta palautusjäähdyttäen HCl/metanolissa (12 tuntia) saadaan puhdas (E)-5-[β -(4'-hydroksi-3',5'-bis(1,1-dimetyylietyyli)fenyyli)etenyyli]-3-trifluorimetyyli-isoksatsoli (350 mg); sul.p.

132-134°C. Analyysi kaavalle C₂₀H₂₄NO₂F₃. Laskettu C-65,38, H-6,58, N-3,81. Saatu C-65,58, H-6,68, N-3,92.

Esimerkki 14

5-[β -(4'-hydroksi-3'-metoksifenyyli)etenyyli]-3-trifluorimetyyli-isoksatsoli

Liuos, jossa on 5-[β -(4'-asetoksi-3'-metoksifenyyli)etenyyli]-3-trifluorimetyyli-isoksatsolia (120 mg, 0,34 mmoolia) metanolissa (3 ml), jäähdytetään 0°C:seen. Lisätään natriummetoksidia (40 mg, 0,68 mmoolia) ja seosta sekoitetaan 30 minuuttia. Seos laimennetaan etyyliasetaatilla ja pestään vedellä. Orgaaninen kerros kuivataan (magnesiumsulfaatti) ja konsentroidaan. Kiteyttämällä uudestaan heksaani/etyyliasetaatista saadaan 80 mg puhdasta 5-[β -(4'-hydroksi-3'-metoksifenyyli)etenyyli]-3-trifluorimetyyli-isoksatsolia; saanto 82 %, sul.p. 83-87°C.

Esimerkki 15

1,7-bis-(4'-hydroksifenyyli)-3,5-heptadioni

Liuosta, jossa on 1,7-bis-(4'-hydroksifenyyli)-1,6-heptadieeni-3,5-dioni (1,99 g, 6,5 mmoolia) tetrahydrofuraanissa (100 ml), hydrataan Raney-nikkelillä (0,2 g) 209,6 kPa:n (30,4 psi) vetypaineessa. THF haihdutetaan pois ja jäännös kromatografoidaan 5 %:isessa MeOH/CHCl₃:ssa, saadaan 1,6 g (79 %) toivottua tuotetta, sul.p. 108-110°C.

Esimerkki 16

1-(3'-metoksi-4'-hydroksifenyyli)heksaani-3,5-dioni

Esimerkin 15 menetelmän mukaisesti 1-(3'-metoksi-4'-hydroksifenyyli)-1-hekseeni-3,5-dioni hydrataan, jolloin saadaan 90 %:n saannolla 1-(3'-metoksi-4'-hydroksifenyyli)heksaani-3,5-dioni öljynä.

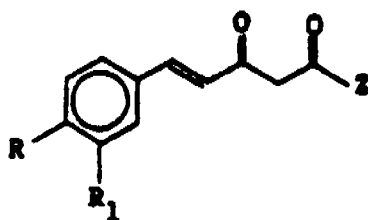
Esimerkki 17

1-(4'-hydroksi-3'-metoksifenyyli)-1-hekseeni-3,5-dioni

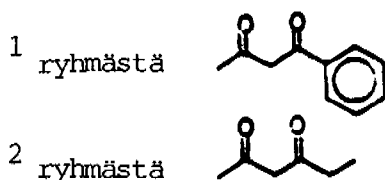
Boorihappoanhydridiä (16,32 g, 237,2 mmoolia) ja asetyyliasetonia sekoitetaan huoneen lämpötilassa typpiatmosfäärissä 12 tuntia. 4-hydroksi-3-metoksibentsaldehydiä (18,06 g, 18,8 mmoolia) ja tributyyliboraattia (364 g, 3,16 moolia) yhdistetään asetyyliasetoni/boorihappoanhydridi-kompleksiin 100 ml:ssa etyyliasetonia. Reaktioseosta sekoitetaan huoneen lämpötilassa yksi tunti, jonka jälkeen lisätään n-butyylimiamiinia (4,34 g, 59,4 mmoolia) neljässä yhtä suuressa annoksessa 8 tunnin kuluessa. Reaktioseosta sekoitetaan 12 tuntia. Siihen lisätään 300 ml

vettä, jossa on 20 ml konsentroitua kloorivetyhappoa, ja sekoitetaan 2 tuntia. Kiinteä aine, joka muodostuu, poistetaan suodattamalla Celiten läpi ja suodoksen kerrokset erotetaan. Etyyliasetaatikerros pestään 2 x 100 ml:lla kyllästettyä natriumbikarbonaattia, jonka jälkeen 100 ml:lla suolaliuosta. Kuivataan magnesiumsulfaatilla, jonka jälkeen liuotin haihdutetaan ja saadaan punainen, kiinteä aine. Kromatografoimalla 5 %:isessa etyyliasetaatissa/kloroformissa, saadaan 11,06 g (40 %) keltaista, kiinteää ainetta, sul.p 146-147°C. Analyysi kaavalle $C_{13}H_{14}O_4$ edellyttää C-66,65, H-6,04; saatu C-66,88, H-6,18.

Seuraavat yhdisteet valmistettiin edellä esitetyllä menetelmällä:



<u>Esim.</u>	<u>R</u>	<u>R₁</u>	<u>Z</u>	<u>Sulamispiste</u>	<u>Saanto</u>
18	HO	Cl	Me	155-157°C	14%
19	MeO	HO	Me	160-162°C	13%
20	HO	MeO	 ¹	155-157°C	75%
21	HO	MeO	Et ²	101-102°C	21%

Esimerkki 22

Etyyli-6-(3'-metoksi-4'-hydroksifenyyli)-2,4-dioksi-5-heksenoaatti

Natriummetalli (1,8 g, 0,078 moolia) liuotetaan absoluuttiseen etanoliin (50 ml) inerttikaasuatmosfäärissä. Sen jälkeen natriummetoksidiliuokseen lisätään hitaasti 1-(3'-metoksi-4'-hydroksifenyyli)-1-buten-3-onin (5,00 g, 0,026 moolia) etanolinen liuos. Seosta hämmennetään 10 minuuttia, jonka jälkeen lisätään dietyylioksalaattia (3,80 g, 0,026 moolia). Reaktioseosta sekoitetaan huoneen lämpötilassa 5 tuntia, jonka jälkeen hapotetaan konsentroidulla HCl:llä. Sen jälkeen sekoitetaan 0°C:ssa 1 tunti. Sakka kerätään ja kuivataan, saadaan 4,8 g etyyli-6-(3'-metoksi-4'-hydroksifenyyli)-2,4-dioksi-5-heksenoaattia; saanto 63 %, sul.p. 97-98°C.

Esimerkki 22A

1-(4'-t-butyylidimetyylisilyylioksi-3'-metoksifenyyli)-1-hekseeni-3,5-dioni

Liuos, jossa on 1-(4'-t-butyylidimetyylisilyylioksi-3'-metoksifenyyli)-1-buten-3-onia (12,8 g, 41,8 mmoolia) THF:ssä (50 ml), jäähdytetään -78°C:seen argonatmosfäärissä. Reaktioseokseen lisätään hitaasti litium-di-isopropyyliamidia (83,5 mmoolia 50 ml:ssa THF:ää). Reaktioseosta sekoitetaan -78°C:ssa 30 minuuttia. Sen jälkeen reaktioseokseen lisätään 30 minuutin kuluessa asetyylikloridia (16,4 g, 209 mmoolia) liuotettuna THF:ään (20 ml). Reaktio sammutetaan vesipitoisella HCl:llä. Kerrokset erotetaan ja vesipitoinen kerros pestään etyyliasetaatilla. Yhdistetyt orgaaniset kerrokset pestään kylästetyllä, vesipitoisella natriumbikarbonaatilla, kuivataan MgSO₄:llä ja haihdutetaan, saadaan punainen öljy. Pikakromatografisesti (etyylietteri/heksaani, 2:8) saadaan 5,0 g (34 %) 1-(4'-t-butyylidimetyylisilyylioksi-3'-metoksifenyyli)-1-heksen-3,5-dionia, sul.p. 81-85°C.

Esimerkki 22B

1-(4'-hydroksi-3'-metoksifenyyli)-6,6,6-trifluori-1-hekseeni-3,5-dioni

Esimerkin 22A menetelmän mukaisesti 1-(4'-hydroksi-3'-metoksifenyyli)-1-buten-3-oni saatetaan reagoimaan litium-di-isopropyylamidin (3,0 ekvivalenttia) ja trifluorietikkahapponhydridin (2,0 ekvivalenttia) kanssa, jolloin saadaan 1-(4'-hydroksi-3'-metoksifenyyli)-6,6,6-trifluori-1-heksen-3,5-dioni, saanto 10 %, sul.p. 97-100°C.

Esimerkki 22C

1-(4'-t-butyylidimetyylisilyylioksi-3'-metoksifenyyli)-
1-buten-3-oni

1-(4'-hydroksi-3'-metoksifenyyli)-1-buten-3-onin (10,0 g, 52 mmoolia) metyleenikloridiliuokseen (100 ml) lisätään trietyyliamiinia (5,8 g, 57,2 mmoolia) ja tert.-butyylikloridimetyylisilaania (15,7 g, 104 mmoolia). Reaktioseosta sekoitetaan huoneen lämpötilassa 12 tuntia argon-atmosfäärissä. Seos pestään vedellä (3 x 100 ml) ja suolaliuoksella (100 ml). Orgaaninen kerros kuivataan MgSO_4 :llä ja haihdutetaan. Pikakromatografisesti (etyylietteri/heksaani, 1:1) saadaan 12,8 g (80 %) toivottua 1-(4'-t-butyylidimetyylisilyylioksi-3'-metoksi-fenyyli)-1-buten-3-onia, sul.p. 65-68°C.

Esimerkki 22D

1-(4'-t-butyylidimetyylisilyylioksi-3',5'-dimetoksifenyyli)-1-hekseeni-3,5-dioni

Esimerkin 22C menetelmän mukaisesti 1-(4'-hydroksi-3',5'-dimetoksifenyyli)-1-hekseeni-3,5-dioni saatetaan reagoimaan tert.-butyylidikloorimetyylisilaanin kanssa, jolloin saadaan 1-(4'-t-butyylidimetyylisilyylioksi-3',5'-dimetoksifenyyli)-1-hekseeni-3,5-dioni sopivasti puhtaana edelleen käyttöä varten.

Esimerkki 23

5-kloorimetyyli-3-trifluorimetyyli-isoksatsoli

Liuosta, jossa on 3-trifluorimetyyli-5-hydroksi-metyyli-isoksatsolia [(700 mg, 4,2 mmoolia); katso K. Tanaka et

al., Bull. Chem. Soc. Jpn., 57, 2184 (1984)] ja trifenyylifosfiinia (1,43 g, 5,4 mmoolia) hiilitetrakloridissa (50 ml) ja dikloorimetaanissa (20 ml), kuumennetaan palautusjäähdyttään 6 tuntia. Sen jälkeen reaktioseos jäähdytetään huoneen lämpötilaan ja valutetaan läpi piihappogeelitäytteestä. Konsentroimalla saadaan toivottu 5-kloorimetyyli-3-trifluorimetyyli-isoksatsoli 82 %:n saannolla riittävän puhtaana seuraavaa vaihetta varten (esimerkki 24).

Esimerkki 24

Isoksatsoli-3-trifluorimetyyli-5-metyylitrifenyylifosfoniumkloridi

Trifenyylifosfiini (1,016 g, 3,9 mmoolia) ja 5-kloorimetyyli-3-trifluorimetyyli-isoksatsoli (0,72 g, 3,9 mmoolia) liuotetaan tolueenien (40 ml) ja kuumennetaan palautusjäähdyttään 24 tuntia. Jäähdyttämisen jälkeen muodostuu valkoinen sakka, joka suodatetaan, saadaan 60 %:n saannolla toivottu isoksatsoli-3-trifluorimetyyli-5-metyylitrifenyylifosfoniumkloridi, sul.p. 245-250°C.

Esimerkki 25

5-isoksatsolietanoli, α -[3,5-bis(1,1-dimetyylietyyli)-4-hydroksifenyyli]-3-metyyli

3,5-dimetyyli-isoksatsoli (26 g, $2,7 \times 10^{-1}$ M) liuotetaan kuivaan THF:ään (100 ml) ja jäähdytetään -78°C:seen asetoni/hiilihappojäähäuteella. Lisätään tipoittain ruiskulla n-butyylilitiumia ($2,7 \times 10^{-1}$ M). 3,5-dimetyyli-isoksatsolin n-butyylilitium-seosta sekoitetaan -78°C:ssa kaksi tuntia argonatmosfäärissä. 3,5-di-tert.-butyyli-4-

hydroksibentsaldehydi (18 g, $17,68 \times 10^{-2}$ M) liuotetaan kuivaan THF:ään (200 ml) ja lisätään tipoittain putken kautta argonatmosfäärissä 3,5-dimetyyli-isoksatsolin ja n-butyylilitiumin seokseen. Reaktioseoksen annetaan lämmetä huoneen lämpötilaan ja sitä sekoitetaan vielä 8 tunnin ajan. Reaktioseos haihdutetaan melkein kuiviin, liuotetaan uudestaan etyyliasetaattiin (500 ml), pestään tislattulla vedellä, jonka jälkeen suolaliuoksella. Orgaaninen faasi kuivataan natriumsulfaatilla, suodatetaan, haihdutetaan kuiviin ja pikakromatografoidaan piihappogeelillä, käyttäen heksaani:etyyliasetaattia, 3:2, saadan 16,8 g (saanto 70 %) toivottua 5-isoksatsolietanolia, α -[3,5-bis(1,1-dimetyylietyyli)-4-hydroksifenyyli]-3-metyyliä; sul.p. $145-147^{\circ}\text{C}$. Analyysi kaavalle $\text{C}_{20}\text{H}_{29}\text{O}_3\text{N}$ (331,46). Laskettu C-72,47, H-8,81, N-4,22. Saatu C-72,31, H-8,84, N-4,24.

Esimerkki 25A

5-isoksatsolietanoli- α -[4-hydroksifenyyli]-3-metyyli

Esimerkin 25 menetelmän mukaisesti 3,5-dimetyyli-isoksatsoli saatetaan reagoimaan 4-hydroksibentsaldehydin kanssa, jolloin saadaan 5-iso-oksatsolietanoli- α -[4-hydroksifenyyli]-3-metyyli riittävän puhtaana myöhempää käyttöä varten.

Esimerkki 25B

5-isoksatsolietanoli, α -[3,5-dimetyyli-4-hydroksifenyyli]-3-metyyli

Esimerkin 25 menetelmän mukaisesti 3,5-dimetyyli-isoksatsoli saatetaan reagoimaan 3,5-dimetyyli-4-hydroksibentsaldehydin kanssa, jolloin saadaan 5-isoksatsolietanoli, 5-isoksatsolietanoli, α -[3,5-dimetyyli-4-hydroksifenyyli]-3-metyyli, saanto 31 %.

Esimerkki 25C

5-isoksatsolietanoli, α -[3,5-bis(1,1-dimetyylietyyli)-4-hydroksifenyyli]-3-fenyyli

Esimerkin 25 menetelmän mukaisesti 3-fenyyli-5-metyyli-isoksatsoli saatetaan reagoimaan 3,5-bis(1,1-dimetyylietyyli)-4-hydroksibentsaldehydin kanssa, jolloin saadaan 5-isoksatsolietanoli, α -[3,5-bis(1,1-dimetyylietyyli)-4-hydroksifenyyli]-3-fenyyli, saanto 33 %.

Esimerkki 25D

5-isoksatsolietanoli, α -[3,5-dimetoksi-4-hydroksifenyyli]-3-fenyyli

Esimerkin 25 menetelmän mukaisesti 3-fenyyli-5-metyyli-isoksatsoli saatetaan reagoimaan 3,5-dimetoksi-4-hydroksibentsaldehydin kanssa, jolloin saadaan 5-isoksatsolietanoli, α -[3,5-dimetoksi-4-hydroksifenyyli]-3-fenyyli, saanto 30 %.

Esimerkki 25E

5-isoksatsolietanoli, α -[3-metoksi-4-hydroksifenyyli]-3-fenyyli

Esimerkin 25 menetelmän mukaisesti 3-fenyyli-5-metyyli-isoksatsoli saatetaan reagoimaan vanilliinin kanssa, jolloin saadaan 5-isoksatsolietanoli, α -[3-metoksi-4-hydroksifenyyli]-3-fenyyli, saanto 41 %.

Esimerkki 25F

5-isoksatsolietanoli, α -[3,5-dibromi-4-hydroksifenyyli]-3-metyyli

Esimerkin 25 menetelmän mukaisesti 3,5-dimetyyli-isoksatsoli saatetaan reagoimaan 3,5-dibromi-4-hydroksibentsaldehydin kanssa, jolloin saadan 5-isoksatsolietanoli, α -[3,5-dibromi-4-hydroksifenyyli]-3-metyyli, saanto 53 %. Sul.p. 139-143°C.

Esimerkki 25G

5-isoksatsolietanoli, α -[3,5-dikloori-4-hydroksifenyyli]-3-metyyli

Esimerkin 25 menetelmän mukaisesti 3,5-dimetyyli-isoksatsoli saatetaan reagoimaan 3,5-dikloori-4-hydroksibentsaldehydin kanssa, jolloin saadaan 5-isoksatsolietanoli, α -[3,5-dikloori-4-hydroksifenyyli]-3-metyyli, saanto 61 %. Sul.p. 129-131°C.

Esimerkki 25H

5-isoksatsolietanoli, α -[2-hydroksi-3-metoksifenyyli]-3-metyyli

Esimerkin 25 menetelmän mukaisesti 3,5-dimetyyli-isoksatsoli saatetaan reagoimaan 2-hydroksi-3-metoksibentsaldehydin kanssa, jolloin saadaan 5-isoksatsolietanoli, α -[2-hydroksi-3-metoksifenyyli]-3-metyyli öljynä, saanto 63 %.

Esimerkki 25J

5-isoksatsolietanoli, α -[2-hydroksi-3,5-dibromifenyyli]-3-metyyli

Esimerkin 25 menetelmän mukaisesti 3,5-dimetyyli-isoksatsoli saatetaan reagoimaan 3,5-dibromisalisyyliäaldehydin kanssa, jolloin saadaan 5-isoksatsolietanoli, α -[2-hydroksi-3,5-dibromifenyyli]-3-metyyli, saanto 47 %.

Esimerkki 25K

5-isoksatsolietanoli, α -[2-hydroksi-3,5-dikloorifenyyli]-3-metyyli

Esimerkin 25 menetelmän mukaisesti 3,5-dimetyyli-isoksatsoli saatetaan reagoimaan 3,5-dikloorisalisyyliäaldehydin kanssa, jolloin saadaan 5-isoksatsolietanoli, α -[2-hydroksi-3,5-dikloorifenyyli]-3-metyyli, saanto 74 %, sul.p. 151-153°C.

Esimerkki 26

5-isoksatsolietanoli, α -(4-hydroksi-3-metoksifenyyli)-3-metyyli

Esimerkin 25 menetelmän mukaisesti 3,5-dimetyyli-isoksatsoli (10 g, 0,103 moolia) saatetaan reagoimaan n-butyylililitiumin (0,103 moolia) ja vanilliinin (7,8 g, 0,515 moolia) kanssa, jolloin saadaan 5-isoksatsolietanoli, α -(4-hydroksi-3-metoksifenyyli)-3-metyyli (10 g, 78 %); sul.p. 128-135°C.

Esimerkki 27

5-isoksatsolietanoli, α -(4-hydroksi-3,5-bis(1-metyyli-
etyyli)fenyyli)-3-metyyli

Esimerkin 25 menetelmän mukaisesti 3,5-dimetyyli-isoksatsoli (11,5 g, 0,049 moolia) saatetaan reagoimaan n-butyylililitiumin (0,049 moolia) ja 3,5-bis(1-metyylietyyli)-4-hydroksibentsaldehydin (5 g, 0,0243 moolia) kanssa, jolloin saadaan 5-isoksatsolietanoli, α -(4-hydroksi-3,5-bis(1-metyylietyyli)fenyyli)-3-metyyli (4,0 g, 56 %); sul.p. 79°C.

Esimerkki 28

5-isoksatsolietanoli, α -(4-hydroksi-3,5-dimetoksifenyyli)-3-metyyli

Esimerkin 25 menetelmän mukaisesti 3,5-dimetyyli-isoksatsoli (4,26 g, 0,044 moolia) saatetaan reagoimaan n-butyylililitiumin (0,044 moolia) ja 4-hydroksi-3,5-dimetoksibentsaldehydin (4,00 g, 0,022 moolia) kanssa, jolloin saadaan 5-isoksatsolietanoli, α -(4-hydroksi-3,5-dimetoksifenyyli)-3-metyyli (3,82 g, 63 %); sul.p. 142°C.

Esimerkki 29

5-[α -(4'-hydroksi-3',5'-bis(1,1-dimetyylietyyli)fenyyli)etyyli]-3-metyyli-isoksatsoli

Liuosta, jossa on 5-isoksatsolietanoli, α -[3,5-bis(1,1-dimetyylietyyli)-4-hydroksifenyyli]-3-metyyliä (16,8 g, 0,0507 moolia) HCl:llä kyllästetyssä metanolissa (300 ml), keitetään palautusjäähdyttään 24 tuntia. Reaktioseos haihdutetaan kuiviin, liuotetaan uudestaan etyy-

liasetaattiin (400 ml), neutraloidaan 15 %:isella vesipitoisella natriumbikarbonaatilla ja pestään suolaliuoksella. Jäännökseksi jäävä orgaaninen liuos kuivataan sen jälkeen (natriumsulfaatilla) ja konsentroidaan jäännökseksi. Pikakromatografisesti (heksaani/etyyliasetatti, 3:1) saadaan 11,0 g 5-[β -(4'-hydroksi-3',5'-bis(1,1-dimetyylietyyli)fenyyli)etenyyli]-3-metyyli-isoksatsoli; sul.p. 174-175°C. Laskettu C-76,64; H, 8,68; N, 4,47. Saatu C-76,60; H, 8,62; N, 4,33.

Esimerkki 30

5-[β -(4'-hydroksi-3'-metoksifenyyli)etenyyli]-3-metyyli-isoksatsoli

Esimerkin 29 menetelmän mukaisesti 5-isoksatsolietanoli, α -(4-hydroksi-3-metoksifenyyli)-3-metyyli (10 g, 0,04 moolia) saatetaan reagoimaan HCl-metanolin kanssa, saadaan 5-[β -(4'-hydroksi-3'-metoksifenyyli)etenyyli]-3-metyyli-isoksatsoli (7,5 g, 80 %); sul.p. 123-127°C. Laskettu C-67,52, H-5,67, N-6,06. Saatu C-67,14, H-5,68, N-5,96.

Esimerkki 31

5-[β -(4'-hydroksi-3',5'-bis(1-metyylietyyli)fenyyli)etenyyli]-3-metyyli-isoksatsoli

Esimerkin 29 menetelmän mukaisesti 5-isoksatsolietanoli, α -(4-hydroksi-3,5-bis(1-metyylietyyli)fenyyli)-3-metyyli (4,0 g, 0,013 moolia) saatetaan reagoimaan HCl-metanolin kanssa, jolloin saadaan 5-[β -(4-hydroksi-3',5'-bis(1-metyylietyyli)fenyyli)etenyyli]-3-metyyli-isoksatsoli (3,9 g, 98 %); sul.p. 119-120°C. Laskettu C-75,76, H-8,12, N-4,91. Saatu C-75,68, H-8,16, N-4,96.

Esimerkki 32

5-[β -(4'-hydroksi-3',5'-dimetoksifenyyli)etenyyli]-3-metyyli-isoksatsoli

Esimerkin 29 menetelmän mukaisesti 5-isoksatsolietanoli, α -(4-hydroksi-3,5-dimetoksifenyyli)-3-metyyli (3,00 g, 10,7 mmoolia) saatetaan reagoimaan HCl-metanolin kanssa, jolloin saadaan 5-[β -(4'-hydroksi-3',5'-dimetoksifenyyli)etenyyli]-3-metyyli-isoksatsoli (1,92 g, 69 %); sul.p. 152-157°C. Laskettu C-64,36, H-5,79, N-5,36. Saatu C-64,30, H-5,74, N-5,34.

Esimerkki 32A

5-[β -(4'-hydroksifenyyli)etenyyli]-3-metyyli-isoksatsoli

Esimerkin 29 menetelmän mukaisesti 5-isoksatsolietanoli, α -[4-hydroksifenyyli]-3-metyyli saatetaan reagoimaan HCl-metanolin kanssa, jolloin saadaan 5-[β -(4'-hydroksifenyyli)etenyyli]-3-metyyli-isoksatsoli (6,74 g, 14 %); sul.p. 117-119°C.

Esimerkki 32B

5-[β -(4'-hydroksi-3',5'-dimetyylifenyyli)etenyyli]-3-metyyli-isoksatsoli

Esimerkin 29 menetelmän mukaisesti 5-isoksatsolietanoli, α -[3,5-dimetyyli-4-hydroksifenyyli]-3-metyyli saatetaan reagoimaan HCl-metanolin kanssa, jolloin saadaan 5-[β -(4'-hydroksi-3',5'-dimetyylifenyyli)etenyyli]-3-metyyli-isoksatsoli (0,62 g, 85 %); sul.p. 158-161°C. Analyysi kaavalle C₁₄H₁₅NO₂. Laskettu C-73,34, H-6,59, N-6,10. Saatu C-73,35, H-6,44, N-6,05.

Esimerkki 32C

5-[β -(4'-hydroksi-3',5'-bis(1,1-dimetyylietyyli)fenyyli)etenyyli]-3-fenyyli-isoksatsoli

Esimerkin 29 menetelmän mukaisesti 5-isoksatsolietanoli, α -[3,5-bis(1,1-dimetyylietyyli)-4-hydroksifenyyli]-3-fenyyli saatetaan reagoimaan HCl-metanolin kanssa, jolloin saadaan 5-[β -(4'-hydroksi-3',5'-bis(1,1-dimetyylietyyli)fenyyli)etenyyli]-3-fenyyli-isoksatsoli (0,35 g, 90 %); sul.p. 157-161°C. Analyysi kaavalle C₂₅H₂₉NO₂. Laskettu C-79,96, H-7,78, N-3,73. Saatu C-79,78, H-7,74, N-3,71.

Esimerkki 32D

5-[β -(4'-hydroksi-3',5'-dimetoksifenyyli)etenyyli]-3-fenyyli-isoksatsoli

Esimerkin 29 menetelmän mukaisesti 5-isoksatsolietanoli, α -[3,5-dimetoksi-4-hydroksifenyyli]-3-fenyyli saatetaan reagoimaan HCl-metanolin kanssa, jolloin saadaan 5-[β -(4'-hydroksi-3',5'-dimetoksifenyyli)etenyyli]-3-fenyyli-isoksatsoli (1,1 g, 95 %); sul.p. 135-140°C. Analyysi kaavalle C₁₉H₁₇NO₄. Laskettu C-70,58, H-5,30, N-4,33. Saatu C-70,70, H-5,17, N-4,25.

Esimerkki 32E

5-[β -(4'-hydroksi-3'-metoksifenyyli)etenyyli]-3-fenyyli-isoksatsoli

Esimerkin 29 menetelmän mukaisesti 5-isoksatsolietanoli, α -(3-metoksi-4-hydroksifenyyli)-3-fenyyli saatetaan reagoimaan HCl-metanolin kanssa 5-[β -(4'-hydroksi-3'-metok-

sifenyyli)etenyyli]-3-fenyyli-isoksatsoli (1,0 g, 95 %); sul.p. 148-152°C. Analyysi kaavalle $C_{18}H_{15}NO_3$. Laskettu C-73,71, H-5,15, N-4,77. Saatu C-73,33, H-5,13, N-4,69.

Esimerkki 32F

5-[β -(2'-hydroksi-3'-metoksifenyyli)etenyyli]-3-metyyli-isoksatsoli

Esimerkin 29 menetelmän mukaisesti 5-isoksatsolietanoli, α -[2-hydroksi-3-metoksifenyyli]-3-metyyli saatetaan reagoimaan HCl-metanolin kanssa, jolloin saadaan 5-[β -(2'-hydroksi-3'-metoksifenyyli)etenyyli]-3-metyyli-isoksatsoli (31 %); sul.p. 129-131°C. Analyysi kaavalle $C_{13}H_{13}NO_3$. Laskettu C-67,51, H-5,68, N-6,06. Saatu C-67,51, H-5,70, N-5,95.

Esimerkki 32G

5-[β -(4'-hydroksi-3',5'-dibromifenyyli)etenyyli]-3-metyyli-isoksatsoli

Esimerkin 29 menetelmän mukaisesti 5-isoksatsolietanoli, α -[3,5-dibromi-4-hydroksifenyyli]-3-metyyli saatetaan reagoimaan HCl-metanolin kanssa, jolloin saadaan 5-[β -(4'-hydroksi-3',5'-dibromifenyyli)etenyyli]-3-metyyli-isoksatsoli (15 %); sul.p. 167-169°C. Analyysi kaavalle $C_{12}H_9Br_2NO_2$. Laskettu C-40,12, H-2,53, N-3,90, Br-44,49. Saatu C-40,18, H-2,48, N-3,64, Br-44,88.

Esimerkki 32H

5-[β -(4'-hydroksi-3',5'-dikloorifenyyli)etenyyli]-3-metyyli-isoksatsoli

5-isoksatsolietanoli, α -[3,5-dikloori-4-hydroksifenyyli]-3-metyylin (5,5 g, 19,1 mmoolia) tolueeniliuosta (100 ml), jossa on katalyyttinen määrä p-tolueenisulfonihappoa, kuumennetaan palautusjäähdyttäen 3 tuntia, samalla vettä atseotrooppisesti poistamalla. Liuotin haihdutetaan ja jäännös kromatografoidaan (etyyliasetatti/kloroformi, 1:9), jolloin saadaan 5-[β -(4'-hydroksi-3',5'-dikloorifenyyli)etenyyli]-3-metyyli-isoksatsoli (2,3 g, 45 %); sul.p. 184-186°C. Analyysi kaavalle $C_{12}H_9Cl_2NO_2$. Laskettu C-53,35, H-3,37, N-5,19. Saatu C-52,98, H-3,22, N-5,28.

Esimerkki 32I

5-[β -(2'-hydroksi-3',5'-dibromifenyyli)etenyyli]-3-metyyli-isoksatsoli

Esimerkin 32H menetelmän mukaisesti 5-isoksatsolietanoli, α -[2-hydroksi-3,5-dibromifenyyli]-3-metyyli saatetaan reagoimaan p-tolueenisulfonihappo/tolueenin kanssa, jolloin saadaan 5-[β -(2'-hydroksi-3',5'-dibromifenyyli)etenyyli]-3-metyyli-isoksatsoli, saanto 70 %, sul.p. 150-157°C. Analyysi kaavalle $C_{12}H_9NO_2Br_2$. Laskettu C-40,15, H-2,53, N-3,90. Saatu C-39,85, H-2,47, N-3,75.

Esimerkki 32J

5-[β -(2'-hydroksi-3',5'-dikloorifenyyli)etenyyli]-3-metyyli-isoksatsoli

Esimerkin 32H menetelmän mukaisesti 5-isoksatsolietanoli, α -[2-hydroksi-3,5-dikloorifenyyli]-3-metyyli saatetaan reagoimaan p-tolueenisulfonihappo/tolueenin kanssa, jolloin saadaan 5-[β -(2'-hydroksi-3',5'-dikloorifenyyli)etenyyli]-3-metyyli-isoksatsoli, saanto 80 %, sul.p.

143-145°C. Analyysi kaavalle $C_{12}H_9NO_2Cl_2$. Laskettu C-53,36, H-3,36, N-5,19, Cl-26,25. Saatu C-53,12, H-3,05, N-5,11, Cl-26,26.

Esimerkki 33

4-asetoksi-3-metoksikanelialdehydi

Asetoksivanilliini (5,0 g, $2,6 \times 10^{-2}$ M) liuotetaan kivaan THF:ään (300 ml) yhdessä formyyli-metyleenitrifenyylifosforaanin (78 g, $2,6 \times 10^{-2}$ M) kanssa ja keitetään palautusjäähdyttäen argonatmosfäärissä 80 tuntia. Reaktioseos konsentroidaan kuiviin ja pikakromatografoidaan piihappogeelillä, jolloin saadaan 4-asetoksi-3-metoksikanelialdehydi (3 g, saanto 54 %); sulp. 83-86°C.

Esimerkki 34

4-asetoksi-3-metoksikanelialdehydi-oksiimi

4-asetoksi-3-metoksikanelialdehydi (2,0 g, $9,1 \times 10^{-3}$ M) liuotetaan metanoliin (100 ml) ja jäähdytetään 0°C:seen jää/vesihauteella. Lisätään hydroksyyliamiinihydrokloridia (0,8 g, $1,2 \times 10^{-2}$ M) yhdessä natriumasetaatin (0,97 g, $1,2 \times 10^{-2}$ M) kanssa ja sekoitetaan yksi tunti.

Reaktioseos konsentroidaan lähes kuiviin ja liuotetaan uudestaan etyyliasetattiin (150 ml). Jäännöksenä saatu orgaaninen liuos pestään kaksi kertaa vedellä, kuivataan natriumsulfaattilla, suodatetaan, haihdutetaan kuiviin ja pikakromatografoidaan piihappogeelillä, käyttäen heksaani:etyyliasetattia, 3:1, jolloin saadaan 1,45 g 4-asetoksi-3-metoksikanelialdehydi-oksiimia, saanto 68 %; sul.p. 72-74°C.

Esimerkki 35

3-[β -(4'-asetoksi-3'-metoksifenyyli)etenyyli]-5-fenyyliisoksatsoli

4-asetoksi-3-metoksikanelialdehydi-oksiimi (0,6 g, $2,5 \times 10^{-3}$ M) liuotetaan kuivaan DMF:ään (15 ml) 0°C:ssa argonatmosfäärissä. N-kloorisukkinimidi (0,4 g, $3,0 \times 10^{-3}$ M) liuotetaan kuivaan DMF:ään (10 ml) ja siirretään 4-asetoksikanelialdehydi/DMF-liuokseen putken kautta argonatmosfäärissä. Reaktioseosta sekoitetaan 0°C:ssa lähes kaksi tuntia. Fenyyliasetyleeni (1,3 g, $1,3 \times 10^{-2}$ M) sekoitetaan trietyyliamiinin (0,38 g, $3,8 \times 10^{-3}$ M) ja kuivan DMF:n (5 ml) kanssa. Tämä seos lisätään sen jälkeen ruiskulla kanelialdehydi/NCS-seokseen. Muodostuneen seoksen annetaan kohota huoneen lämpötilaan ja sitä sekoitetaan yön yli. Reaktioseos liuotetaan, uudestaan etyyliasetattiin (150 ml), pestään ensin vedellä, sen jälkeen suolaliuoksella. Orgaaninen kerros kuivataan natriumsulfaattilla, suodatetaan ja haihdutetaan kuiviin. Jäännös pikakromatografoidaan piihappogeelillä käyttäen heksaani:etyyliasetattia, 3:2. Saadaan 0,45 g 3-[β -(4'-asetoksi-3'-metoksifenyyli)etenyyli]-5-fenyyliisoksatsolia, saanto 54 %; sul.p. 139-144°C.

Esimerkki 35A

3-[β -(4'-asetoksi-3'-metoksifenyyli)etenyyli]-5-(2'-hydroksietyyli)isoksatsoli

Esimerkin 35 menetelmän mukaisesti 4-asetoksi-3-metoksikanelialdehydi-oksiimi saatetaan reagoimaan N-kloorisukkinimidin ja 3-butyln-1-olin kanssa, jolloin saadaan 3-[β -(4'-asetoksi-3'-metoksifenyyli)etenyyli]-5-(2'-hydroksietyyli)isoksatsoli (2,0 g, 50 %); sul.p. 62-64°C.

Esimerkki 35B

3-[β -(4'-asetoksi-3'-metoksifenyyli)etenyyli]-5-hydroksimetyyli-isoksatsoli

Esimerkin 35 menetelmän mukaisesti 4-asetoksi-3-metoksikanelialdehydi-oksiimi saatetaan reagoimaan N-kloorisukkinimidin ja propargyylialkoholin kanssa, jolloin saadaan 3-[β -(4'-asetoksi-3'-metoksifenyyli)etenyyli]-5-hydroksimetyyli-isoksatsoli (2,5 g, 67 %); riittävän puhtaana edelleen käytettäväksi.

Esimerkki 35C

3-fenyyli-5-metyyli-isoksatsoli

Bentsaldehydi-oksiimi (20,0 g, 0,0165 mmoolia) liuotetaan DMF:ään (250 ml) ja jäädytetään 4°C:seen jäähauteessa. Reaktioseokseen lisätään N-kloorisukkinimidiä (33,1 g, 0,248 mmoolia) ja seosta hämmennetään yksi tunti. Isopropenyyli-asetatti (41,3 g, 0,41 mmoolia) ja trietyyliamini (24,8 g, 0,247 mmoolia) lisätään samanpaineisen lisäys-supilon kautta bentsaldehydi-hydroksamiinikloridin liuokseen. Jäähaude poistetaan ja seosta sekoitetaan 24

tuntia. Sen jälkeen seos otetaan talteen etyyliasetaattiin (1 litra) ja pestään vedellä (2 x 1 l). Orgaaninen kerros kuivataan natriumsulfaatilla ja haihdutetaan, jolloin saadaan jäännös. Pikakromatografisesti (heksaani/etyyliasetaatti, 9:1) saadaan 12,0 g 3-fenyyli-5-metyyliisoksatsoli keltaisena öljynä.

Esimerkki 36

3-[β -(4'-hydroksi-3'-metoksifenyyli)etenyyli]-5-fenyyliisoksatsoli

3-[β -(4'-asetoksi-3'-metoksifenyyli)etenyyli]-5-fenyyliisoksatsoli (0,3 g, $8,9 \times 10^{-4}$ M) liuotetaan MeOH:hon (20 ml) ja sekoitetaan natriummetoksidin (0,1 g, $1,8 \times 10^{-3}$ M) kanssa yksi tunti. Reaktioseos konsentroidaan kuiviin, liuotetaan uudestaan etyyliasetaattiin (75 ml) ja pestään kaksi kertaa vedellä. Orgaaniset aineet kuivataan natriumsulfaatilla, suodatetaan, haihdutetaan kuiviin ja pikakromatografoidaan piihappogeelillä käyttäen heksaani:etyyliasetaattia, jolloin saadaan 0,25 g 3-[β -(4'-hydroksi-3'-metoksifenyyli)etenyyli]-5-fenyyliisoksatsolia, saanto 97 %; sul.p. 135-138°C. Laskettu C-73,71, H-5,15, N-4,77. Saatu C-73,35, H-5,35, N-4,77.

Esimerkki 36A

3-[β -(4'-hydroksi-3'-metoksifenyyli)etenyyli]-5-(2'-hydroksietyyli)isoksatsoli

Esimerkin 36 menetelmän mukaisesti 3-[β -(4'-asetoksi-3'-metoksifenyyli)etenyyli]-5-(2'-hydroksietyyli)isoksatsoli saatetaan reagoimaan natriummetoksidi/metanolin kanssa, jolloin saadaan 3-[β -(4'-hydroksi-3'-metoksifenyyli)etenyyli]-5-(2'-hydroksietyyli)isoksatsoli

(0,24 g, 93 %); sul.p. 127-131°C. Analyysi kaavalle $C_{14}H_{15}NO_4$. Laskettu C-64,35, H-5,99, N-5,36. Saatu C-64,40, H-5,79, N-5,15.

Esimerkki 36B

3-[β -(4'-hydroksi-3'-metoksifenyyli)etenyyli]-5-hydroksimetyyli-isoksatsoli

Esimerkin 36 menetelmän mukaisesti 3-[β -(4'-asetoksi-3'-metoksifenyyli)etenyyli]-5-hydroksimetyyli-isoksatsoli saatetaan reagoimaan natriummetoksidi/metanolin kanssa, jolloin saadaan 3-[β -(4'-hydroksi-3'-metoksifenyyli)etenyyli]-5-hydroksimetyyli-isoksatsoli (0,6 g, 79 %); sul.p. 139-143°C. Analyysi kaavalle $C_{13}H_{13}NO_4 \cdot 0,4 H_2O$. Laskettu C-63,36, H-5,46, N-5,50. Saatu C-63,34, H-5,53, N-5,30.

Esimerkki 37

3-[β -(4'-asetoksi-3'-metoksifenyyli)etenyyli]-5-metyyli-pyratsoli

Liuokseen, jossa on 3-[β -(4'-hydroksi-3'-metoksifenyyli)etenyyli]-5-metyylipyratsolia (2,50 g, 10,9 mmoolia) pyridiinissä (30 ml), lisätään etikkahappoanhydridiä (5,54 g, 54,3 mmoolia). Reaktioseosta sekoitetaan huoneen lämpötilassa 12 tuntia. Tämän ajanjakson jälkeen reaktioseos lisätään tipoittain voimakkaasti sekoitettavaan jääveeteen (500 ml). Muodostuneen suspension annetaan seistä 90 minuutin ajan ja raaka diasetyylituote (3,2 g) kerätään suodattamalla. Raaka diasetyylituote liuotetaan asetoniin (300 ml), veteen (30 ml) ja metanoliin (30 ml). Lisätään emäksistä alumiinioksidia (100 g, Woelm basic, tlc grade) ja reaktioseosta keitetään palautusjäähdyttäen 4,5 tuntia. Alumiinioksidi suodatetaan pois ja huuhdotaan asetonilla

(100 ml). Yhdistetyt suodokset haihdutetaan ja jäännös jaetaan veteen ja etyyliasetaattiin. Orgaaninen kerros kuivataan (MgSO_4) ja konsentroidaan, jolloin saadaan pikakromatografoinnin jälkeen (kloroformi:etyyliasetaatti, 3:1) 1,71 g puhdasta 3-[β -(4'-asetoksi-3'-metoksifenyyli)etenyyli]-5-metyylipyratsolia; sul.p. 131-136°C. Analyysi kaavalle $\text{C}_{15}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_3$. Laskettu C-66,16, H-5,92, N-10,29. Saatu C-66,49, H-5,92, N-10,29.

Esimerkki 38

3-[β -(4'-hydroksi-3',5'-bis(1,1-dimetyylietyyli)fenyyli)etenyyli]-5-metyylipyratsoli

Liuosta, jossa on 5-[β -(4'-hydroksi-3',5'-bis(1,1-dimetyylietyyli)fenyyli)etenyyli]-3-metyyli-isoksatsolia (2,00 g, 6,4 mmoolia), vettä (0,115 g, 6,4 mmoolia) ja molybdeniumheksakarbonyyliä (1,27 g, 48 mmoolia) asetonitriilissä (75 ml), keitetään palautusjäähdyttään 12 tuntia typpiatmosfäärissä. Reaktioseos jäähdytetään ja haihdutetaan kuiviin. Jäännös liuotetaan metanoliin (250 ml) ja hapotetaan pH-arvoon ≈ 1 käyttäen 4 N HCl:ää. Sekoitetaan 4 tuntia huoneen lämpötilassa, jonka jälkeen metanoli haihdutetaan pois. Muodostunut vesipitoinen liuos neutraloidaan 1 N NaOH:lla ja orgaaninen aine uutetaan etyyliasetaattiin. Orgaaninen liuos valutetaan läpi piihappogeeli (150 g) täytteestä ja eluoidaan edelleen kloroformilla (400 ml). Yhdistetty suodos haihdutetaan kuiviin, otetaan talteen mahdollisimman pieneen määrään etyyliasetaattia ja valutetaan läpi uudestaan piihappogeelitäytteestä. Muodostunut raaka diketoni (1,25 g) suspendoidaan sen jälkeen seokseen jossa on etikahappoa (100 ml) ja 97 %:ista hydratsiinia (1,0 ml). Reaktioseosta sekoitetaan 12 tuntia huoneen lämpötilassa. Haihduttamalla saadaan kumimainen jäännös, joka kiteytyy, sen jälkeen kun sitä sekoitetaan vedessä (100

lm) 30 minuutin ajan. Kiinteä aine puhdistetaan pikakromatografisesti (metyleenikloridi/etyyliasetatti, 1:1), jolloin saadaan 1,10 g 3-[β -(4'-hydroksi-3',5'-bis(1,1-dimetyylietyyli)fenyyli)etenyyli]-5-metyylipyratsoli; sul.p. 218-223°C. Analyysi kaavalle $C_{20}H_{28}N_2O$. Laskettu C-76,88, H-9,03, N-8,96. Saatu C-76,63, H-8,84, N-9,02.

Esimerkki 38A

3-[β -(4'-hydroksi-3',5'-bis(1-metyylietyyli)fenyyli)etenyyli]-5-metyylipyratsoli

Esimerkin 38 menetelmän mukaisesti 5-[β -(4'-hydroksi-3',5'-bis(1-metyylietyyli)fenyyli)etenyyli]-3-metyyli-isoksatsoli saatetaan reagoimaan molybdeniumheksakarbonyylin kanssa, jolloin saadaan 3-[β -(4'-hydroksi-3',5'-bis(1,1-dimetyylimetyyli)fenyyli)etenyyli]-5-metyylipyratsoli, saanto 53 %; sul.p. 183-184°C. Analyysi kaavalle $C_{18}H_{24}N_2O \cdot 0,1 H_2O$. Laskettu C-75,54, H-8,52, N-9,79. Saatu C-75,33, H-8,72, N-9,46.

Esimerkki 38B

3-[β -(4'-hydroksi-3'-5'-dimetoksifenyyli)etenyyli]-5-metyylipyratsoli

Esimerkin 38 menetelmän mukaisesti 5-[β -(4'-hydroksi-3',5'-dimetoksifenyyli)etenyyli]-3-metyyli-isoksatsoli saatetaan reagoimaan molybdeniumheksakarbonyylin kanssa, jolloin saadaan 3-[β -(4'-hydroksi-3',5'-dimetoksifenyyli)etenyyli]-5-metyylipyratsoli, saanto 56 %; sul.p. 153-158°C. Analyysi kaavalle $C_{14}H_{16}N_2O_3$. Laskettu C-64,60, H-6,19, N-10,76. Saatu C-64,36, H-6,24, N-10,61.

Esimerkki 38C

3-[β -(4'-hydroksi-3'-metoksifenyyli)etenyyli]-5-metyyli-pyratsoli

Esimerkin 38 menetelmän mukaisesti 5-[β -(4'-hydroksi-3'-metoksifenyyli)etenyyli]-3-metyyli-isoksatsoli saatetaan reagoimaan molybdeniumheksakarbonyylin kanssa, jolloin saadaan 3-[β -(4'-hydroksi-3'-metoksifenyyli)etenyyli]-5-metyylipyratsoli, saanto 65 %, sul.p. 145-147°C. Analyysi kaavalle $C_{13}H_{14}N_2O_2$. Laskettu C-67,81, H-6,13, N-12,17. Saatu C-67,62, H-6,18, N-11,93.

Esimerkki 38D

3-[β -(2'-hydroksi-3',5'-dibromifenyyli)etenyyli]-5-metyyllipyratsoli

Esimerkin 38 menetelmän mukaieesti 5-[β -(2'-hydroksi-3',5'-dibromifenyyli)etenyyli]-3-metyyli-isoksatsoli saatetaan reagoimaan molybdeniumheksakarbonyylin kanssa, jolloin saadaan 3-[β -(2'-hydroksi-3',5'-dibromifenyyli)etenyyli]-5-metyyllipyratsoli, saanto 30 %, sul.p. 191-200°C. Analyysi kaavalle $C_{12}H_{10}N_2OBr_2$. Laskettu C-40,26, H-2,82, N-7,82, Br-44,64. Saatu C-40,02, H-2,82, N-7,71, Br-44,35.

Esimerkki 39

5-[β -(4'-hydroksi-3',5'-dimetoksifenyyli)etenyyli]-3-metyyli-isoksatsoli

Liuosta, jossa on 3-metyyli-5-isoksatsolietikkahappoa (10,0 g, 71 mmoolia) [katso viite R. G. Micetich, Canadian J. Chem., 48, 2006 (1970)], syreenialdehydiä (12,9 g, 71 mmoolia), piperidiiniä (0,6 g, 7 mmoolia) ja etikkahappoa

(0,42 g, 7 mmoolia) tolueenissa (500 ml), keitetään palautusjäähdyttään 3 tuntia, samanaikaisesti atseotrooppisesti vettä poistamalla. Seos jäähdytetään ja kiinteä aine kerätään suodattamalla. Kiinteä aine liuotetaan pyridiiniin (100 ml) ja keitetään palautusjäähdyttään 4 tuntia. Liuotin haihdutetaan ja jäännös puhdistetaan pikakromatografisesti (metanoli/kloroformi, 1:9) ja kiteytetään uudestaan (etyyliasetatti), saadaan 5-[β -(4'-hydroksi-3',5'-dimetoksifenyyli)etenyyli]-3-metyyli-isoksatsoli (7,73 g, 42 %); sul.p. 152-155°C. Analyysi kaavalle $C_{14}H_{15}NO_4$. Laskettu C-64,36, H-5,79, N-5,36. Saatu C-64,16, H-5,69, N-5,28.

Esimerkki 39A

5-[β -(3'-metoksi-4'-hydroksi-5'-bromifenyyli)etenyyli]-3-metyyli-isoksatsoli

Esimerkin 39 menetelmän mukaisesti 5-bromivanilliini saatetaan reagoimaan 3-metyyli-5-isoksatsolietikkahapon kanssa, jolloin saadaan 5-[β -(3'-metoksi-4'-hydroksi-5'-bromifenyyli)etenyyli]-3-metyyli-isoksatsoli, saanto 55 %, sul.p. 178-180°C. Analyysi kaavalle $C_{13}H_{12}NO_3Br$. Laskettu C-50,33, H-3,90, N-4,54. Saatu C-50,35, H-3,88, N-4,44.

Esimerkki 40

5-[α -karbometoksi- β -(4'-hydroksi-3',5'-dimetoksifenyyli)etenyyli]-3-metyyli-isoksatsoli

Liuosta, jossa on 3-metyyli-5-isoksatsolietikkahappo-metyyliesteriä (7,75 g, 50 mmoolia), syreenialdehydiä (9,1 g, 50 mmoolia), piperidiiniä (0,42 g, 5 mmoolia) ja etikkahappoa (0,3 g, 5 mmoolia) tolueenissa (250 ml), keitetään palautusjäähdyttään 12 tuntia, samalla vettä atse-

otrooppisesti poistaen. Konsentroimalla saadaan jäännös, joka otetaan talteen etyyliasetattiin ja adsorboidaan kuivalle pihappogeelitäytteelle. Täyte pestään etyyliasetaatilla ja sen jälkeen suodos haihdutetaan. Kiteyttämällä uudestaan etyyliasetatti/heksaanista saadaan 5-[α -karbometoksi- β -(4'-hydroksi-3',5'-dimetoksifenyyli)etenyyli]-3-metyyli-isoksatsoli (7,9 g, 50 %), sul.p. 130-132°C. Analyysi kaavalle $C_{16}H_{17}NO_6$. Laskettu C-60,17, H-5,38, N-4,39. Saatu C-60,17, H-5,53, N-4,34.

Esimerkki 41

5-[α -karbometoksi- β -(4'-hydroksi-3,5-dikloorifenyyli)etenyyli]-3-metyyli-isoksatsoli

Esimerkin 40 menetelmän mukaisesti 3-metyyli-5-isoksatsolietikkahappometyyliesteri saatetaan reagoimaan 3,5-dikloori-4-hydroksibentsaldehydin kanssa, jolloin saadaan 5-[α -karbometoksi- β -(4'-hydroksi-3',5'-dikloorifenyyli)etenyyli]-3-metyyli-isoksatsoli (37 %), sul.p. 198-200°C. Analyysi kaavalle $C_{14}H_{11}Cl_2NO_4$. Laskettu C-51,24, H-3,39, N-4,27, Cl-21,61. Saatu C-50,99, H-3,28, N-4,37, Cl-20,88.

Esimerkki 42

5-[α -karbometoksi- β -(4'-hydroksi-3',5'-bis(1-metyylietyyli)fenyyli)etenyyli]-3-metyyli-isoksatsoli

Esimerkin 40 menetelmän mukaisesti 3-metyyli-5-isoksatsolietikkahappometyyliesteri saatetaan reagoimaan 4-hydroksi-3,5-bis(1-metyylietyyli)bentsaldehydin kanssa, jolloin saadaan 5-[α -karbometoksi- β -(4'-hydroksi-3',5'-bis(1,1-dimetyylimetyyli)fenyyli)etenyyli]-3-metyyli-isoksatsoli (41 %), sul.p. 126-128°C. Analyysi kaavalle $C_{20}H_{25}NO_4$. Laskettu C-69,94, H-7,35, N-4,08. Saatu C-69,88, H-7,29, N-3,72.

Esimerkki 43

5-[α -karbometoksi- β -(4'-hydroksi-3',5'-dimetyylifenyyli) etenyyli]-3-metyyli-isoksatsoli

Esimerkin 40 menetelmän mukaisesti 3-metyyli-5-isoksatsolietikkahappometyyliesteri saatetaan reagoimaan 4-hydroksi-3,5-dimetyyllibentsaldehydin kanssa, jolloin saadaan 5-(α -karbometoksi- β -(4'-hydroksi-3',5'-dimetyylifenyyli) etenyyli)-3-metyyli-isoksatsoli (45 %), sul.p. 176-178°C. Analyysi kaavalle $C_{16}H_{17}NO_4$. Laskettu C-66,88, H-5,98, N-4,88. Saatu C-66,46, H-6,01, N-4,85.

Esimerkki 44

5-[α -karbometoksi- β -(4'-hydroksi-3',5'-dibromifenyyli) etenyyli]-3-metyyli-isoksatsoli

Esimerkin 40 menetelmän mukaisesti 3-metyyli-5-isoksatsolietikkahappometyyliesteri saatetaan reagoimaan 4-hydroksi-3,5-dibromibentsaldehydin kanssa, jolloin saadaan 5-[α -karbometoksi- β -(4'-hydroksi-3',5'-dibromifenyyli) etenyyli]-3-metyyli-isoksatsoli (48 %), sul.p. 164-166°C. Analyysi kaavalle $C_{14}H_{11}Br_2NO_4$. Laskettu C-40,32, H-2,66, N-3,36, Br-38,32. Saatu C-40,34, H-2,61, N-3,30, Br-38,38.

Esimerkki 45

5-[α -karbometoksi- β -(4'-hydroksi-3'-metoksifenyyli) etenyyli]-3-metyyli-isoksatsoli

Esimerkin 40 menetelmän mukaisesti 3-metyyli-5-isoksatsolietikkahappometyyliesteri saatetaan reagoimaan vanillii-
nin kanssa, jolloin saadaan 5-[α -karbometoksi- β -(4'-hydroksi-3'-metoksifenyyli) etenyyli]-3-metyyli-isoksatsoli

(51 %), sul.p. 117-119°C. Analyysi kaavalle $C_{15}H_{15}NO_5$.
Laskettu C-60,17, H-5,38, N-4,39. Saatu C-60,17, H-5,53,
N-4,34.

Esimerkki 46

5-[α -karbometoksi- β -(4'-hydroksi-3',5'-bis(1,1-dimetyyli-
etyyli)fenyyli)etenyyli]-3-metyyli-isoksatsoli

Esimerkin 40 menetelmän mukaisesti 3-metyyli-5-isoksatsoli-
tietikkahappometyyliesteri saatetaan reagoimaan 4-hydroksi-
3,5-bis(1,1-dimetyylietyyli)bentsaldehydin kanssa
(sillä erotuksella, että reaktioaika on 6 päivää pidempi),
jolloin saadaan 5-[α -karbometoksi- β -(4'-hydroksi-3',5'-
bis(1,1-dimetyylietyyli)fenyyli)etenyyli]-3-metyyli-isok-
satsoli (25 %), sul.p. 131-136°C. Analyysi kaavalle
 $C_{20}H_{29}NO_4$. Laskettu C-71,13, H-7,87, N-3,77. Saatu
C-71,41, H-7,99, N-3,75.

Esimerkki 46A

5-[α -karbometoksi- β -(3'-metoksi-4'-hydroksi-5'-bromi-
fenyyli)etenyyli]-3-metyyli-isoksatsoli

Esimerkin 40 menetelmän mukaisesti 3-metyyli-5-isoksatsoli-
tietikkahappometyyliesteri saatetaan reagoimaan 5-bromi-
vanilliinin kanssa, jolloin saadaan 5-[α -karbometoksi- β -
(3'-metoksi-4'-hydroksi-5'-bromifenyyli)etenyyli]-3-metyyli-
isoksatsoli, saanto 38 %, sul.p. 138-140°C. Analyysi
kaavalle $C_{15}H_{14}NO_5Br$. Laskettu C-48,93, H-3,84, N-3,80,
Br-21,70. Saatu C-49,10, H-3,88, N-3,96, Br-21,35.

Esimerkki 47

5-[α -karboksi- β -(4'-hydroksi-3',5'-dimetoksifenyyli)etenyyli]-3-metyyli-isoksatsoli

Liuosta, jossa on 5-[α -karbometoksi- β -(4'-hydroksi-3',5'-dimetoksifenyyli)etenyyli]-3-metyyli-isoksatsolia (3,0 g, 9,4 mmoolia) 1 N vesipitoisessa KOH:ssa (100 ml), sekoitetaan huoneen lämpötilassa 18 tuntia. Liuos hapotetaan vesipitoisella HCl:llä ja sakka, joka muodostuu, kerätään suodattamalla. Kiteyttämällä uudestaan metanoli/vedestä, 1:9, saadaan 5-[α -karboksi- β -(4'-hydroksi-3',5'-dimetoksifenyyli)etenyyli]-3-metyyli-isoksatsoli (2,17 g, 75 %); sul.p. 217-219°C. Analyysi kaavalle C₁₅H₁₅NO₆. Laskettu C-59,01, H-4,96, N-4,59. Saatu C-58,96, H-4,90, N-4,51.

Esimerkki 48

5-[α -karboksi- β -(4'-hydroksi-3',5'-dikloorifenyyli)etenyyli]-3-metyyli-isoksatsoli

Esimerkin 47 menetelmän mukaisesti 5-[α -karbometoksi- β -(4'-hydroksi-3',5'-dikloorifenyyli)etenyyli]-3-metyyli-isoksatsoli saippuoidaan, jolloin saadaan 5-[α -karboksi- β -(4'-hydroksi-3',5'-dikloorifenyyli)etenyyli]-3-metyyli-isoksatsoli (64 %), sul.p. 229-230°C. Analyysi kaavalle C₁₃H₉Cl₂NO₄. Laskettu C-49,70, H-2,89, N-4,46, Cl-22,57. Saatu C-49,46, H-2,65, N-4,17, Cl-22,54.

Esimerkki 49

5-[α -karboksi- β -(4'-hydroksi-3',5'-bis(1-metyylietyyli)fenyyli)etenyyli]-3-metyyli-isoksatsoli

Esimerkin 47 menetelmän mukaisesti 5-[α -karbometoksi- β -(4'-hydroksi-3'-metoksifenyyli)etenyyli]-3-metyyli-isoksatsoli saippuoidaan, jolloin saadaan 5-[α -karboksi- β -(4'-hydroksi-3',5'-bis(1,1-dimetyylimetyyli)fenyyli)etenyyli]-3-metyyli-isoksatsoli (83 %), sul.p. 192-194°C. Analyysi kaavalle $C_{19}H_{23}NO_4$. Laskettu C-69,27, H-7,05, N-4,25. Saatu C-69,51, H-7,06, N-4,16.

Esimerkki 50

5-[α -karboksi- β -(4'-hydroksi-3'-metoksifenyyli)etenyyli]-3-metyyli-isoksatsoli

Esimerkin 47 menetelmän mukaisesti 5-[α -karbometoksi- β -(4'-hydroksi-3'-metoksifenyyli)etenyyli]-3-metyyli-isoksatsoli saippuoidaan, jolloin saadaan 5-[α -karboksi- β -(4'-hydroksi-3'-metoksifenyyli)etenyyli]-3-metyyli-isoksatsoli (73 %), sul.p. 198-199°C. Analyysi kaavalle $C_{14}H_{13}NO_5$. Laskettu C-61,08, H-4,77, N-5,09. Saatu C-60,74, H-4,72, N-4,65.

Esimerkki 51

5-[α -karboksi- β -(4'-hydroksi-3',5'-bis(1,1-dimetyylietyyli)fenyyli)etenyyli]-3-metyyli-isoksatsoli

Esimerkin 47 menetelmän mukaisesti 5-[α -karbometoksi- β -(4'-hydroksi-3',5'-bis(1,1-dimetyylietyyli)fenyyli)etenyyli]-3-metyyli-isoksatsoli saippuoidaan, jolloin saadaan 5-[α -karboksi- β -(4'-hydroksi-3',5'-bis(1,1-dimetyylietyyli)fenyyli)etenyyli]-3-metyyli-isoksatsoli (85 %), sul.p.

219-221°C. Analyysi kaavalle $C_{21}H_{27}NO_4$. Laskettu C-70,55, H-7,63, N-3,92. Saatu C-70,48, H-7,64, N-3,84.

Esimerkki 52

5-[α -karboksi- β -(4'-hydroksi-3',5'-dimetyylifenyyli)etenyyli]-3-metyyli-isoksatsoli

Esimerkin 47 menetelmän mukaisesti 5-[α -karbometoksi- β -(4'-hydroksi-3',5'-dimetyylifenyyli)etenyyli]-3-metyyli-isoksatsoli saippuoidaan, jolloin saadaan 5-[α -karboksi- β -(4'-hydroksi-3',5'-dimetyylifenyyli)etenyyli]-3-metyyli-isoksatsoli (90 %), sul.p. 228-229°C. Analyysi kaavalle $C_{15}H_{15}NO_4$. Laskettu C-65,91, H-5,54, N-5,13. Saatu C-66,30, H-5,62, N-5,06.

Esimerkki 53

5-[α -karboksi- β -(4'-hydroksi-3',5'-dibromifenyyli)etenyyli]-3-metyyli-isoksatsoli

Esimerkin 47 menetelmän mukaisesti 5-[α -karbometoksi- β -(4'-hydroksi-3',5'-dibromifenyyli)etenyyli]-3-metyyli-isoksatsoli saippuoidaan, jolloin saadaan 5-[α -karboksi- β -(4'-hydroksi-3',5'-dibromifenyyli)etenyyli]-3-metyyli-isoksatsoli (77 %), sul.p. 229-230°C. Analyysi kaavalle $C_{13}H_9Br_2NO_4$. Laskettu C-38,74, H-2,02, N-3,48, Br-39,65. Saatu C-38,75, H-2,20, N-3,45, Br-39,93.

Esimerkki 53A

5-[α -karboksi- β -(3'-metoksi-4'-hydroksi-5'-bromifenyyli)etenyyli]-3-metyyli-isoksatsoli

Esimerkin 47 menetelmän mukaisesti 5-[α -karbometoksi- β -(3'-metoksi-4'-hydroksi-5'-bromifenyyli)etenyyli]-3-metyyli-isoksatsoli saippuoidaan, jolloin saadaan 5-[α -karboksi- β -(3'-metoksi-4'-hydroksi-5'-bromifenyyli)etenyyli]-3-metyyli-isoksatsoli (98 %), sul.p. 225-227°C. Analyysi kaavalle $C_{14}H_{12}NO_5Br$. Laskettu C-47,47, H-3,42, N-3,96, Br-22,56. Saatu C-47,45, H-3,42, N-4,14, Br-22,84.

Esimerkki 54

3-[β -(4'-hydroksi-3',5'-bis(1,1-dimetyylietyyli)fenyyli)etenyyli]-5-metyyli-isoksatsoli

Esimerkin 39 menetelmän mukaisesti, 5-metyyli-3-isoksatsolietikkahappo saatetaan reagoimaan 4-hydroksi-3,5-bis(1,1-dimetyylietyyli)bentsaldehydin kanssa, jolloin saadaan 3-[β -(4'-hydroksi-3',5'-bis(1,1-dimetyylietyyli)fenyyli)etenyyli]-5-metyyli-isoksatsoli, saanto 44 %. Sul.p. 172-174°C. Analyysi kaavalle $C_{20}H_{27}NO_2$. Laskettu C-76,64, H-8,68, N-4,47. Saatu C-76,44, H-8,58, N-4,59.

Esimerkki 54A

3-[β -(4'-hydroksi-3',5'-dibromifenyyli)etenyyli]-5-metyyli-isoksatsoli

Esimerkin 39 menetelmän mukaisesti 5-metyyli-3-isoksatsolietikkahappo saatetaan reagoimaan 4-hydroksi-3,5-dibromibentsaldehydin kanssa, jolloin saadaan 3-[β -(4'-hydroksi-3',5'-dibromifenyyli)etenyyli]-5-metyyli-isoksatsoli,

saanto 86 %, sulp. 178-182°C. Analyysi kaavalle $C_{12}H_9NO_2Br_2$. Laskettu C-40,14, H-2,53, N-3,90. Saatu C-40,09, H-2,54, N-3,99.

Esimerkki 55

3-[β -(4'-hydroksi-3',5'-bis(1,1-dimetyylietyyli)fenyyli)etenyyli]-5-karboksimetyyli-isoksatsoli

Liuos, jossa on 3-[β -(4'-hydroksi-3',5'-bis(1,1-dimetyylietyyli)fenyyli)etenyyli]-5-metyyli-isoksatsolia (0,5 g, 1,6 mmoolia) THF:ssä (15 ml), jäädytetään -78°C:seen. Lisätään tipoittain n-butyylilitiumia (2 ml, 3,2 mmoolia) ja liuosta sekoitetaan lisää 20 minuuttia. Sen jälkeen reaktioseos kaadetaan kuivalle jälle, ja sen annetaan lämmetä huoneen lämpötilaan argonkaasuvirrassa. Lisätään vettä (100 ml) ja seos uutetaan etyyliasetaatilla (200 ml). Orgaaninen kerros pestään kyllästetyllä, vesipitoisella NH_4Cl :llä (1 x) ja vedellä (2 x), sen jälkeen kuivataan natriumsulfaatilla. Jäännös kromatografoidaan piihappogee-lillä (kloroformi/metanoli, 95:5, jossa 0,1 % etikkahappoa), saadaan 3-[β -(4'-hydroksi-3',5'-bis(1,1-dimetyylietyyli)fenyyli)etenyyli]-5-karboksimetyyli-isoksatsoli (0,4 g, 70 %), sul.p. 205-210°C. Analyysi kaavalle $C_{21}H_{27}NO_4$. Laskettu C-70,56, H-7,61, N-3,92. Saatu C-70,19, H-7,86, N-3,80.

Esimerkki 56

3-[β -(4'-hydroksi-3',5'-bis(1,1-dimetyylietyyli)fenyyli)etenyyli]-5-metyylipyratsoli

Liuosta, jossa on 3-metyyli-5-pyratsolietikkahappoa (20,0 g, 0,14 moolia), 4-hydroksi-3,5-bis(1,1-dimetyylietyyli)bentsaldehydiä (33,4 g, 0,14 moolia), piperidiiniä

(1,2 g, 0,014 moolia) ja etikkahappoa (0,85 g, 0,014 moolia) tolueenissa (1 l), keitetään palautusjäähdyttären 24 tuntia, samalla vettä atseotrooppisesti poistaen. Seos jäähdytetään ja haihdutetaan, jolloin saadaan jäännös, joka liuotetaan metanoli/etyyliasetattiin (1:9) ja uutetaan vedellä (300 ml). Orgaaninen kerros haihdutetaan ja kiteytetään uudestaan heksaani/etyyliasetaatista (5:1), saadaan 3-[β -(4'-hydroksi-3',5'-bis(1,1-dimetyylietyyli)fenyyli)etenyyli]-5-metyylipyratsoli (27,4 g, 61 %). Sul.p. 220-224°C. Analyysi kaavalle C₂₀H₂₈N₂O. Laskettu C-76,88, H-9,03, N-8,96. Saatu C-77,15, H-9,14, N-9,09.

Esimerkki 57

3-[β -(4'-hydroksi-3',5'-dimetyylifenyyli)etenyyli]-5-metyylipyratsoli

Esimerkin 56 menetelmän mukaisesti 3-metyyli-5-pyratsoli-etikkahappo saatetaan reagoimaan 4-hydroksi-3,5-dimetyyllibentsaldehydin kanssa, jolloin saadaan 3-[β -(4'-hydroksi-3',5'-dimetyylifenyyli)etenyyli]-5-metyylipyratsoli, saanto 50 %. Sul.p. 185-188°C. Analyysi kaavalle C₁₄H₁₆N₂O. Laskettu C-73,66, H-7,06, N-12,27, Saatu C-73,68, H-7,13, N-12,26.

Esimerkki 58

3-[β -(4'-hydroksi-3',5'-dibromifenyyli)etenyyli]-5-metyylipyratsoli

Esimerkin 56 menetelmän mukaisesti 3-metyyli-5-pyratsoli-etikkahappo saatetaan reagoimaan 4-hydroksi-3,5-dibromibentsaldehydin kanssa, jolloin saadaan 3-[β -(4'-hydroksi-3',5'-dibromifenyyli)etenyyli]-5-metyylipyratsoli, saanto 51 %. Sul.p. 101-108°C. Analyysi kaavalle C₁₂H₁₀Br₂N₂O.

Laskettu C-40,26, H-2,82, N-7,82. Saatu C-39,92, H-2,83, N-7,70.

Esimerkki 58A

3-[β -(3'-metoksi-4'-hydroksi-5'-bromifenyyli)etenyyli]-5-metyylipyratsoli

Esimerkin 56 menetelmän mukaisesti 3-metyyli-5-pyratsoli-etikkahappo saatetaan reagoimaan 3-metoksi-4-hydroksi-5-bromibentsaldehydin kanssa, jolloin saadaan 3-[β -(3'-metoksi-4'-hydroksi-5'-bromifenyyli)etenyyli]-5-metyyli-pyratsoli, saanto 20 %; sul.p. 158-160°C. Analyysi kaavalle $C_{13}H_{13}N_2O_2Br$. Laskettu C-50,50, H-4,24, N-9,06. Saatu C-50,84, H-4,37, N-8,88.

Esimerkki 59

3-[α -karbometoksi- β -(4'-hydroksi-3',5'-dibromifenyyli)etenyyli]-5-metyylipyratsoli

Esimerkin 40 menetelmän mukaisesti 3-metyyli-5-pyratsoli-etikkahappometyyliesteri saatetaan reagoimaan 4-hydroksi-3,5-dibromibentsaldehydin kanssa, jolloin saadaan 3-[α -karbometoksi- β -(4'-hydroksi-3',5'-dibromifenyyli)etenyyli]-5-metyylipyratsoli, saanto 40 %, sul.p. 182-184°C.

Esimerkki 59A

3-[α -karbometoksi- β -(4'-hydroksi-3',5'-dikloorifenyyli)etenyyli]-5-metyylipyratsoli

Esimerkin 40 menetelmän mukaisesti 3-metyyli-5-isoksatsolietikkahappometyyliesteri saatetaan reagoimaan 4-hydroksi-3,5-diklooribentsaldehydin kanssa, jolloin saadaan

3-[α -karbometoksi- β -(4'-hydroksi-3',5'-dikloorifenyyli)eenyyli]-5-metyylipyratsoli, saanto 16 %, sul.p. 210-212°C. Analyysi kaavalle $C_{14}H_{12}N_2O_3Cl_2$. Laskettu C-51,39, H-3,70, N-8,56. Saatu C-51,77, H-3,80, N-8,43.

Esimerkki 59B

3-[α -karbometoksi- β -(3'-metoksi-4'-hydroksi-5'-bromifenyyli)etenyyli]-5-metyylipyratsoli

Esimerkin 40 menetelmän mukaisesti 3-metyyli-5-pyratsolietikkahappometyyliesteri saatetaan reagoimaan 5-bromi-vanilliinin kanssa, jolloin saadaan 3-[α -karbometoksi- β -(3'-metoksi-4'-hydroksi-5'-bromifenyyli)etenyyli]-5-metyylipyratsoli, saanto 17 %, sul.p. 200-201°C. Analyysi kaavalle $C_{15}H_{15}N_2O_4Br$. Laskettu C-49,06, H-4,13, N-7,63. Saatu C-49,29, H-4,11, N-7,66.

Esimerkki 60

3-metyyli-5-pyratsolietikkahappometyyliesteri

Liuos, jossa on 3-metyyli-5-pyratsolietikkahappoa (5,0 g, 35,7 mmoolia) [katso C. Ainsworth, J. Amer. Chem. Soc., 76, 3172 (1954)] metanolissa (50 ml), kyllästetään HCl-kaasulla. Seosta lämmitetään palautusjäähdyttään 5 tuntia, jonka jälkeen liuos konsentroidaan. Kiinteä aine otetaan talteen kloroformiin ja pestään 0,5 N vesipitoisella natriumbikarbonaatilla, kuivataan $MgSO_4$:llä ja haihdutetaan, jolloin saadaan 3-metyyli-5-pyratsolietikkahappometyyliesteri (3,9 g, 70 %) riittävän puhtaana myöhempää käyttöä varten.

Esimerkki 61

3-[α -karboksi- β -(4'-hydroksi-3',5'-dibromifenyyli)etenyyli]-5-metyylipyratsoli

Esimerkin 47 menetelmän mukaisesti 3-[α -karbometoksi- β -(4'-hydroksi-3',5'-dibromifenyyli)etenyyli]-5-metyyli-pyratsoli saippuoidaan, jolloin saadaan 3-[α -karboksi- β -(4'-hydroksi-3',5'-dibromifenyyli)etenyyli]-5-metyylipyratsoli, saanto 88 %, sul.p. 194-197°C. Analyysi kaavalle $C_{13}H_{10}N_2O_3Br_2$. Laskettu C-38,83, H-2,51, N-6,97. Saatu C-38,80, H-2,51, N-6,98.

Esimerkki 62

3-[α -karboksi- β -(4'-hydroksi-3',5'-dikloorifenyyli)etenyyli]-5-metyylipyratsoli

Esimerkin 47 menetelmän mukaisesti 3-[α -karbometoksi- β -(4'-hydroksi-3',5'-dikloorifenyyli)etenyyli]-5-metyyli-pyratsoli saippuoidaan, jolloin saadaan 3-[α -karboksi- β -(4'-hydroksi-3',5'-dikloorifenyyli)etenyyli]-5-metyylipyratsoli, saanto 71 %, sul.p. 223-225°C. Analyysi kaavalle $C_{13}H_{10}N_2O_3Cl_2$. Laskettu C-49,87, H-3,23, N-8,95, Cl-22,64. Saatu C-49,66, H-3,13, N-8,82, Cl-22,72.

Esimerkki 63

3-[α -karboksi- β -(3'-metoksi-4'-hydroksi-5'-bromifenyyli)etenyyli]-5-metyylipyratsoli

Esimerkin 47 menetelmän mukaisesti 3-[α -karbometoksi- β -(3'-metoksi-4'-hydroksi-5'-bromifenyyli)etenyyli]-5-metyylipyratsoli saippuoidaan, jolloin saadaan 3-[α -karboksi- β -(3'-metoksi-4'-hydroksi-5'-bromifenyyli)etenyyli]-

5-metyyli-pyratsoli, saanto 65 %, sul.p. 145-148°C. Analyysi kaavalle $C_{14}H_{13}N_2O_4Br \cdot 0,5 H_2O$. Laskettu C-46,42, H-3,62, N-7,74, Br-22,06. Saatu C-46,64, H-3,82, N-7,82, Br-22,01.

Esimerkki 64

5-[β -(4'-hydroksi-3'-metoksifenyyli)etenyyli]-3-metyyli-isotiatsoli

Suspensioon, jossa on 4-asetoksi-3-metoksibentsyyli-trifenyyli-fosfoniumkloridia [L. Lonsky et al., Manatshefte für chemie, 107, 685-695 (1976)] (2,24 g, 4,7 mmoolia) kuivassa THF:ssä (100 ml) ja DMSO:ssa (4 ml), 0°C:ssa argon-atmosfäärissä, lisätään natriumhydridin 60 %:inen suspensio öljyssä (0,18 g, 4,7 mmoolia). Reaktio-seosta sekoitetaan huoneen lämpötilassa yksi tunti ja sen jälkeen lisätään 3-metyyli-isotiatsoli-5-karboksialdehydiä [D. Buttimore et al., JCS, 2063, (1963)] (0,6 g, 4,7 mmoolia). Reaktio-seosta hämmennetään huoneen lämpötilassa 18 tuntia. Reaktio-seos kaadetaan ammoniumkloridin kyllästettyyn liuokseen (250 ml) ja tuote uutetaan etyyliasetaatilla (2 x 200 ml). Raaka välituotteena saatu 5-[β -(4'-asetoksi-3'-metoksifenyyli)etenyyli]-3-metyyli-isotiatsoli (cis- ja trans-isomeerien seos) puhdistetaan pikakromatografisesti (piihappogeeli, 25 %:inen EtOAc/CH₂Cl₂). Välituotteena saatu asetoksiyhdiste (0,72 g) liuotetaan metanoliin (20 ml) ja käsitellään natriummetoksidilla (0,26 g) ja reaktio-seosta sekoitetaan huoneen lämpötilassa yksi tunti. Reaktio-seos laimennetaan etyyliasetaatilla (50 ml) ja pestään vedellä (50 ml). Orgaaninen kerros kuivataan (MgSO₄) ja haihdutetaan, jolloin saadaan 5-[β -(4'-hydroksi-3'-metoksifenyyli)etenyyli]-3-metyyli-isotiatsoli (0,54 g). Pikakromatografisesti (piihappogeeli, 5 %:inen EtOAc/CHCl₃) saadaan trans- ja cis-isomeerit erotettua. Korkea R_f-

-isomeeri (0,35 g, 30 %), $R_f = 0,53$ (piihappogeeli, $\text{CH}_2\text{Cl}_2:\text{EtOAc}$, 8:1); sul.p. 187-189°C; alhainen R_f -isomeeri (0,10 g, 9 %), $R_f = 0,43$ (piihappogeeli, $\text{CH}_2\text{Cl}_2:\text{EtOAc}$, 8:1); sul.p. 120-124°C.

Tämän keksinnön mukaisten yhdisteiden käyttökelpoisuus lipoksigenaasientsyymin tai muiden vastaavien biokemiallisten tapahtumien inhibiittoreina on osoitettu niiden tehokkuutena erilaisissa standarditestimenetelmissä. Seuraavassa kuvaus jokaisesta menetelmästä.

5-lipoksigenaasikoe, jossa käytetään eristettyjä ihmisen leukosyyttejä (5LOA₂)

5-HETE:n muodostuminen ihmisen leukosyyteissä arvioidaan mittaamalla 5-lipoksigenaasiaktiivisuus. Menetelmä on kuvattu seuraavassa.

Tuoretta heparinisoitua tai EDTA:lla käsiteltyä ihmisen verta sekoitetaan seoksen kanssa, jossa on 6 % dekstraania 3 % dekstroosia isotonisessa suolaliuoksessa, suhteessa 0,25 ml dekstraaniliuosta per 1,0 ml verta. Sekoittamisen jälkeen veren annetaan olla huoneen lämpötilassa noin 90 minuuttia, jolloin punaiset verisolut painuvat pohjaan. Tämän ajan jälkeen plasma poistetaan muovipipetillä nalgens-putkiin.

Plasma sentrifugoidaan 800 kierr./min (125 kg) Beckman Td-b-jäähdytyssentrifuugilla verihiutaleiden poistamiseksi (jotka jäävät jäljelle supernatanttiin). Pelletti, joka muodostuu leukosyyteistä ja erytrosyyteistä, käsitellään 10 ml:lla 0,87 %:ista ammoniumkloridia huoneen lämpötilassa 4 minuutin ajan, punaisten solujen lyysoimiseksi. Neljän minuutin kuluttua solut laimennetaan kaksinkertaisella tilavuudella fosfaattipuskuroitua suolaliuosta, pH 7,4, ja sentrifugoidaan 10 minuuttia. Solut pestään kolme kertaa

fosfaattipuskuroidulla suolaliuoksella. Kaikki pelletoidusta soluaaineesta, joka ei helposti suspendoidu uudestaan, hylätään pesujen yhteydessä - aine sisältää verihiutaleita (12-lipoksygenaasiaktiivisuus).

Pesun jälkeen solut suspendoidaan uudestaan fosfaattipuskuroituun suolaliuokseen, joka sisältää 1,0 mM kalsiumia ja 0,5 mM magnesiumia. Laskemisen jälkeen solut laimennetaan $1,5 - 2,0 \times 10^7$ leukosyyttiä per millilitra.

Jokaiseen polypropyleeniseen reaktioputkeen lisätään 0,48 ml leukosyyttejä Ca-Mg-fosfaattipuskuroidussa suolaliuoksessa pH 7,4; 1-5 μ l testattavaa yhdistettä liuotettuna DMSO:hon ja puskuriin; tai DMSO:ta kontrolliputkiin.

Putkia inkuboidaan etukäteen 37°C:ssa 5 minuuttia.

Reaktio aloitetaan lisäämällä 20 μ l, jonka jälkeen 0,5 μ l 20 mM arakidonihappoa, lopullinen konsentraatio = 20 μ M; 1 μ l, 5 mM kalsiumjoniforia A 23187, lopullinen konsentraatio = 10 μ M ja 18,5 μ l puskuria.

Reaktio tapahtuu viiden minuutin ajan, jonka jälkeen se pysäytetään lisäämällä 0,5 ml 0,5 mM jääkylmää trispuskuria, pH 8,0. Putkia jäädytetään jään päällä 10 minuutin ajan ja sen jälkeen uutetaan kolme kertaa, kaikkiaan 3,5 ml:lla etyyliasetaatti (3,0 ml poistetaan).

Putket voidaan varastoida tässä vaiheessa. Pidemmän varastoinnin aikana putket tulisi täyttää typellä.

Etyyliasetatti haihdutetaan Sorvall-Speed-Vac:lla. Jäänös liuotetaan etanoliin. Putket voidaan varastoida myös tässä vaiheessa -20°C:ssa typpi-atmosfäärissä.

HPLC-systeemiin injektoidaan annos etanoliliuosta 5-HETE:n määrittämiseksi.

HPLC-systeemi muodostuu Hewlett-Packard 1040A UV-spektrofotometrisysteemistä, jossa HP85-tietokone. Injektiot tehdään automaattisesti Waters WISP 710B:llä. Pumppu on Spectra Physics SP8700. Piikit mitataan Hewlett-Packard 3390A -integraattorilla. Käytetään RP C-18-kolonnia. Liuotinsysteemi on isokraattinen; liuottimessa on 70 % metanolia ja 30 % 0,01 M natriumasettaattia, pH 5,7, pumppausnopeus 1,0 ml/min. Virtausta seurataan aallonpituudella 235 nm 5-HETE:n määrittämiseksi. Käytettäessä 15 cm Alltech Nucleosil C-18, 5 μ M -kolonnia, näytteen retentioaika on noin 16 minuuttia.

IC₅₀ lasketaan testattavan aineen määränä, joka aiheuttaa 50 %:isen inhibiition 5-HETE:n muodostumisessa verrattuna kontrolliin.

Syklo-oksigenaasi-entsyymikoe

Lisäksi syklo-oksigenaasin inhibiitio arvioidaan mittaamalla relevanssi edellä mainittujen sairauksien patofysiologiassa. Esimerkiksi katso "Inhibition of Immunoglobulin E-Mediated, Antigen-Induced Monkey Asthma and Skin Reactions by 5,8,11,14-Eicosatetraenoic Acid", Roy Patterson, M.D. ja Kathleen E. Harris, B.S. julkaisussa J. Allergy Clin. Immunol., Vol. 67, No. 2, sivut 146-152.

Kokeessa inkuboidaan 2 mg naudan rakkularauhasjauhetta (seminal vesicle powder) yhdessä 2 mM:n kanssa epinefriiniä, 2,5 mM:n kanssa pelkistettyä glutationia, 100 μ M:n kanssa arakidonihappoa ja testattavan aineen kanssa 20 minuutin ajan. Reaktioseos hapotetaan ja uutetaan etyyliasetaatilla (3 x 1,0 ml) ja yhdistetty uute haihdutetaan kui-

viin käyttäen Speed Vac -konsentraattoria tai typpivirrassa. Jäännös liuotetaan etanoliin. Piihappogeelilevylle, joka on 20 x 20 cm, laitetaan näyte ja levy kehitetään käyttäen vesi: etyyliasettaatti:heksaani:etikkahappo-seosta (60:54:25:12,5; ylempi faasi), PGE₂:n erottamiseksi arakidonihaposta.

¹⁴C-PGE₂, joka muodostuu, identifioidaan kromatografoimalla samanaikaisesti autenttisen ³H-PGE₂:n kanssa ja radioaktiivisuuden määrä lasketaan käyttämällä automaattista TLC-lineaarilaskinta (Berthold, Pittsburg, Pennsylvania), joka on yhdistetty Apple II-e-tietokoneeseen, ja IC₅₀ lasketaan testattavan yhdisteen määränä, joka aiheuttaa syklo-oksigenaasi-entsyymin 50 %:isen inhibition verrattuna kontrolliin.

Edellä määritelty arvo jokaisella tämän keksinnön mukaiselle testatulle yhdisteelle, jotka on esitetty esimerkkien numeroilla, löytyvät seuraavasta taulukosta 2.

TAULUKKO 2

<u>Esimerkki #</u>	<u>5-LO(IC₅₀ µM:ssä)</u>	<u>BSV(IC₅₀ µM:ssä)</u>
1	1,0	66,0
2	53,0	67,0
3	15,0	44,0
4	4,3	40,0
5	7,1	33,0
6	>20	-
7	5,5	34,0
8	>20	-
9	7,5	56,0
10	18,0	-
12	29,0	31,0
29	7,8	10,0
30	6,8	-
32	1,8	-

ARBL/ARBC kokosolun 5-lipoksygenaasi- ja
syklo-oksigenaasi-kokeet

Aineet

Rotan basofiilinen leukemiasolulinja (RBL-1) saatiin American Type Culture Collection'ista (Rockville, MD).

LTB₄- ja PGE_{2α} -radioimmunokoe (RIA)-testipakkaukset saatiin Amersham'ilta (Arlington Heights, IL) ja Seragen'ilta (Boston, MA).

Kaikki kudosviljelmäväliaineet saatiin GIBCO'lta (Grand Island, NY).

Menetelmä

RBL-1-solut kasvatettiin viljelmässä (suspensio) joka oli "Eagle's minimum essential medium" täydennettynä 12 %:lla naudan sikiöseerumia ja 1:100 antibiootti-antimykoottiseosta 37°C:ssa inkubaattorissa, jossa oli ilma-5 %:inen hiilidioksi. Solut otettiin talteen sentrifugoimalla Ne pestiin kylmällä fosfaattipuskuroidulla suolaliuoksella, pH 7,4 (PSB; NaCl, 7,1 g; Na₂HPO₄, 1,15 g; KH₂PO₄, 0,2 g; ja KCl 0,2 g/l). Lopuksi solut suspendoitiin PBS-liuokseen, joka sisälsi 0,88 µM kalsiumia, tiheys oli 2,4 x 10⁶ solua/ml. Soluja inkuboitiin yhdessä testattavan aineen kanssa ja ilman sitä (DMSO:ssa) (1 %:isella DMSO:lla ei ollut vaikutus arakidonihappo-metabolismiin) 10 minuutin ajan huoneen lämpötilassa. Lisättiin kalsium-joniforia A23187 (5 µM) ja soluja inkuboitiin 7 minuuttia 37°C:ssa. Reaktio pysäytettiin jäädyttämällä putkia jäissä 10 minuutin ajan. Solut erotettiin sentrifugoimalla ja supernatantti varastoitiin -20°C:ssa. Näytteistä (100 µl) analysoitiin LTB₄ ja PGF_{2α} käyttäen radioimmunotestipakkauksia kuten edellä esitettiin.

Taulukossa 3 on esitetty biokemialliset arvot, jotka saatiin tästä RBL-1:n kokosolun kokeesta.

TAULUKKO 3

<u>Esim. #</u>	<u>ARBL (IC₅₀, μM)^a</u>	<u>ARBC (IC₅₀, μM)^b</u>
1	1,6	2,5
5	0,8	13,0
7	9,5	6,8
10	5,2	11,0
10A	3,8	4,5
10D	0,3	>30
10G-1	4,5	>30
10G-2	4,1	>30
10H	9,5	>30
10I	>10	>25
10J	>10	30,0
10K	>20	-
10L	>20	-
10M	>30	>30
10N	>20	>30
10P	12,0	>30
10Q	>30	>30
29	2,4	1,5
30	5,5	12,0
31	1,0	10,0
32	1,4	22,0
32B	4,5	1,2
32D	<1,0	5,4
32E	4,5	2,8
32F	12,0	30,0
32G	11,0	16,0
32H	21,0	13,8
32J	4,7	>30
36	-	-
36A	21,5	N
37	3,5	-
38	3,0	0,9

TAULUKKO 3 (jatko)

<u>Esim. #</u>	<u>ARBL (IC₅₀, µM)^a</u>	<u>ARBC (IC₅₀, µM)^b</u>
38A	3,6	14,0
38B	2,6	>30
39A	4,0	9,3
40	>10	>25
41	>30	5,0
43	17,0	2,2
44	12,0	5,2
46	10,0	2,0
46A	>30	12,0
51	20,0	2,5
52	>20	>20
54	2,7	≈0,3
54B	3,3	4,2
55	17,0	>30
57	0,82	4,6
58	5,7	14,5

^aARBL-1 vahingoittumattoman solun 5-lipoksygenaasi
IC₅₀-arvot (µM)

^bRBL-1 vahingoittumattoman solun syklo-oksygenaasi
IC₅₀-arvot (µM)

Näin ollen tämä keksintö koskee myös farmaseuttista koostumusta jonkin edellä mainitun sairauden tai olotilan hoitamiseksi, joka koostumus sisältää sairautta tai tilaa vastustavan, tehokkaan määrän edellä määritellyn kaavan (I) mukaista yhdistettä yhdessä farmaseuttisesti hyväksyttävän kantoaineen kanssa.

Edelleen tämä keksintö koskee menetelmää jonkin edellä mainitun sairauden tai tilan hoitamiseksi imettäväsillä,

mukaan luettuna ihminen, joka kärsii tällaisesta, jossa menetelmässä tällaisille imettäväisille annostetaan joko oraalisesti tai parenteraalisesti, mieluummin oraalisesti vastaavaa, farmaseuttista koostumusta, joka sisältää edellä määritellyn kaavan (I) mukaisen yhdisteen sopivassa yksikköannosmuodossa.

Farmaseuttisten koostumusten valmistamiseksi tässä keksinnössä kuvatuista yhdisteistä, inertit, farmaseuttisesti hyväksyttävät kantoaineet voivat olla joko kiinteitä tai nesteitä. Kiinteämuotoisia valmisteita ovat jauheet, tabletit, hajoavat rakeet, kapselit, tärkkelyskapselit ja suppositoriot. Kiinteä kantoaine voi olla yksi tai useampi aine, jotka voivat toimia myös laimennusaineina, makuaineina, liukoiseksi tekevinä aineina, voiteluaineina, suspendoivina aineina, sideaineina tai tablettia hajottavina aineina, se voi olla myös kapseloiva aine. Jauheissa, kantoaine on hienojakoinen kiinteä aine, joka on sekoitettu hienojakoisen aktiiviaiheen kanssa. Tableteissa aktiiviai-
ne on sekoitettu tarvittavat, sitovat ominaisuudet omaavan kantoaineen kanssa sopivissa suhteissa ja puristettu haluttuun muotoon ja kokoon. jauheet ja tabletit sisältävät mieluummin 5 - 10 %:ista aina noin 70 %:iin aktiiviaiainetta. Sopivia kiinteitä kantoaineita ovat magnesiumkarbonaatti, magnesiumstearaatti, talkki, sokeri, laktoosi, pektiini, dekstriini, tärkkelys, gelatiini, tragantti, metyylliselluloosa, natriumkarboksimeettylliselluloosa, alhaalla sulava vaha, kaakaovoi ja vastaavat. Käsite "valmiste" sisältää aktiiviaiheen ja kantoaineena käytetyn kapselointiaiheen yhdistelmän kapselin muodostamiseksi, jossa aktiiviai-
ne (muiden kantoaineiden kanssa tai ilman) on ympäröity kantoaineella, joka on siten yhteydessä aktiiviai-
neeseen. Sama koskee myös tärkkelyskapseleita, Tabletteja, jauheita, tärkkelyskapseleita ja kapseleita voidaan käyttää oraaliseen annostukseen sopivina, kiinteinä annosmuotoina.

Suppositorioiden valmistamiseksi alhaalla sulava vaha, kuten rasvahappoglyseridien seos tai kaakaovoi sulatetaan ensin ja aktiiviaine dispergoidaan siihen homogeenisesti sekoittamalla. Sula, homogeeninen seos kaadetaan sen jälkeen sopivan kokoisiin muotteihin, annetaan jäähtyä ja sitten muuttua kiinteäksi.

Nestemäisiä valmisteita ovat liuokset, suspensiot ja emulsiot. Esimerkkinä voidaan mainita vesi tai vesipropyleeniglykoli-liuokset parenteraaliseen injektioon. Nestemäiset valmisteet voidaan valmistaa myös liuoksena vesipitoiseen polyetyleeniglykoliliuokseen. Vesipitoiset liuokset, jotka ovat sopivat oraaliseen käyttöön, voidaan valmistaa liuottamalla aktiiviaine veteen ja lisäämällä, haluttaessa, väriaineita, makueaineita, stabiloivia aineita ja paksuntavia aineita. Vesipitoiset suspensiot, jotka ovat sopivia oraaliseen käyttöön, voidaan valmistaa dispergoimalla hienojakoinen aktiiviaine veteen yhdessä viskoosisen aineen, t.s. luonnollisten tai synteettisten kumien, hartsien, metyylliselluloosan, natriumkarboksimeetylliselluloosan ja muiden hyvin tunnettujen suspendoivien aineiden kanssa.

Kiinteämuotoisia valmisteita ovat myös sellaiset, jotka on tarkoitettu muutettavaksi vähän ennen käyttöä nestemäiseksi valmisteiksi joko oraaliseen tai parenteraaliseen annostukseen. Tällaisia nestemäisiä muotoja ovat liuokset, suspensiot ja emulsiot. Nämä erityiset, kiinteämuotoiset valmisteet ovat kaikkein mieluummin yksikköannosmuodossa ja sellaisenaan ovat sopivia käytettäväksi yksittäisenä, nestemäisenä annosyksikkönä.

Vaihtoehtoisesti riittävä kiinteä aine voidaan saada siten, että sen jälkeen kun on muutettu valmiste nestemäiseen muotoon, voidaan saada moninkertaisia, yksittäisiä

nestemäisiä annoksia mittaamalla nestemäisen valmisteen etukäteen määrätyt tilavuudet ruiskulla, teelusikalla tai muilla tilavuusmitoilla. Valmistetta tällä tavalla useita nestemäisiä annoksia, on edullista säilyttää mainittujen nestemäisten annosten käyttämätön osa alhaisessa lämpötilassa (t.s. jääkaapissa) mahdollisen hajoamisen estämiseksi. Kiinteät valmisteet, jotka ovat tarkoitettut muutettavaksi nestemäiseen muotoon, voivat sisältää aktiiviaineen lisäksi makuaineita, väriaineita, stabiloivia aineita, puskureita, keinotekoisia ja luonnollisia makeutusaineita, hajottavia aineita, paksuntavia aineita, liukoiseksi tekeviä aineita ja vastaavia. Neste, jota käytetään nestemäisen valmisteen valmistamiseksi, voi olla vesi, isotoninen vesi, etanoli, glyseroli, propyleeniglykoli ja vastaavat sekä näiden seokset. Luonnollisesti käytetty neste valitaan huomioonottaen annostamistapa, esimerkiksi nestemäiset valmisteet, jotka sisältävät suuria määriä etanolia eivät sovellu parenteraaliseen käyttöön.

Mieluimmin farmaseuttinen valmiste on yksikköannosmuodossa. Tällaisessa muodossa, valmiste on jaettu edelleen yksikköannoksiin, jotka sisältävät sopivat määrät aktiiviatonetta. Yksikköannosmuoto voi olla pakattu valmiste, pakkauksen sisältäessä erilaisia määriä valmistetta, esimerkiksi pakattuja tabletteja, kapseleita ja jauheita pienpulloissa tai ampulleissa. Yksikköannosmuoto voi olla myös kapseli, tärkkelyskapselit tai tabletti itse tai se voi olla sopiva määrä mitä tahansa näitä pakatussa muodossa.

Aktiiviaineen määrä valmisteen yksikköannoksessa voi vaihdella tai sitä voidaan säätää 1 mg:sta 500 mg:aan, mieluiten 1-50 mg tietyn käytön ja aktiiviaineen tehon mukaan. Koostumus voi, haluttaessa, sisältää myös muita, yhteensopivia terapeuttisia aineita.

Edellä kuvatussa, terapeutisissa käytössä annokset voivat vaihdella riippuen potilaan vaatimuksista, hoidettavan tilan vakavuudesta ja käytetystä yhdisteestä. Sopivan annoksen määrääminen tietyssä tilanteessa on alan ammattimiehen tehtävissä. Yleensä hoito aloitetaan pienemmillä annoksilla, jotka ovat vähemmän kuin yhdisteen optimiannos. Sen jälkeen annosta lisätään vähän kerrallaan kunnes saavutetaan optimivaikutus niissä olosuhteissa. Käytön helpottamiseksi päivän kokonaisannos voidaan, haluttaessa, jakaa ja annostaa annoksina päivän kuluessa.

Tässä mainituilla kardiovaskulaarisilla sairauksilla tai tiloilla tarkoitetaan erityisesti 1) infarktiivaurion laajuuden palautumisia myokardiaalisessa infarktissa, 2) toistuvan myokardiaalisen infarktin ehkäisyä, 3) halvausta, 4) anafylaktista shokkia ja 5) verisuonikouristussairautta.

Kaavan (I) mukaisten yhdisteiden sytoprotektiivisen ominaisuuden edullisena vaikutuksena on edelleen niiden käyttö esimerkiksi suojaamaan erilaisilta maha-suoli-alueen olotilojen aiheuttamilta vaurioilta.

Erilaisia kokeita, jotka ovat yleisesti hyväksytyjä, voidaan käyttää sytoprotektiivisen kyvyn mittaamiseksi.

Kaavan (I) mukaisen yhdisten profylaktisen tai terapeutisen annoksen suuruus vaihtelee ymmärrettävästi hoidettavan olotilan vakavuudesta ja luonteesta riippuen ja kaavan (I) mukaisesta tietystä yhdisteestä ja sen annostamistavasta riippuen. Yleensä päivittäinen annosalue anti-astmaattisessa, anti-allergisessa tai anti-inflammatorisessa käytössä ja yleensä käytöissä, jotka ovat muita kuin sytoprotektiivisia, on noin 10 µg:sta noin 20 mg:aan per imettäväisen kehon painokilo, mieluummin

noin 50 µg - noin 20 mg per imettäväisen kehon painokilo ja kaikkein mieluummin noin 100 µg - noin 10 mg per imettäväisen kehon painokilo.

Kaavan (I) mukaisen yhdisteen tarkka määrä, käytettäessä sytoprotektiivisena aineena, riippuu ennen muuta annostetaanko se vaurioituneiden solujen parantamiseksi tai tulevan vaurion estämiseksi, vaurioituneiden solujen luonteesta [esim. gastro-intestinaaliset haavaumat, vs. munuaiskuoliot (nephrotic necrosis)] ja aiheuttavan aineen luonteesta. Esimerkki kaavan (I) mukaisen yhdisteen käytöstä estettäessä tuleva vaurio, olisi kaavan (I) mukaisen yhdisteen annostaminen samanaikaisesti ei-steroidisen anti-inflammatorisen lääkeaineen (non-steroidal anti-inflammatory drug = NSAID) (esimerkiksi indometasiinin) kanssa, joka toisaalta saattaisi aiheuttaa tällaisen vaurion. Tällaisessa käytössä kaavan (I) mukaista yhdistettä annostetaan 30 minuuttia ennen - aina 30 minuuttia jälkeen NSAID:n annostamisen. Mieluummin se annostetaan ennen tai samanaikaisesti NSAID:n kanssa (esim. yhdistetyssä annosmuodossa).

Tehokas päivittäinen annostaso kaavan (I) mukaisille yhdisteille, jotka aikaansaavat sytoprotektion imettäväisillä, erityisesti ihmisillä, on yleensä noin 0,002 mg/kg:sta noin 100 mg/aan/kg, mieluummin noin 0,02 mg/kg - noin 30 mg/kg. Annos voidaan antaa yhtenä annoksena tai jaettuna, yksittäisinä annoksina.

Näin kaavan (I) mukaisten yhdisteiden lisäksi farmaseuttiset koostumukset voivat sisältää myös muita aktiiviaineta, kuten syklo-oksigenaasi-inhibiittoreita, ei-steroidisia anti-inflammatorisia lääkkeitä (NSAIDs = non-steroidal anti-inflammatory drugs), perifeeraalisia, analgeettisia aineita, kuten tsomepiraaattia, diflunisaalia ja vastaavia.

Kaavan (I) mukaisen yhdisteen painosuhde toiseen aktiiviai-
 aineeseen voi vaihdella ja riippuu kunkin aineen tehok-
 kaasta annoksesta. Yleensä käytetään jokaisen aineen teho-
 kasta annosta. Näin esimerkiksi kun kaavan (I) mukainen
 yhdiste yhdistetään NSAID:hen, kaavan (I) mukaisen yhdis-
 teen painosuhde NSAID:hen vaihtelee yleensä noin 1000:1 -
 noin 1:1000, mieluummin se on noin 200:1 - noin 1:200.
 Kaavan (I) mukaisen yhdisteen ja muiden aktiiviaiaineiden
 kombinaatiot ovat myös yleensä edellä mainitulla alueella,
 mutta jokaisessa tapauksessa tulisi käyttää kunkin aktii-
 viaineen tehokasta annosta.

Kaavan (I) mukaisen yhdisteen ja muiden aktiiviaiaineiden
 kombinaatiot ovat yleensä edellä mainituissa suhteissa.

NSAID:t voidaan karakterisoida viiteen ryhmään:

- (1) propionihappojohdannaiset
 - (2) etikkahappojohdannaiset
 - (3) fenaamihappojohdannaiset
 - (4) bifenyylkarboksyylihappojohdannaiset ja
 - (5) oksikaamit
- tai näiden farmaseuttisesti hyväksyttävä suola.

Propionihappojohdannaisia, joita voidaan käyttää, ovat:
 ibuprofeeni, ibuprofeeni-aluminium, indoprofeeni, ketopro-
 feeni, naprokseeni, benoksaprofeeni, flurbiprofeeni, fe-
 noprofeeni, fenbuprofeeni, piroprofeneeni, karpoprofeeni, oksap-
 rotsiini, pranoprofeeni, mioprofeeni, tioksaprofeeni,
 suprofeeni, alminoprofeeni, tiaprofeeni, fluprofeeni ja
 bukloksiinihappo. Rakenteellisesti sukua olevat propioni-
 happojohdannaiset, joilla on samanlaiset analgeettiset ja
 anti-inflammatoriset ominaisuudet, kuuluvat myös tähän
 ryhmään.

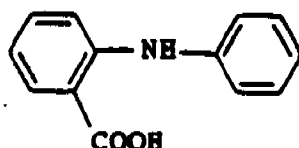
Näin tässä määritellyt "propionihappojohdannaiset" ovat ei-narkoottisia, analgeettisia/ei-steroidisia anti-inflammatorisia lääkkeitä, joilla on vapaa $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{COOH}$ - tai $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{COOH}$ -ryhmä (joka mahdollisesti voi olla farmaseuttisesti hyväksyttävän suolaryhmän muodossa, esim. $-\text{CH}(\text{CH}_3\text{COO}^-\text{Na}^+$ tai $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{COO}^-\text{Na}^+$) tyypillisesti liittyneenä suoraan tai karbonyylifunktion välityksellä rengassysteemiin, mieluummin aromaattiseen rengassysteemiin.

Etikkahappojohdannaisia, joita voidaan käyttää, ovat: indometasiini, joka on edullinen NSAID, sulindaakki, tolmetiini, tsompiraakki, diklofenaakki, fenklofenaakki, alklofenaakki, ibufenaakki, isoksepaakki, furofenaakki, tiopiinaakki, tsidometasiini, asemetasiini, fentiatsaakki, klicidanaakki, okspinaakki ja fenklotsiinihappo. Rakenteellisesti sukua olevat etikkahappojohdannaiset, joilla on samanlaiset analgeettiset ja anti-inflammatoriset ominaisuudet, kuuluvat myös tähän ryhmään.

Näin tässä määritellyt "etikkahappojohdannaiset" ovat ei-narkoottisia analgeettisia/ei-steroidisia anti-inflammatorisia lääkkeitä, joilla on vapaa $-\text{CH}_2\text{COOH}$ -ryhmä (joka mahdollisesti voi olla farmaseuttisesti hyväksyttävän suolaryhmän muodossa, esim. $-\text{CH}_2\text{COO}^-\text{Na}^+$) tyypillisesti liittyneenä suoraan rengassysteemiin, mieluummin aromaattiseen tai heteroaromaattiseen rengassysteemiin.

Fenaamihappojohdannaisia, joita voidaan käyttää, ovat: mefenaamihappo, meklofenaamihappo, flufenaamihappo, niflunamihappo ja tolfenaamihappo. Rakenteellisesti sukua olevat fenaamihappojohdannaiset, joilla on samanlaiset analgeettiset ja anti-inflammatoriset ominaisuudet, kuuluvat myös tähän ryhmään.

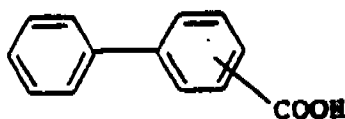
Näin "fenaamihappojohdannaiset", jotka tässä määritellään, ovat ei-narkoottisia, analgeettisia/ei-steroidisia anti-inflammatorisia lääkkeitä, jotka sisältävät emäksisen rakenteen



jossa voi olla erilaisia substituentteja ja jossa vapaa -COOH-ryhmä voi olla farmaseuttisesti hyväksyttävän suolaryhmän muodossa, esim. $\text{-COO}^-\text{Na}^+$.

Bifenyylikarboksyylimahppojohdannaista, joita voidaan käyttää, ovat: diflunisaali ja flufenisaali. Rakenteellisesti sukua olevat bifenyylikarboksyylimahppojohdannaista, joilla on samantlaiset analgeettiset ja anti-inflammatoriset ominaisuudet, kuuluvat myös tähän ryhmään.

Näin "bifenyylikarboksyylimahppojohdannaista", jotka tässä määritellään, ovat ei-narkoottisia, analgeettisia, ei-steroidisia, anti-inflammatorisia lääkkeitä, jotka sisältävät emäksisen rakenteen

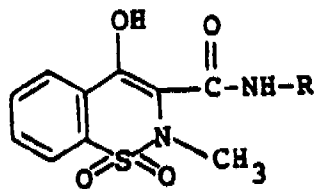


jossa voi olla erilaisia substituentteja ja jossa vapaa -COOH-ryhmä voi olla farmaseuttisesti hyväksyttävän suolaryhmän muodossa, esim. $\text{-COO}^-\text{Na}^+$.

Oksikaamit, joita voidaan käyttää tässä keksinnössä, ovat: pikroksikaami, sudoksikaami, isoksikaami ja 4-hydroksyyli-1,2-bentsotiatsiini-1,1-dioksidi-4-(N-fenyyli)-karboksä-

midin. Rakenteellisesti sukua olevat oksikaamit, joilla on samanlaiset analgeettiset ja anti-inflammatoriset ominaisuudet, kuuluvat myös tähän ryhmään.

Näin "oksikaamit", jotka tässä määritellään, ovat ei-narkoottisia, analgeettisia/ei-steroidisia, anti-inflammatorisia lääkkeitä, joilla on seuraava yleinen kaava:



jossa R on aryyli- tai heteroaryylirengassysteemi.

Seuraavia NSAID-yhdisteitä voidaan myös käyttää: asemetasini, alminoprofeeni, amfenaakki-natrium, aminoprofeeni, anitratsafeeni, antrateniini, auranofiini, bendatsaakki-lysinaatti, bentsydamiini, beprotsiini, broperamooli, bufetsolaakki, karprofeeni, sinmetasiini, siprokvatsoni, klidanaakki, kloksimaatti, datsidamiini, deboksameetti, delmetasiini, detomidiini, deksindoprofeeni, diasereiini, di-fisalamiini, difenpyramidiini, emorfatsoni, enfenaamihappo, enolikaami, epiritsoli, etersalaatti, etodolaakki, etofenamaatti, fanetitsoli-mesyalaatti, fenklofenaakki, fenkloraakki, fendosali, fenflumitsoli, fentiatsaakki, fepratsoni, floktafeniini, fluniksiini, flunoksaprofeeni, fluprokvatsoni, fopirtoliini, fosfosaali, furkloprofeeni, furofenaakki, glukametasiini, guaimesaali, ibuproksaami, isofetsolaakki, isoniksiimi, isoprofeeni, isoksepaakki, isoksikaami, lefetamiini-HCl, leflunomidi, lofemitsoli, lonatsolaakki-kalium, lotifatsoli, loksoprofeeni, lysiini, kloniksinaatti, meklofenamaatti-natrium, meseklatsoni, mikroprofeeni, nabumetoni, niktindoli, nimesulidi, orpa-

noksiini, oksametasiini, oksapadoli, oksaprotsiini, perisoksaali-sitraatti, pimeprofeeni, pimetasiini, piprokseeni, piratsolaakki, pirfenidoni, pirprofeeni, pranoprofeeni, proglumetasiini-maleaatti, prokvatsoni, pyridoksiprofeeni, sudoksikaami, suprofeeni, talmetasiini, talniflumaatti, tenoksikaami, tiatsolinobutatsoni, tielaviini B, tiaprofeenihappo, tiaramidi-HCl, triflamitsoli, timegadiiini, tioksaprofeeni, tolfenaamihappo, tolpadoli, tryptamidi, ufenamaatti ja tsidometasiini.

Lopuksi NSAID-yhdisteitä, joita voidaan myöskin käyttää, ovat salisylaattit, erityisesti aspiriini ja fenylibutatsonit, ja näiden farmaseuttisesti hyväksyttävät suolat.

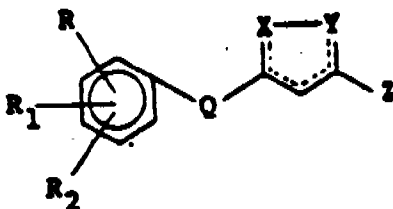
Farmaseuttiset koostumukset, jotka sisältävät kaavan (I) mukaisia yhdisteitä, voivat sisältää myös toisena aktiivina aineena antihistamiinisia aineita, kuten benadryyliä, dramamiinia histadyyliä, fenergaania ja vastaavia. Vaihtoehtoisesti ne voivat sisältää prostaglandiini-antagonisteja, kuten sellaisia, joita esitetään eurooppalaisessa patenttihakemuksessa 11,067, tai tromboksaani-antagonisteja, kuten US-patentissa 4,237,160 esitettyjä. Ne voivat myös sisältää histidiini-dekarboksylaasi-inhibiittoreita, kuten α -fluorimetyylihistidiiniä, joka on kuvattu US-patentissa 4,325,961. Kaavan (I) mukaiset yhdisteet voivat olla käytökelpoisia myös yhdistettynä H_1 - tai

H_2 -reseptori-antagonistiin, kuten esimerkiksi simetidiniin, ranitidiniin, terfenadiiniin, famotidiniin, temelastiiniin, akrivastiiniin, loratadiiniin, setritsiiniin, tatsifyylliiniin, atselastiiniin, aminotiadiatsoleihin, joita on esitetty EP-julkaisussa 81102976.8 ja vastaaviin yhdisteisiin, kuten US-patenteissa numerot 4,283,408; 4,362,736; 4,394,508 ja eurooppalaisessa patenttihakemuksessa nro 40,696 esitettyihin. Farmaseuttiset koostumukset voivat sisältää myös K^+/H^+ -ATP-inhibiittorin, kuten omepr-

ratsolin, joka on esitetty US-patentissa 4,255,431 ja vastaavia. Jokainen tässä kappaleessa esitetty julkaisu, liitetään hakemukseen viitteinä.

Patenttivaatimukset

1. Yhdiste, jolla kaava (I)



ja sen farmaseuttisesti hyväksyttävät suolat; jossa kaavassa

(1) on yksinkertainen sidos tai kaksoissidos;

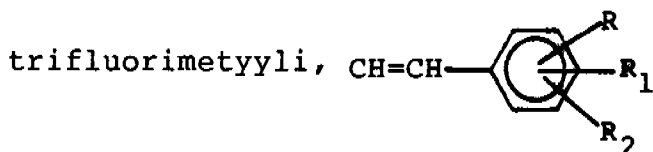
(2) R, R₁ ja R₂ voivat olla samanlaiset tai erilaiset ja ovat vety, alempialkyyli, hydroksi, OR₃, jossa R₃ on alempialkyyli, C(O)OR₄, jossa R₄ on vety tai alempialkyyli, OC(O)R₃, jossa R₃ muista riippumatta tarkoittaa samaa kuin edellä, C(O)R₃, jossa R₃ muista riippumatta tarkoittaa samaa kuin edellä, NR₆R₇, jossa R₆ ja R₇ voivat olla samanlaiset tai erilaiset ja ovat vety tai alempialkyyli, NHC(O)R₃, jossa R₃ muista riippumatta tarkoittaa samaa kuin edellä, NHCHO, NHSO₂R₃, jossa R₃ muista riippumatta tarkoittaa samaa kuin edellä, NHCONHR₄, jossa R₄ tarkoittaa samaa kuin edellä, hydroksimetyyli, halogeeni, trifluorimetyyli, SR₄, jossa R₄ muista riippumatta tarkoittaa samaa kuin edellä, tai nitro;

(3) Q on (CH₂)_n, jossa n on kokonaisluku 0-4, CH=CH tai $\text{CH}=\text{C} \begin{smallmatrix} | \\ \text{CO}_2\text{R}_4 \end{smallmatrix}$, jossa R₄ muista riippumatta tarkoittaa samaa kuin edellä,

(4) X ja Y ovat (i) N, (ii) NR₅, jossa R₅ on vety, alempialkyyli, $\begin{smallmatrix} -\text{CHO}_2\text{R}'_2 \\ | \\ \text{R}'_1 \end{smallmatrix}$, jossa R'₁ ja R'₂ voivat olla samanlaiset tai erilaiset ja ovat vety tai alempialkyyli,

$C(O)R_4$, jossa R_4 muista riippumatta tarkoittaa samaa kuin edellä, 3-20 hiiliatomia sisältävä sykloalkyyli, jossa 3-8 rengashiiliatomia, aryyli tai aralkyyli, (iii) O, (iv) S; sillä edellytyksellä, että X ja Y eivät molemmat voi olla N, NR_5 , O ja S samanaikaisesti ja sillä edellytyksellä, että toinen ryhmistä X ja Y ei voi olla O samanaikaisesti kuin toinen ryhmistä X ja Y on S tai NR_5 ja toinen ryhmistä X ja Y ei voi olla S samanaikaisesti kuin toinen ryhmistä X ja Y on NR_5 ;

(5) Z on H, alempialkyyli, aryyli, aralkyyli, $OC(O)R_3$, jossa R_3 muista riippumatta tarkoittaa samaa kuin edellä, $C(O)OR_4$, jossa R_4 muista riippumatta tarkoittaa samaa kuin edellä, $C(O)R_3$, jossa R_3 muista riippumatta tarkoittaa samaa kuin edellä, $CH(R'_1)CO_2R'_2$, jossa R'_1 ja R'_2 muista riippumatta tarkoittavat samaa kuin edellä, halogeeni,



jossa R, R_1 ja R_2 muista riippumatta tarkoittavat samaa kuin edellä, heteroaryyli tai heteroaralkyyli; sillä yleisellä edellytyksellä, että kun yksi tähteistä R, R_1 ja R_2 on 2-hydroksi, X on O, Y on N ja Q on $CH=CH$, silloin Z ei voi olla H, alkyyli; ja myös sillä yleisellä edellytyksellä, että kun R, R_1 ja R_2 ovat hydroksi tai alempialkyyli, Y ja X ovat N tai NH, n on O, silloin Z ei voi olla furyyli tai fenyyli, joka on substituimaton tai substituoitu halogeenilla, trifluorimetyylillä, alkyyllillä, alkoksilla tai tai NO_2 :lla.

2. Patenttivaatimuksen 1 mukainen yhdiste, joka on
 3,5-bis[β -(4'-hydroksi-3'-metoksifenyyli)etenyyli]-pyratsoli,
 3,5-bis[β -(4'-hydroksi-3'-metoksifenyyli)etyyli]-pyratsoli,
 3,5-bis[β -(4'-hydroksifenyyli)etyyli]pyratsoli,
 3-[β -(4'-hydroksi-3'-metoksifenyyli)etenyyli]-5-fenyyli-pyratsoli,

3-[β -(4'-hydroksi-3'-metoksifenyyli)etenyyli]-5-metyyli-
 pyratsoli,
 3-[β -(4'-hydroksi-3'-metoksifenyyli)etyyli]-5-metyyli-
 pyratsoli,
 3-[β -(4'-hydroksi-3'-kloorifenyyli)etenyyli]-5-metyyli-
 pyratsoli,
 3-[β -(4'-metoksi-3'-hydroksifenyyli)etenyyli]-5-metyyli-
 pyrasoli,
 3-[β -(4'-hydroksi-3'-metoksifenyyli)etenyyli]-5-etyyli-
 pyratsoli,
 etyyli-3-[β -(3-metoksi-4-hydroksifenyyli)etenyyli]-1H-
 pyratsoli-5-karboksylaatti,
 3-[β -(3-metoksi-4-hydroksifenyyli)etenyyli]-1H-pyratsoli-
 5-karboksylihappo,
 3-5-bis[β -(4'-hydroksi-3'-metoksifenyyli)etyyli]-isoksat-
 soli,
 5-[β -(4'-asetoksi-3'-metoksifenyyli)etenyyli]-3-trifluori-
 metyyli-isoksatsoli,
 5-[β -(4'-hydroksi-3'-metoksifenyyli)etenyyli]-3-trifluori-
 metyyli-isoksatsoli,
 5-[β -(4'-hydroksi-3',5'-bis(1,1-dimetyylietyyli)fenyyli)
 etenyyli]-3-metyyli-isoksatsoli,
 5-[β -(4'-hydroksi-3'-metoksifenyyli)etenyyli]-3-metyyli-
 isoksatsoli,
 5-[β -(4'-hydroksi-3',5'-bis(1-metyylietyyli)fenyyli)ete-
 nyyli]-3-metyyli-isoksatsoli,
 5-[β -(4'-hydroksi-3',5'-dimetoksifenyyli)etenyyli]-3-
 metyyli-isoksatsoli,
 3-[β -(4'-asetoksi-3'-metoksifenyyli)etenyyli]-5-fenyyli-
 isoksatsoli,
 3-[β -(4'-hydroksi-3'-metoksifenyyli)etenyyli]-5-fenyyli-
 isoksatsoli,
 3-[β -(4'-asetoksi-3'-metoksifenyyli)etenyyli]-5-metyyli-
 pyratsoli,
 3-[β -(4'-hydroksi-3',5'-bis(1,1-dimetyylietyyli)fenyyli)

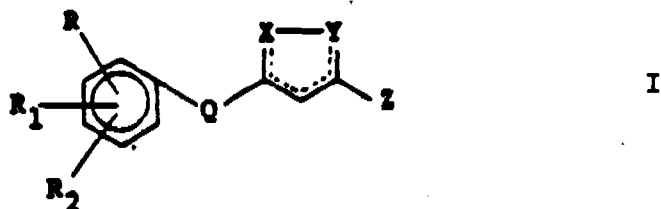
etenyyli]-5-metyylipyratsoli,
 3-[β -(4'-hydroksi-3'-metoksifenyyli)etenyyli]-5-trifluori-
 metyylipyratsoli,
 3-[β -(4'-t-butyylidimetyylisilyylioksi-3'-metoksifenyyli)
 etenyyli]-5-metyylipyratsoli,
 3-[β -(4'-5-butyylidimetyylisilyylioksi-3,5-dimetoksife-
 nyyli)etenyyli]-5-metyylipyratsoli,
 (E)-5-[β -(4'-hydroksi-3',5'-dimetoksifenyyli)etenyyli]-3-
 metyyli-1H-pyratsoli-1-etikkahapon etyyliesteri,
 5-[β -(4'-t-butyylidimetyylisilyylioksi-3'-metoksifenyyli)
 etenyyli]-3-metyyli-1H-pyratsoli-1-etikkahapon
 metyyliesteri,
 3-[β -(4'-t-butyylidimetyylisilyylioksi-3'-metoksifenyyli)
 etenyyli]-5-metyyli-1H-pyratsoli-1-etikkahapon
 metyyliesteri,
 3-[β -(4-hydroksi-3',5'-di-t-butyylifenyyli)etenyyli]-5-
 metyyli-1H-pyratsoli-1-etikkahapon metyyliesteri,
 5-[β -(4'-hydroksi-3',5'-di-t-butyylifenyyli)etenyyli]-3-
 metyyli-1H-pyratsoli-1-etikkahapon metyyliesteri,
 3-[β -(4-hydroksi-3',5'-dimetoksifenyyli)etenyyli]-5-me-
 tyyli-1H-pyratsoli-1-etikkahapon metyyliesteri,
 5-[β -(4'-hydroksi-3'-metoksifenyyli)etenyyli]-3-metyyli-
 1H-pyratsoli-1-etikkahapon metyyliesteri,
 3-[β -(4'-hydroksi-3'-metoksifenyyli)etenyyli]-5-metyyli-
 1H-pyratsoli-1-etikkahapon metyyliesteri,
 3-[β -(4'-hydroksi-3'-metoksifenyyli)etenyyli]-5-metyyli-
 1H-pyratsoli-1-etikkahapon metyyliesteri,
 3-[β -(4'-hydroksi-3'-metoksifenyyli)etenyyli]-5-metyyli-
 1H-pyratsoli-1-etikkahapon metyyliesteri,
 5-[β -(4'-hydroksi-3'-metoksifenyyli)etenyyli]-3-metyyli-
 1H-pyratsoli-1-etikkahapon metyyliesteri,
 5-[β -(4'-hydroksi-3',5'-dimetoksifenyyli)etenyyli]-3-me-
 tyyli-1H-pyratsoli-1-etikkahapon metyyliesteri,
 3-[β -(4'-hydroksi-3',5'-dimetoksifenyyli)etenyyli]-5-
 metyyli-1H-pyratsoli-1-etikkahapon metyyliesteri,
 5-[β -(4'-hydroksi-3',5'-di-t-butyylifenyyli)etenyyli]-3-
 metyyli-1H-pyratsoli-1-etikkahapon metyyliesteri,

3-[β -(4'-hydroksi-3',5'-di-t-butyylifenylyli)etenyyli]-5-metyyli-1H-pyratsoli-1-etikkahappo,
 5-[β -(4'-hydroksifenylyli)etenyyli]-3-metyyli-isoksatsoli,
 5-[β -(4'-hydroksi-3',5'-dimetyylifenylyli)etenyyli]-3-metyyli-isoksatsoli,
 5-[β -(4'-hydroksi-3',5'-bis(1,1-dimetyylietyli)fenylyli)etenyyli]-3-fenylyli-isoksatsoli,
 5-[β -(4'-hydroksi-3',5'-dimetoksifenylyli)etenyyli]-3-fenylyli-isoksatsoli,
 5-[β -(4'-hydroksi-3'-metoksifenylyli)etenyyli]-3-fenylyli-isoksatsoli,
 5-[β -(2'-hydroksi-3'-metoksifenylyli)etenyyli]-3-metyyli-isoksatsoli,
 5-[β -(4'-hydroksi-3',5'-dibromifenylyli)etenyyli]-3-metyyli-isoksatsoli,
 5-[β -(4'-hydroksi-3',5'-dikloorifenylyli)etenyyli]-3-metyyli-isoksatsoli,
 3-[β -(4'-asetoksi-3'-metoksifenylyli)etenyyli]-5-(2'-hydroksietyyli)isoksatsoli,
 3-[β -(4'-asetoksi-3'-metoksifenylyli)etenyyli]-5-hydroksimetyyli-isoksatsoli,
 3-[β -(4'-hydroksi-3'-metoksifenylyli)etenyyli]-5-(2'-hydroksietyyli)isoksatsoli,
 3-[β -(4'-hydroksi-3'-metoksifenylyli)etenyyli]-5-hydroksimetyyli-isoksatsoli,
 3-[β -(4'-hydroksi-3',5'-bis(1-metyylietyli)fenylyli)etenyyli]-5-metyylipyratsoli,
 3-[β -(4'-hydroksi-3',5'-dimetoksifenylyli)etenyyli]-5-metyylipyratsoli,
 5-[α -karbometoksi- β -(4'-hydroksi-3',5'-dimetoksifenylyli)etenyyli]-3-metyyli-isoksatsoli,
 5-[α -karbometoksi- β -(4'-hydroksi-3',5'-bis(1-metyylietyli)fenylyli)etenyyli]-3-metyyli-isoksatsoli,
 5-(α -karbometoksi- β -(4'-hydroksi-3',5'-dimetyylifenylyli)etenyyli)-3-metyyli-isoksatsoli,

5-[α -karbometoksi- β -(4'-hydroksi-3',5'-dibromifenyyli)
 etenyyli]-3-metyyli-isoksatsoli,
 5-[α -karbometoksi- β -(4'-hydroksi-3'-metoksifenyyli)ete-
 nyyli]-3-metyyli-isoksatsoli,
 5-[α -karbometoksi- β -(4'-hydroksi-3',5'-bis(1,1-dimetyyli-
 etyyli)fenyyli)etenyyli]-3-metyyli-isoksatsoli,
 5-[α -karboksi- β -(4'-hydroksi-3',5'-dimetoksifenyyli)ete-
 nyyli]-3-metyyli-isoksatsoli,
 5-[α -karboksi- β -(4'-hydroksi-3',5'-dikloorifenyyli)ete-
 nyyli]-3-metyyli-isoksatsoli,
 5-[α -karboksi- β -(4'-hydroksi-3',5'-bis(1-metyylietyyli)
 fenyyli)etenyyli]-3-metyyli-isoksatsoli,
 5-[α -karboksi- β -(4'-hydroksi-3'-metoksifenyyli)etenyyli]-
 3-metyyli-isoksatsoli,
 5-[α -karboksi- β -(4'-hydroksi-3',5'-bis(1,1-dimetyylietyy-
 li)fenyyli)etenyyli]-3-metyyli-isoksatsoli,
 5-[α -karboksi- β -(4'-hydroksi-3',5'-dimetyylifenyyli)ete-
 nyyli]-3-metyyli-isoksatsoli,
 5-[α -karboksi- β -(4'-hydroksi-3',5'-dibromifenyyli)ete-
 nyyli]-3-metyyli-isoksatsoli,
 3-[β -(4'-hydroksi-3',5'-bis(1,1-dimetyylietyyli)fenyyli)
 etenyyli]-5-metyyli-isoksatsoli,
 3-[β -(4'-hydroksi-3',5'-bis(1,1-dimetyylietyyli)fenyyli)
 etenyyli]-5-karboksimeetyyli-isoksatsoli,
 3-[β -(4'-hydroksi-3',5'-dimetyylifenyyli)etenyyli]-5-
 metyyliipyratsoli,
 3-[β -(4'-hydroksi-3',5'-dibromifenyyli)etenyyli]-5-metyy-
 lipyratsoli,
 3-[α -karbometoksi- β -(4'-hydroksi-3',5'-dibromifenyyli)
 etenyyli]-5-metyyliipyratsoli,
 5-[β -(2'-hydroksi-3',5'-dikloorifenyyli)etenyyli]-3-me-
 tyyli-isoksatsoli,
 5-[β -(2'-hydroksi-3',5'-dibromifenyyli)etenyyli]-3-metyy-
 li-isoksatsoli,
 3-[β -(2'-hydroksi-3',5'-dibromifenyyli)etenyyli]-5-metyy-

lipyratsoli,
 5-[β -(3'-metoksi-4'-hydroksi-5'-bromifenyyli)etenyyli]-
 3-metyyli-isoksatsoli,
 5-[α -karbometoksi- β -(3'-metoksi-4'-hydroksi-5'-bromife-
 nyyli)etenyyli]-3-metyyli-isoksatsoli,
 5-[α -karboksi- β -(3'-metoksi-4'-hydroksi-5'-bromifenyyli)
 etenyyli]-3-metyyli-isoksatsoli,
 3-[β -(4'-hydroksi-3',5'-dibromifenyyli)etenyyli]-5-metyy-
 li-isoksatsoli,
 (E)-5-[β -(4'-hydroksi-3',5'-bis(1,1-dimetyylietyyli)fe-
 nyyli)etenyyli]-3-trifluorimetyyli-isoksatsoli,
 3-[β -(3'-metoksi-4'-hydroksi-5'-bromifenyyli)etenyyli]-5-
 metyylipyratsoli,
 3-[α -karbometoksi- β -(4'-hydroksi-3',5'-dikloorifenyyli)
 etenyyli]-5-metyylipyratsoli,
 3-[α -karbometoksi- β -(3'-metoksi-4'-hydroksi-5'-bromifenyy-
 li)etenyyli]-5-metyylipyratsoli,
 3-[α -karboksi- β -(4'-hydroksi-3',5'-dibromifenyyli)etenyy-
 li]-5-metyylipyratsoli,
 3-[α -karboksi- β -(4'-hydroksi-3',5'-dikloorifenyyli)etenyy-
 li]-5-metyylipyratsoli,
 3-[α -karboksi- β -(3'-metoksi-4'-hydroksi-5'-bromifenyyli)
 etenyyli]-5-metyylipyratsoli tai
 5-[β -(4'-hydroksi-3'-metoksifenyyli)etenyyli]-3-metyyli-
 isotiatsoli.

3. Farmaseuttinen koostumus käytettäväksi 5-lipoksygenaas-
 sin tai syklo-oksygenaasin inhibiittoreina, joka sisältää
 5-lipoksygenaasia tai syklo-oksygenaasia inhihoivan määrän
 yhdistettä, jonka kaava (I) on



ja sen farmaseuttisesti hyväksyttäviä suoloja; jossa kaavassa

(1) on yksinkertainen sidos tai kaksoissidos;

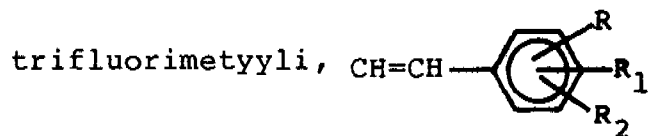
(2) R, R₁ ja R₂ voivat olla samanlaiset tai erilaiset ja ovat vety, alempialkyyli, hydroksi, OR₃, jossa R₃ on alempialkyyli, C(O)OR₄, jossa R₄ on vety tai alempialkyyli, OC(O)R₃, jossa R₃ muista riippumatta tarkoittaa samaa kuin edellä, C(O)R₃, jossa R₃ muista riippumatta tarkoittaa samaa kuin edellä, NR₆R₇, jossa R₆ ja R₇ voivat olla samanlaiset tai erilaiset ja ovat vety tai alempialkyyli, NHC(O)R₃, jossa R₃ muista riippumatta tarkoittaa samaa kuin edellä, NHCHO, NHSO₂R₃, jossa R₃ muista riippumatta tarkoittaa samaa kuin edellä, NHCONHR₄, jossa R₄ muista riippumatta tarkoittaa samaa kuin edellä, hydroksimetyyli, halogeeni, trifluorimetyyli, SR₄, jossa R₄ tarkoittaa samaa kuin edellä, tai nitro;

(3) Q on (CH₂)_n, jossa n on kokonaisluku 0-4, CH=CH tai $\begin{array}{c} \text{CH}=\text{C} \\ | \\ \text{CO}_2\text{R}_4 \end{array}$, jossa R₄ muista riippumatta tarkoittaa samaa kuin edellä;

(4) X ja Y ovat (i) N, (ii) NR₅, jossa R₅ on vety, alempialkyyli, $\begin{array}{c} -\text{CHCO}_2\text{R}'_2 \\ | \\ \text{R}'_1 \end{array}$, jossa R'₁ ja R'₂ voivat olla samanlaiset tai erilaiset ja ovat vety tai alempialkyyli, C(O)R₃, jossa R₃ muista riippumatta tarkoittaa samaa kuin

edellä, 3-20 hiiliatomia sisältävä sykloalkyyli, jossa 3-8 rengashiiliatomia, aryyli tai aralkyyli, (iii) O, (iv) S; sillä edellytyksellä, että X ja Y eivät molemmat voi olla N, NR₅, O tai S samanaikaisesti ja sillä edellytyksellä, että toinen ryhmistä X ja Y ei voi olla O samanaikaisesti kun toinen ryhmistä X ja Y on S tai NR₅ ja toinen ryhmistä X ja Y ei voi olla S samanaikaisesti kun toinen ryhmistä X ja Y on NR₅;

(5) Z on H, alempialkyyli, aryyli, aralkyyli, OC(O)R₃, jossa R₃ muista riippumatta tarkoittaa samaa kuin edellä, C(O)OR₄, jossa R₄ muista riippumatta tarkoittaa samaa kuin edellä, C(O)R₃, jossa R₃ muista riippumatta tarkoittaa samaa kuin edellä, CH(R'₁)CO₂R'₂, jossa R'₁ ja R'₂ tarkoittavat muista riippumatta samaa kuin edellä, halogeeni,



jossa R, R₁ ja R₂ tarkoittavat muista riippumatta samaa kuin edellä, heteroaryyli tai heteroaralkyyli; sillä yleisellä edellytyksellä, että kun n on O, R, R₁ ja R₂ ovat hydroksi tai alempialkyyli, Y ja X ovat N tai NH, silloin Z ei voi olla furyyli tai fenyyli, joka on substituuton tai substituoitu halogeenilla, trifluorimetyyllillä, alkyyllillä, alkoksilla tai NO₂:lla, ja farmaseuttisesti hyväksyttävän kantoaineen.

4. Aurinkosuoja-voidekoostumus käytettäväksi aurinkosuoja-voiteena, joka sisältää ultraviolettia valoa absorboivan määrän patenttivaatimuksen 1 mukaista yhdistettä ja sopivan kantoaineen.

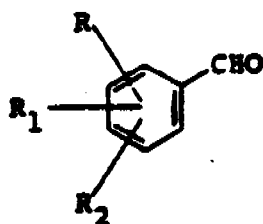
5. Patenttivaatimuksessa 3 esitetty farmaseuttinen koostumus, joka lisäksi sisältää tehokkaan määrän toista aktiivainetta, joka on ei-steroidinen, anti-inflammatorinen lääke; perifeeraalinen, analgeettinen aine; syklo-oksyge-

naasi-inhibiittori; leukotrieeni-antagonisti; antihistamiini; prostaglandiini-antagonisti tai tromboksaani-antagonisti.

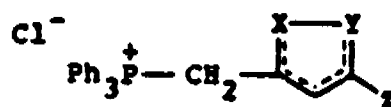
6. Menetelmä ultraviolettivalolta suojaamiseksi, t u n n e t t u siitä, että käytetään patenttivaatimuksen 1 mukaisista yhdistettää valoa vastaan.

7. Menetelmä patenttivaatimuksen 1 mukaisen, kaavan (I) mukaisen yhdisteen valmistamiseksi, t u n n e t t u siitä, että

(1) yhdiste, jolla on kaava

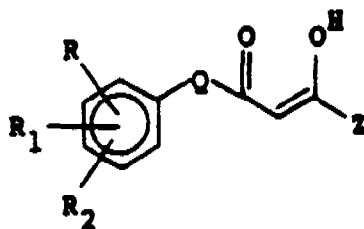


jossa R, R₁ ja R₂ tarkoittavat samaa kuin edellä, ja yhdiste, jonka kaava on



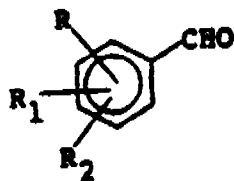
jossa - - - tarkoittaa samaa kuin edellä, Y ja X ovat O ja N, N ja O, S ja N tai N ja S, Ph on fenyyli ja Z tarkoittaa samaa kuin edellä, saatetaan reagoimaan sopivan emäksen läsnäollessa kaavan (I) mukaisen yhdisteen valmistamiseksi, jossa Z tarkoittaa samaa kuin edellä, Y ja X ovat O ja N, N ja O, S ja N, N ja S ja R, R₁ ja R₂ tarkoittavat samaa kuin edellä;

(2) yhdiste, jonka kaava on

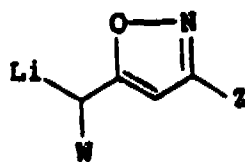


jossa R, R₁, R₂ ja Z tarkoittavat samaa kuin edellä ja Q on HC=CH tai (CH₂)_n; saatetaan reagoimaan hydratsiinin kanssa ja mahdollisesti, kun - - - -sidoks on kaksoissidos, se hydrataan; jolloin saadan kaavan (I) mukainen yhdiste, jossa X ja Y ovat N ja NH, ja R, R₁, R₂ ja Z tarkoittavat samaa kuin edellä;

(3) (vaihe a) yhdiste, jonka kaava on



jossa R, R₁ ja R₂ tarkoittavat samaa kuin edellä, käsitellään yhdisteellä, jonka kaava on

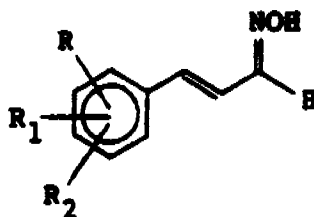


jossa Li on litium, W on H tai CO₂R₄, jossa R₄ tarkoittaa samaa kuin edellä ja Z tarkoittaa samaa kuin edellä; ja sen jälkeen (vaihe b) vaiheen a tuote käsitellään kloorivetyhapolla metanolissa; jolloin saadaan kaavan (I) mukainen tuote, jossa X ja Y ovat O ja N ja Q on $\text{CH}=\text{C}$
|
W

ja R, R₁, R₂ ja Z tarkoittavat samaa kuin edellä;

ja vaihtoehtoisesti vaiheessa b saatu yhdiste käsitellään edelleen Mo(CO)_6 :lla ja sen jälkeen hydratsiinilla, jolloin saadaan kaavan (I) mukainen yhdiste, jossa X ja Y ovat N ja NH ja R, R_1 , R_2 tai Z tarkoittavat samaa kuin edellä; tai

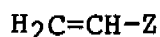
(4) yhdiste, jonka kaava on



jossa R, R_1 ja R_2 tarkoittavat samaa kuin edellä, käsitellään N-kloorisukkinimidillä ja emäksellä, jonka jälkeen käsitellään yhdisteellä, jonka kaava on



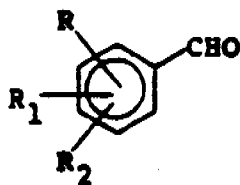
tai



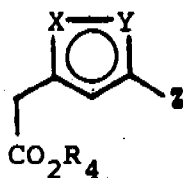
jolloin saadaan kaavan (I) mukainen yhdiste, jossa X on N ja Y on O, Q on $\text{HC}-\text{---}-\text{CH}$ ja R, R_1 , R_2 ja Z tarkoittavat samaa kuin edellä.

8. Menetelmä patenttivaatimuksen 1 mukaisen kaavan (I) mukaisen yhdisteen valmistamiseksi, jossa kaavassa X ja Y ovat typpi, t u n n e t t u siitä, että a) patenttivaatimuksen 1 mukaisen kaavan (I) yhdiste, jossa toinen ryhmistä X ja Y on happi ja toinen on typpi, käsitellään asetonitriilillä molybdeniumheksakarbonyylin läsnäollessa; ja sen jälkeen b) käsitellään hydratsiinilla.

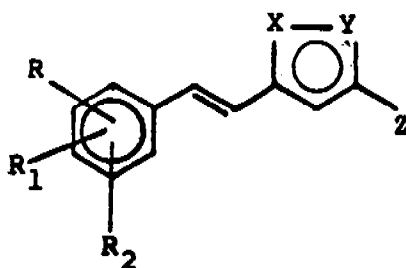
9. Menetelmä patenttivaatimuksen 1 mukaisen, kaavan (I) mukaisen yhdisteen valmistamiseksi, jossa toinen ryhmistä X ja Y on NH ja toinen on N tai toinen ryhmistä X ja Y on O ja toinen on N, t u n n e t t u siitä, että (1) yhdiste, jonka kaava on



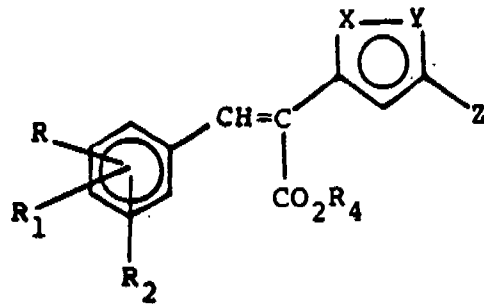
jossa R, R₁ ja R₂ tarkoittavat samaa kuin edellä ja yhdiste, jonka kaava on



jossa Z ja R₄ tarkoittavat samaa kuin patenttivaatimuksessa 1 ja X ja Y tarkoittavat samaa kuin edellä, saatetaan kosketukseen keskenään, ja sen jälkeen in situ (2) vaiheen (1) tuotteesta, jossa R₄ on vety, poistetaan vettä ja dekarboksyloidaan, jolloin saadaan yhdiste, jonka kaava on



jossa X ja Y tarkoittavat samaa kuin edellä, ja R, R₁, R₂ ja Z tarkoittavat samaa kuin patenttivaatimuksessa 1; tai (2) vaiheen (I) tuotteesta, jossa R₄ on alkyyli, poistetaan vettä (in situ), jolloin saadaan yhdiste, jonka kaava on



jossa X ja Y tarkoittavat samaa kuin edellä, R, R_1 , R_2 ja R_4 tarkoittavat samaa kuin patenttivaatimuksessa 1.

872015

Viitejulkaisuja - Anförda publikationer

Julkisia suomalaisia patenttihakemuksia: - Offentliga finska patentansökningar

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

CH _____

DE

DK _____

FR _____

GB

NO

SE

US 7 3448108 (Cont'd 49/00)

P 2912202 (1st 22/11)

1. 0112177 (2012-11-10)

F 415-3 to 7 (461E 211/42)

Käännä

Vänd

EP H 162383 (LOTD 261/02)

WO

Muita julkaisuja: - Andra publikationer:

27.3.92 L. Törn

Allekirjoitus