

(19)



SUOMI - FINLAND

(FI)

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

(10) **FI 930256 A7**

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

(21) Patentihakemus - Patentansökan - Patent application **930256**

(51) Kansainvälinen patenttiluokitus - Internationell patentklassifikation -
International patent classification
C07D213/64
C07D215/14
C07D215/16
C07D239/32
C07D401/12
C07D409/04
C07D213:64
C07D257:04
C07D333:20
C07D215:227

(22) Tekemispäivä - Ingivningsdag - Filing date **18.07.1991**

(23) Saapumispäivä - Ankomstdag - Reception date **22.01.1993**

(41) Tullut julkiseksi - Blivit offentlig - Available to the public **22.01.1993**

(43) Julkaisupäivä - Publiceringsdag - Publication date **14.06.2019**

(86) Kansainvälinen hakemus - **18.07.1991 PCT/EP1991/001341**
Internationell ansökan - International
application

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

24.07.1990 FR 9009453

(71) Hakija - Sökande - Applicant

1 •Rhône-Poulenc Rorer S.A., 20, avenue Raymond-Aron, 92160 Antony, RANSKA, (FR)

(72) Keksijä - Uppfinnare - Inventor

1 •Dereu, Norbert, France, RANSKA, (FR)

2 •Hendel, Wolfram, BRD, SAKSA, (DE)

3 •Labaudiniere, Richard, France, RANSKA, (FR)

(74) Asiamies - Ombud - Agent

Kolster Oy Ab, Salmisaarenaukio 1, 00180 Helsinki

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

Valikoivasti leukotrieeni B4:lle antagonistista aktiivisuutta omaavia substituoituja bisyklisiä bis-aryyliyhdisteitä, näiden valmistaminen ja käyttö farmaseuttisissa koostumuksissa

Substituerade bicykliska bis-arylföreningar med selektiv antagonistisk aktivitet mot leukotrien B4, framställning och användning därav i farmaceutiska kompositioner

Valikoivasti leukotrieni B₄:lle antagonistista aktiivisuutta omaavia substituoituja bisyklisiä bis-aryyliyhdisteitä, näiden valmistaminen ja käyttö farmaseuttisissa koostumuksissa

5

Keksinnön ala

Tämä keksintö liittyy sellaisten uusien yhdisteiden ryhmään, jotka ovat käyttökelpoisia useiden sellaisten eri sairauksien hoidossa, joihin liittyy haitallisia tulehdus- tai yliherkkyysoireita eri eläinkudoksissa. Näiden sairauksien hoitamiseen tähtäävien yritysten moninaisuus heijastaa niiden kudosten lukumäärää, joissa näitä vasteita syntyy, ja näihin ovat kuuluneet antihistamiinien, kipulääkkeiden, kuten aspiriinin, paikalliskäyttöön tarkoitettun kivihilitervan sekä muiden aineiden annostelu.

Jo jonkin aikaa on tulehdus- ja yliherkkyysoireiden lieventämiseen käytetty hoitoa, jossa keskeisenä piirteenä on arakidonihappometaboliittien (mukaanlukien prostaglandiinit), lipoksygenaasien ja leukotrieenien vaikutuksen ehkäisy. Leukotrieni (LT) -metaboliitteja muodostuu lipoksygenaasin katalysoiman 5-hydroperoksite-raeniinihapon (5-HPETE) hapettumisesta, joka yhdiste syntyy siten, että happi liittyy spesifisesti arakidonihapon C-5-asemaan. Tässä metaboliatiessä muodostunut ensimmäinen leukotrieni on pysymätön epoksidiväliaine leukotrieni A₄ (LTA₄), joka on peptidoleukotrieenien ryhmän prekursori, ja reaktiotien ensimmäinen yhdiste on LTC₄, joka muodostuu glutationin liittymisestä yhdisteeseen. LTC₄:stä syntyy tämän jälkeen LTD₄ ja LTE₄ glutamyli- ja glysiiniryhmien eliminoituessa peräkkäin. Peptidoleukotrieenit vaikuttavat ensisijaisesti sileään lihakseen sekä muihin supistumiskykyisiin soluihin ja niillä on ratkaiseva osuus yliherkkyysoireissa. Peptidoleukotrieenit ovat lisäksi spasmogeenisiä, ne lisäävät verisuonten läpäisevyyttä, aktivoivat ilmatiehyiden sileää lihasta, stimuloivat limaneritystä ja

ne osallistuvat tiettyjen tulehdustautien, kuten bronkii-
tin, ektooppisen ja atooppisen ekseeman ja psoriaasin pa-
togeneesiin. Leukotrieenit näyttävät liittyvän astman pa-
togeneesiin, kuten astman allergisiin keuhkosairauksiin,
5 heinänuhaan ja allergiseen riniittiin. LTC_4 , LTD_4 ja LTE_4
voivat myös lisäksi alentaa verenpainetta sydämeen kohdis-
tuvan vaikutuksensa perusteella, koska ne vähentävät sy-
dänlihaksen supistuvuutta ja sepelvaltimoiden veren vir-
tausta.

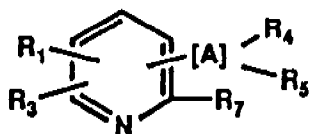
10 Toinen leukotrieeniryhmä, LTB_4 , muodostuu LTA_4 :stä
siten, että niihin liittyy hydrolaasin katalysoimassa
reaktiossa vettä. Tämä 5,12-dihydroksijohdannainen aiheut-
taa leukosyyttien adheesiota ja kemotaktista liikkumista
ja stimuloi aggregaatiota, entsyymien vapautumista ja su-
15 peroksidin muodostumista neutrofiilisoluiissa. LTB_4 on li-
säksi voimakas eosinofiilisoluihin, makrofageihin ja mono-
syytteihin vaikuttava kemotaktinen ja kemokineettinen ai-
ne, se stimuloi supressori-T-leukosyyttejä ja voimistaa
luonnollisten sytotoksisten solujen aktiivisuutta. LTB_4 on
20 myös voimakas (epäsuoraan vaikuttava) keuhkorakkuloiden
supistumista aikaansaava aine, mutta peptidoleukotriee-
neistä C_4 , D_4 ja E_4 poiketen se ei huomattavissa määrin sti-
muloi liman muodostumista eikä aiheuta ilmatiehyiden
edeemaa verisuonten läpäisevyyttä lisäämällä.

25 On tehty se ehdotus, että yhdisteet, jotka toimivat
 LTB_4 -aktiivisuudelle antagonistisina aineina, voivat olla
arvokkaita kudoksia vaurioittavien entsyymien ja kudoksiin
tunkeutuvien ja niihin aggregoituvien polymorfonukleaarisen
leukosyyttien vapauttamien reagoivien kemikaalien ai-
30 heuttamien tulehdussairauksien hoidossa. Tällaisia sai-
raustiloja ovat tulehduksellinen suolisairaus, perfuusion
uudelleenalkamisvaurio, tietyt krooniset keuhkosairaudet,
erilaiset niveltulehdustilat, tietyt astmaan liittyvät
tulehdustilat (kuten soluvälitteinen reaktiotyyppi) ja
35 psoriaasi.

Tekniikan taso

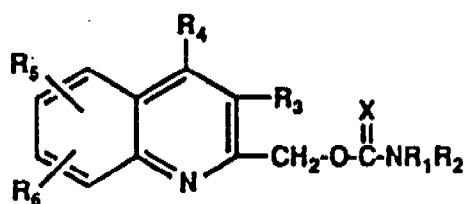
Seuraavassa on kuvattu yhdisteitä, joilla on raportoitu olevan anti-inflammatorisia ominaisuuksia ja/tai heterosyklisiä rakenteita, jotka liittyvät tämän keksinnön suojapiiriin kuuluviin yhdisteisiin.

BE-patenttijulkaisussa nro 724 667 on esitetty pyridiinijohdannaisia, joilla on rakenne:



jossa R_1 on vetyatomi tai muun muassa fenyyli, R_2 on vety tai alkyyli, R_4 ja R_5 ovat erityisesti vety, alkyyli tai fenyyli, R_7 on ryhmä, jonka rakenne on $-OR_8$ tai $-SR_8$, jossa R_8 on erityisesti alempi alkyyli, jonka substituenttina on vaihtoehtoisesti nitro, amino tai halogeeni tai bentsyyli, ja [A] on heterosyklinen tai karbosyklinen aryyli. Nämä tuotteet ovat käyttökelpoisia anti-inflammatoristen aineiden alalla.

US-patenttijulkaisussa nro 3 391 146 on kuvattu anti-inflammatorisia aineita, joilla on rakenne:



jossa X on O tai S, R_1 ja R_2 ovat muun muassa alempi alkyyli, R_3 , R_4 , R_5 ja R_6 ovat muun muassa alkoksi-, alkyylitio- tai fenyyli-ryhmät.

On raportoitu useita eri yhdisteitä, joilla on leukotrieeni B_4 :lle antagonistista aktiivisuutta. Näihin kuuluvat yhdisteet, kuten Sumitomon SM 9064, UpJohnin U-75360 ja U-75302 ja Ciba-Geigyn CGS 23113, joissa esiintyvät kemialliset rakennepiirteet muistuttavat leukotriee-

nien rakenteita. Joidenkin muiden selllaisten yhdisteiden, joista jotkin sisältävät monosyklisiä rengasrakenteita ja joita on kuvattu EP-patenttijulkaisuissa 276 064, 276 065 ja 292 977, on raportoitu omaavan sekä LTD₄:lle että LTB₄:lle antagonistisia ominaisuuksia.

Seuraavissa patenttijulkaisuissa on kuvattu tämän keksinnön yhdisteisiin liittyviä yhdisteitä, mutta näitä ei ole joko kuvattu niissä tai näitä ei ole kuvattu käytettäväksi tässä patenttijulkaisussa esitettyihin tarkoituksiin.

EP-patenttijulkaisussa nro 0 090 353 on kuvattu 2- asemaan valmistettuja pyridonijohdannaisia, joilla on 2 - 3 atomista koostuva esteriryhmän sisältävä sivuketju ja 6- asemassa oleva 2- tai 3-tienyylirengas. Nämä yhdisteet ovat kuumetta alentavia aineita.

EP-patenttijulkaisussa nro 0 210 084 on kuvattu se seikka, että disubstituoidut bisykliset aryyli- ja N-heteroaryyliamidit ovat käyttökelpoisia masennusta lievittävinä aineina.

JP-patenttijulkaisussa JP Kokai Tokkyo Koho JP- 8 258 666 on kuvattu se seikka, että tioalkyylikarboksisivuketjun sisältävät pyridiini- ja pyrimidiiniyhdisteet ovat antiulkeratiivisia aineita.

PCT-patenttijulkaisussa nro WO89/11 279 on kuvattu nukleiinihappojen kanssa vuorovaikutukseen kykeneviä fuusioitumattomia heteropolysyklisiä yhdisteitä, jotka inhiboivat virusten translaatiota ja häiritsevät virusten replikaatioprosesseja, kuten HIV:n replikaatiota.

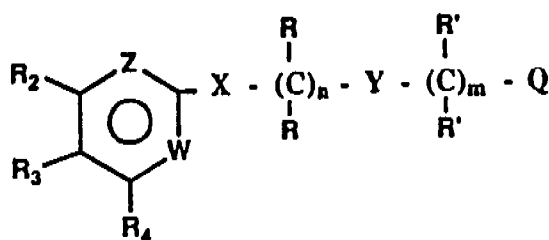
Tämä keksintö liittyy uusiin substituotuihin mono- ja/tai bisyklisiin bis-aryyli- ja/tai heteroaryylirengas- yhdisteisiin, joissa on valikoivaa LTB₄-antagonistista aktiivisuutta.

Keksinnön yhteenveto

Tämä keksintö liittyy yhdisteisiin, joilla on valikoivasti LTB₄:ää koskevia antagonistisia ominaisuuksia ja

jotka käsittävät mono- tai bisyklisen aryyli- tai hetero-
 aryyli- tai heteroaryylirenkaan, johon liittyy ainakin kaksi substituenttia;
 (1) substituoitu tai substituoinaton mono- tai bisyklinen
 aryyli- tai heteroaryylirenkas ja (2) substituenttiketju,
 5 johon liittyy terminaalinen funktionaalinen karboksyyli-
 happoryhmä tai tämän johdannainen. Tämä keksintö liittyy
 lisäksi menetelmiin näiden yhdisteiden valmistamiseksi
 sekä LTB₄-agonistin välittämään aktiivisuuteen liittyvän
 sairauden hoitomenetelmiin mainittuja koostumuksia käyt-
 10 täen.

Tarkemmin sanottuna tämän keksinnön mukaisia yhdis-
 teitä tai niiden farmaseuttisesti hyväksyttäviä suoloja
 voidaan kuvata kaavalla I:



Kaava I

jossa

m on 1 - 8, n on 0 - 8 ja n + m on 2 - 8;

X on S, O, NR'', CR'R', CR'=CR', CO-NR'', NR''-CO tai
 25 sidos;

Y on S, O, NR'', CR'R', CR'=CR', CO-NR'', NR''-CO, CO,
 CR'-OH, fenyleeni, naftyleeni tai tyyppiä sisältävä syk-

leeniryhmä, jolla on kaava $-(\text{O})_e - \begin{array}{c} \text{R} \\ | \\ \text{Y}_1 \text{---} \text{Y}_2 \\ | \\ (\text{CH}_2)_p \end{array}$, jossa Y₁ ja
 30

Y₂ ovat toisistaan riippumatta CR' tai N, p on 1 - 3, e on
 0 tai 1 ja e on 0 silloin kun Y₁ on N;

W ja Z ovat toisistaan riippumatta CR' tai N,
 edellyttäen, että silloin, kun sekä W että Z ovat N, niin
 35 n + m on 2 - 7;

R ja R' ovat toisistaan riippumatta R₁ tai R₁-alempi alkyyli tai vikinaalinen R ja/tai R'-ryhmät tai vikinaaliset R'- ja R''-ryhmät voivat yhdessä muodostaa ryhmän -(CH₂)_y-, jossa y on 2 - 4, jolloin näistä muodostuu 4 - 6-jäseninen rengas, ja geminaaliset R- ja/tai R'-ryhmät voivat yhdessä muodostaa spirosubstituentin -CH₂-(CH₂)_z-CH₂-, jossa z on 0 - 4, tai alkylidenyyliisubstituentin -CHR_s, jossa R_s on vety tai alkyyli;

R'' voi myös olla vety, alkyyli tai aralkyyli;

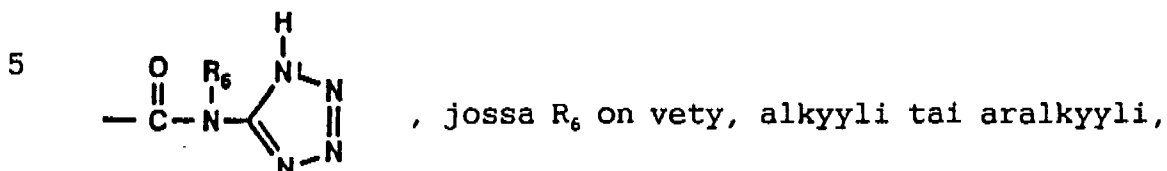
R₁ on vety, alkyyli, alkenyyli, sykloalkyyli, aralkyyli, aryyli, hydroksi, alkoksi, aryylioksi, aralkoksi, asyyli, halogeeni, amino, mono- ja dialkyyliamino, aralkyyliamino, asyyliamino, karboksi, karbalkoksi, karbamyyli tai mono- ja dialkyylikarbamyyli;

R₂, R₃ ja R₄ ovat toisistaan riippumatta R₁, R₁-alempi alkyyli-, tai vaihtoehtoisesti substituoitu mono- tai bisyklinen aryyli- tai heteroaryyliryhmä, joka sisältää noin 5 - noin 12 atomia, jossa kukin mainitun ryhmän käsittävä rengas sisältää 0 - 2 heteroatomia, jotka ovat N, O tai S, edellyttäen, että mainitut heteroatomit eivät ole vikinaalisia happi- ja/tai rikkiatomeja, ja edellyttäen lisäksi, että ryhmistä R₂, R₃ tai R₄ ainakin yksi on mainittu aryyli- tai heteroaryyliryhmä;

R₂ ja R₃ tai R₃ ja R₄ voivat yhdessä sen renkaan kanssa, johon ne ovat kiinnittyneet, muodostaa vaihtoehtoisesti substituoidun fuusioidun bisyklisen [5,6]-, [6,6]- tai [7,6]-rengassysteemin, jonka kummassakin renkaassa voi olla 0 - 2 heteroatomia, jotka ovat N, O tai S, edellyttäen, että mainitut heteroatomit eivät ole vikinaalisia happi- ja/tai rikkiatomeja;

R₄ voi myös olla X₁-(CH₂)_t-R₃ edellyttäen, että R₃ on mainittu mono- tai bisyklinen aryylirengassysteemi, X₁ on S, O, NR'', CR'R' tai CO ja t on 1 - 4; ja

Q on COOR₆, COOM, CONR₇R₇, CN, CONHSO₂R₆, tetratsolyyli tai tetratsolyyli, jossa substituentteina ovat alkyyli, karboksialkyyli tai karbalkoksialkyyli, ja



R₇ on vety, alkyyli, aralkyyli tai sykloalkyyli, M on metalli- tai ammoniumsuola ja R₂ ja R₃ muodostavat yhdessä 3 - 6-jäsenisen renkaan edellyttäen, että R₂ on vety, kun ryhmät R₂ ja R₃ keskenään ja R₃ ja R₄ keskenään muodostavat fuusioituneen renkaan.

Keksinnön yksityiskohtainen kuvaus ja tämän edulliset sovellutusmuodot

15 Seuraavilla edellä ja muualla tässä patenttikuvauksessa käytetyillä termeillä on seuraavat merkitykset, ellei toisin ole mainittu:

"Bisyklinen aryylä" tarkoittaa bisyklisiä rengas-
 systeemiä, joka koostuu kahdesta fuusioidusta renkaasta,
 20 jotka voivat olla osittain tai täydellisesti tyydyttämättömiä karbosyklisiä ja/tai heterosyklisiä renkaita. Tarkemmin sanottuna edullisia ovat bisykliset 6,6-; 6,5- ja 6,7-aryylirengasjärjestelmät ja niihin kuuluvat naftaleeni, kinatsoliinit, bentsatsepiinit, kinoliini, isokinoliini ja puriini.

"Monosyklinen aryylä" tarkoittaa osittain tai täydellisesti tyydyttämättömiä karbosyklisiä tai heterosyklisiä rengasta. Edullisiin monosyklisiin yhdisteisiin kuuluvat bentseeni, tiofeeni, pyridiini, furaani ja pyrimidiini.

"Aryyli" tarkoittaa osittain tai täydellisesti tyydyttämättömiä karbosyklisiä tai heterosyklisiä aromaattista rengasta.

35 "Alkyyli" tarkoittaa joko yksinään tai useiden tässä keksinnössä määriteltujen substituenttensa kanssa tyy-

dyttynyttä alifaattista hiilivetyä, joka on joko haara- tai suoraketjuinen. Edullinen on sellainen "alempi alkyyli", jossa on noin 1 - 6 hiiliatomia. Esimerkkeihin alkyylistä kuuluvat metyyli, etyyli, n-propyyli, isopropyyli, butyyli, sek.-butyyli, t-butyyli, amyli ja heksyyli.

"Alkoksi" tarkoittaa (alempi alkyyli)-O-ryhmää.

"Alkenyyli" tarkoittaa hiilivetyä, joka on ainakin yhdestä kohdasta tyydyttymätön ja se voi olla haara- tai suoraketjuinen. Edullisissa alkenyyliiryhmissä on kahdesta noin kuuteen hiiliatomia. Esimerkkejä alkenyyliiryhmistä ovat vinyyli, allyyli, etynyyli ja isopropenyli.

Edullinen aryylioksiryhmä on fenoksi.

"Aralkyyli" tarkoittaa alkyyliiryhmää, jossa substituenttina on aryyliaradikaali. Edullisia aralkyyliiryhmiä ovat bentsyyli tai fenetyyli.

Edullisia aralkoksiiryhmiä ovat bentsyylioksi ja fenetoksi.

"Halogeeni" tarkoittaa halogeenia. Edullisiin halogeeneihin kuuluvat kloridi, bromidi ja fluoridi. Edullinen halogeenialkyyliiryhmä on trifluorimetyyli.

Vielä tarkemmin sanottuna tätä keksintöä voidaan kuvata edellä esitetyn kaavan I mukaisesti käyttämällä seuraavia edullisia sovellutusmuotoja (A) - (H):

(A), jossa m on 1 ja n on 1 - 7;

25 X on S tai O;

Y on O tai CH₂;

Z on N ja W on CR';

R ja R' ovat toisistaan riippumatta vety tai alkyyli;

30 R₂ ja R₄ ovat toisistaan riippumatta vety tai aryyliiryhmä, joka on fenyyli, tienyyli tai furyyli ja joka voi olla substituoitu 1 - 2 substituentilla, jotka ovat toisistaan riippumatta alkyyli, alkoksi, metyleenidioksi, halogeeni, halogeenialkyyli, alkyyliitio, nitro, amino, 35 mono- ja dialkyyliamino, asetamido, trifluoriasetamido tai

bentsamido, edellyttäen, että ryhmistä R_2 tai R_4 ainakin yksi on mainittu aryyliiryhmä;

5 R_3 on vety tai se voi yhdessä R_2 :n kanssa muodostaa fuusioidun bentseenirenkaan, jossa voi vielä muina substituentteina olla halogeeni, alkyyli tai alkoksi; ja

Q on sellainen $COOR_6$, $COONa$, $CONR_7R_7$ tai tetratsolyyli, jossa R_6 on vety tai alkyyli ja R_7 on vety.

(B), jossa m on 2 - 7 ja n on 0;

X on sidos;

10 Y on S tai O;

W ja Z ovat N;

R on vety;

15 R' on muista osapuolista riippumatta vety tai $(CH_2)_x-R_1$, jossa x on 0 - 2 ja R_1 on vety, alkyyli, aralkyyli, aryyli tai halogeeni;

20 R_2 , R_3 ja R_4 ovat toisistaan riippumatta vety tai aryyliiryhmä, joka on fenyyli, tienyyli tai furyyli ja joka voi olla substituoitu 1 - 2 substituentilla, jotka ovat toisistaan riippumatta alkyyli, alkoksi, hydroksi, asetoksi, bentsoyylioksi, metyleenidioksi, etyleenidioksi, aminometyleenioksi, aminovinyleeni, halogeeni, halogeenialkyyli, alkyylitio, nitro, amino, mono- tai dialkyyliamino, asetamido, ureido, trifluoriasetamido tai bentsamido tai aryyliiryhmä, joka on imidatsoli, tiatsoli tai pyridyyli ja joka voi olla substituoitu 1 - 2 substituentilla, jotka ovat toisistaan riippumatta alkyyli, alkoksi, hydroksi, asetoksi, bentsoyylioksi, halogeeni, halogeenialkyyli, alkyylitio, nitro, amino, mono- tai dialkyyliamino, asetamido, trifluoriasetamido tai bentsamido, edellyttäen, että ryhmistä R_2 , R_3 tai R_4 ainakin yksi on mainittu aryyliiryhmä;

35 R_3 on vety tai alkyyli tai se voi yhdessä R_2 :n kanssa muodostaa fuusioidun bentseenirenkaan, jossa muina substituentteina voi vielä olla halogeeni, alkyyli tai alkoksi; ja

Q on sellainen COOR₆, COONa, CONR₇R₇ tai tetratsolyyli, jossa R₆ on vety tai alkyyli ja R₇ on vety.

(C), jossa m on 2 - 7 ja n on 0

X on sidos;

5 Y on S tai O;

Z on N ja W on CR';

R on vety;

R' on muista osapuolista riippumatta vety tai (CH₂)_x-R₁, jossa x on 0 - 2 ja jossa R₁ on vety, alkyyli, aralkyyli, aryyli tai halogeeni;

R₂, R₃ ja R₄ ovat toisistaan riippumatta vety, alkyyli tai aryyli-ryhmä, joka on fenyyli, tienyyli tai fu-
 15 ryyli ja joka voi olla substituoitu 1 - 2 substituentilla, jotka ovat toisistaan riippumatta alkyyli, alkoksi, hydroksi, asetoksi, bentsoyylioksi, metyleenidioksi, etyleenidioksi, aminoetylenei, aminometyleenioksi, aminovinyleeni, halogeeni, halogeenialkyyli, alkyylitio, nitro, amino, mono- ja dialkyyliamino, asetamido, ureido, trifluori-
 20 asetamido tai bentsamido tai aryyli-ryhmä, joka on imidatsoli, tiatsoli tai pyridyyli ja joka voi olla substituoitu 1 - 2 substituentilla, jotka ovat toisistaan riippumatta alkyyli, alkoksi, hydroksi, asetoksi, bentsoyylioksi, halogeeni, halogeenialkyyli, alkyylitio, nitro, amino, mono- tai dialkyyliamino, asetamido, trifluoriasetamido tai
 25 bentsamido edellyttäen, että ryhmistä R₂, R₃ tai R₄ ainakin yksi on mainittu aryyli-ryhmä ja useampi kuin yksi mainituista aryyli-ryhmistä on orto-asemassa toisiinsa nähden; ja

Q on sellainen COOR₆, COONa, CONR₇R₇ tai tetratsolyyli, jossa R₆ ja R₇ ovat toisistaan riippumatta vety tai alkyyli.

(D), jossa m on 2 - 7 ja n on 0;

X on S tai O;

Y on sidos;

35 Z on N ja W on CR';

R on vety;

R' on muista osapuolista riippumatta vety tai $(\text{CH}_2)_x\text{-R}_1$, jossa x on 0 - 2 ja R_1 on vety, alkyyli, aralkyyli, aryyli tai halogeeni;

5 R_2 , R_3 ja R_4 ovat toisistaan riippumatta vety, R' tai aryyliiryhmä, joka on fenyyli, tienyyli tai furyyli ja joka voi olla substituoitu 1 - 2 substituentilla, jotka ovat toisistaan riippumatta alkyyli, alkoksi, metyleeni-
10 dioksi, halogeeni, halogeenialkyyli, alkyylitio, nitro, amino, mono- tai dialkyylimino, asetamido, trifluoriasetamido tai bentsamido edellyttäen, että ryhmistä R_2 , R_3 tai R_4 ainakin yksi on mainittu aryyliiryhmä; ja

15 Q on sellainen COOR_6 , COONa , CONR_7 , tai tetratsolyyli, jossa R_6 ja R_7 ovat toisistaan riippumatta vety tai alkyyli.

(E), jossa n on 0 - 4, m on 1 - 5 ja $n + m$ on 2 - 6;

X on S, O, $\text{CR}'=\text{CR}'$ tai $\text{CHR}'\text{-O}$;

20 Y on fenyyli tai heterosyklinen rengas, jolla on sellainen kaava, jossa Y_1 ja Y_2 ovat toisistaan riippumatta CR' tai N ja p on 1 - 3;

Z on N ja W on CR' ;

25 R ja R' ovat toisistaan riippumatta vety tai $(\text{CH}_2)_x\text{-R}_1$, jossa x on 0 - 2; R_1 on vety, alkyyli, aralkyyli, aryyli tai halogeeni;

30 R_2 on vety, sykloalkyyli tai aryyliiryhmä, joka on fenyyli, tienyyli tai furyyli ja joka voi olla substituoitu 1 - 2 substituentilla, jotka ovat toisistaan riippumatta alkyyli, alkoksi, metyleenidioksi, halogeeni, halogeenialkyyli, alkyylitio, nitro, amino, mono- tai dialkyylimino, asetamido, trifluoriasetamido tai bentsamido;

R_3 on vety;

35 R_4 on vety tai aryyliiryhmä, joka on fenyyli, tienyyli tai furyyli ja joka voi olla substituoitu 1 - 2 substituentilla, jotka ovat toisistaan riippumatta alkyyli, al-

koksi, metyleenidioksi, halogeeni, halogeenialkyyli, alkyylitio, nitro, amino, mono- tai dialkyylimino, asetamido, trifluoriasetamido tai bentsamido; edellyttäen, että ainakin jompi kumpi ryhmistä R_2 ja R_4 on mainittu aryyli-ryhmä; ja

Q on sellainen COOR_6 , COONa , CONR_7 , tai tetratsolyyli, jossa R_6 ja R_7 ovat toisistaan riippumatta vety tai alkyyli.

(F), jossa m on 1 - 4 ja n on 1 - 5;

X on S tai O;

Y on $\text{CO-NR}''$, $\text{NR}''\text{-CO}$, CO tai $\text{CR}'\text{OH}$;

Z on N ja W on CR' ;

R on vety;

R' on muista osapuolista riippumatta vety tai $(\text{CH}_2)_x\text{-R}_1$, jossa x on 0 - 2;

R'' on vety, alkyyli tai aralkyyli;

R_1 on vety, alkyyli, aralkyyli, aryyli tai halogeeni;

R_2 on vety, alkyyli, sykloalkyyli tai aryyli-ryhmä, joka on fenyyli, tienyyli tai furyyli ja joka voi olla substituoitu 1 - 2 substituentilla, jotka ovat toisistaan riippumatta alkyyli, alkoksi, metyleenidioksi, halogeeni, halogeenialkyyli, alkyylitio, nitro, amino, mono- tai dialkyylimino, asetamido, trifluoriasetamido tai bentsamido;

R_3 on vety;

R_4 on vety tai aryyli-ryhmä, joka on fenyyli, tienyyli tai furyyli ja joka voi olla substituoitu 1 - 2 substituentilla, jotka ovat toisistaan riippumatta alkyyli, alkoksi, metyleenidioksi, halogeeni, halogeenialkyyli, alkyylitio, nitro, amino, mono- tai dialkyylimino, asetamido, trifluoriasetamido tai bentsamido edellyttäen, että ryhmistä R_2 ja R_4 ainakin toinen on mainittu aryyli-ryhmä; ja

Q on sellainen COOR₆, COONa, CONR₇R₇ tai tetratsolyyli, jossa R₆ ja R₇ ovat toisistaan riippumatta vety tai alkyyli.

(G), jossa $m + n = 2 - 7$;

5 X on S, O, CR'R' tai CR'=CR';

Y on CR'R';

Z ja W ovat CR';

R on muista osapuolista riippumatta vety tai alkyyli;

10 R' on muista osapuolista riippumatta vety, alkyyli, aralkyyli, aryyli tai halogeeni;

R₂ on vety, alkyyli, sykloalkyyli tai aryyli-ryhmä, joka on fenyyli, tienyyli tai furyyli ja joka voi olla substituoitu 1 - 2 substituentilla, jotka ovat toisistaan riippumatta alkyyli, alkoksi, metyleenidioksi, halogeeni, halogeenialkyyli, alkyylitio, nitro, amino, mono- tai dialkyyliamino, asetamido, trifluoriasetamido tai bentsamido;

R₃ on vety tai alkyyli;

20 R₂ ja R₃ voivat yhdessä muodostaa fuusioituneen bentseenirenkaan, jossa substituenttina voi olla substituoidun tai substituomattoman R₁-ryhmän sisältävä mono- tai bisyklinen aryyli- rengas ja/tai muina substituentteina esiintyvät halogeeni, alkyyli, alkoksi tai aralkoksi;

25 R₄ on vety tai aryyli-ryhmä, joka on fenyyli, tienyyli tai furyyli ja joka voi olla substituoitu 1 - 2 substituentilla, jotka ovat toisistaan riippumatta alkyyli, alkoksi, metyleenidioksi, halogeeni, halogeenialkyyli, alkyylitio, nitro, amino, mono- tai dialkyyliamino, asetamido, trifluoriasetamido tai bentsamido, edellyttäen, että ryhmistä R₂ ja R₄ ainakin toinen on mainittu aryyli-ryhmä; ja

30 Q on sellainen COOR₆, COONa, CONR₇R₇ tai tetratsolyyli, jossa R₆ on vety tai alkyyli; ja

35 R₇ on vety.

(H), jossa $m + n = 2 - 7$;

X on S, O, CR'R' tai CR'=CR';

Y on CR'R';

Z on N tai CR' ja W on CR';

5 R on vety;

R' on muista osapuolista riippumatta vety, alkyyli, aralkyyli, aryyli tai halogeeni;

R" on vety tai alkyyli;

10 R₂ on vety, alkyyli, sykloalkyyli, halogeeni tai aryyli-ryhmä, joka on fenyyli, tienyyli tai furyyli ja joka voi olla substituoitu 1 - 2 substituentilla, jotka ovat toisistaan riippumatta alkyyli, alkoksi, metyleenidioksi, halogeeni, halogeenialkyyli, alkyylitio, nitro, amino, mono- tai dialkyyliamino, asetamido, trifluoriasetamido tai bentsamido;

15 R₃ on vety tai aryyli-ryhmä, joka on fenyyli, tienyyli tai furyyli ja joka voi olla substituoitu 1 - 2 substituentilla, jotka ovat toisistaan riippumatta alkyyli, alkoksi, metyleenidioksi, halogeeni, halogeenialkyyli, alkyylitio, nitro, amino, mono- ja dialkyyliamino, asetamido, trifluoriasetamido tai bentsamido edellyttäen, että ryhmistä R₂ ja R₄ ainakin toinen on mainittu aryyli-ryhmä;

R₄ on X₁-(CH₂)_q-R₃, jossa X₁ on O, NR", CR'R' tai CO ja q on 1 - 4; ja

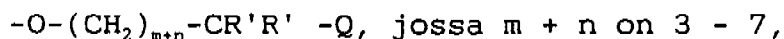
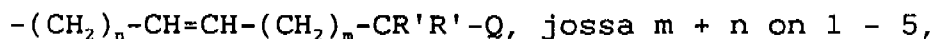
25 Q on COOR₆, COONa, CONR₇R₇ tai tetratsolyyli, jossa R₆ ja R₇ ovat toisistaan riippumatta vety tai alkyyli.

30 On oleellista, että kaavan I kuvaamaan aryyli-ryhmään liittyy ainakin yksi toisena funktionaalisen aryyli-ryhmänä olevista ryhmistä. Tämä voi kiinnittyä kaavassa I esitetyllä tavalla ainakin yhtenä ryhmistä R₂, R₃ tai R₄ tai silloin, kun R₂ ja R₃ muodostavat keskenään tai R₃ ja R₄ muodostavat keskenään fuusioituneeseen renkaaseen. Tässä toisessa funktionaalisessa aryyli-ryhmässä voi 35 vaihtoehtoisesti olla substituentteina alkyyli, alkoksi,

hydroksi, metyleenidioksi, halogeeni, halogeenialkyyli, tio, alkyylitio, nitro, amino, mono- tai dialkyyliamino, sykloalkyyliamino, asetamido, trifluoriasetamido, bentsamido, karboksi, karbalkoksi, karbaralkoksi, karbamyyli, 5 mono- tai dialkyylikarbamyli tai aryylikarbamyli.

Edullinen toisen funktionaalisen aryyli-ryhmän kiinnittymiskohta on meta-asemassa siihen ketjuun nähden, jossa on terminaalisisessä asemassa oleva funktionaalinen karboksyylihapporyhmä tai tämän johdannainen.

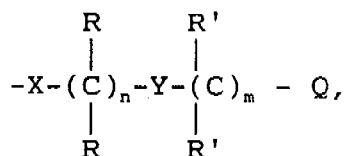
10 Edullisimpiin ketjuihin kuuluvat ketjut, joissa terminaaliset toiminnalliset karboksyylihapporyhmät ovat:



15 $-\text{O}-(\text{CH}_2)_n-\text{CH}=\text{CH}-(\text{CH}_2)_m-\text{CR}'\text{R}'-\text{Q}, \text{ jossa } m + n \text{ on } 1 - 5;$

ja jossa R' on vety tai alempi alkyyli ja Q on tetratsolyyli, $-\text{COOR}_6$, jossa R₆ on vety tai alkyyli, tai sellainen COOM tai CONR₇R₇, jossa M on alkalimetalli, R₇ on vety tai alkyyli tai R₇ ja R₇ yhdessä sen tyypin kanssa, johon ovat 20 liittyneet, muodostavat 5 - 6-jäsenisen tyyppiä sisältävän renkaan.

Seuraavaksi tarkastellaan kahta substituenttia, jotka liittyvät kaavan I kuvaamaan mono- tai bisykliseen aryyli- tai heteroaryylirengasjärjestelmään. Edullinen 25 ensimmäinen substituentti on sellainen substituoitu tai substituoinaton mono- tai bisyklinen aryyli- tai heteroaryylirengas, jonka katsotaan tässä tapauksessa olevan toinen funktionaalinen aryyli-ryhmä. Edullinen toinen substituentti on ketju, jossa on terminaalinen funktionaalinen 30 karboksyylihapporyhmä tai tämän johdannainen ja jolla on kaava:



35

jossa X, Y, Q, R, R' ja n ja m ovat edellä kuvattuja substituentteja.

Niiden kahden substituentin lisäksi, jotka liittyvät edellä kuvatun tyyppiseen mono- tai bisykliseen aryyli- tai heteroaryylirengassysteemiin, on usein haluttua, että yhdisteessä esiintyy kolmas substituentti. Tämä voi olla samanlainen tai erilainen substituentti kuin molekyyllisissä ennestään esiintyvät substituentit. On edullista, että tämä kolmas substituentti on myös jokin toisena aryyli-
10 lisubstituenttina kuvatuista substituentteista. Tämä voi olla samanlainen tai erilainen substituentti kuin ennestään esiintyvä substituentti ja on lisäksi edullista, että tämä substituentti on myös meta-asemassa funktionaalisen happoryhmän sisältävään ketjuun nähden. Niissä kaavoissa,
15 joissa Z ja/tai W ovat typpi, on edullista, että sekä R₂ että R₄ ovat toinen funktionaalinen aryyli-ryhmä.

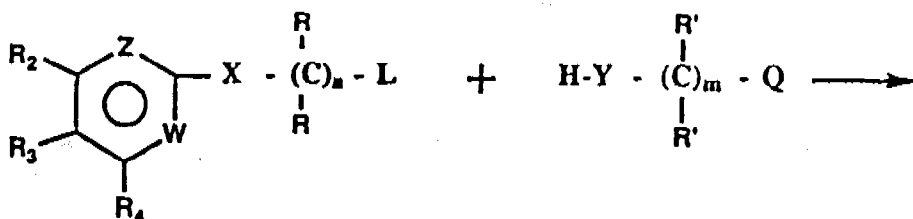
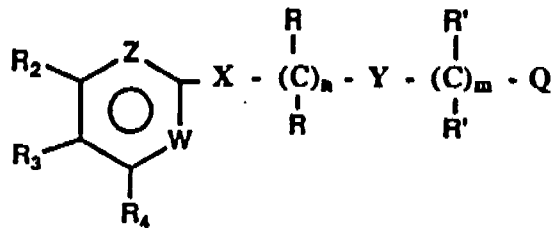
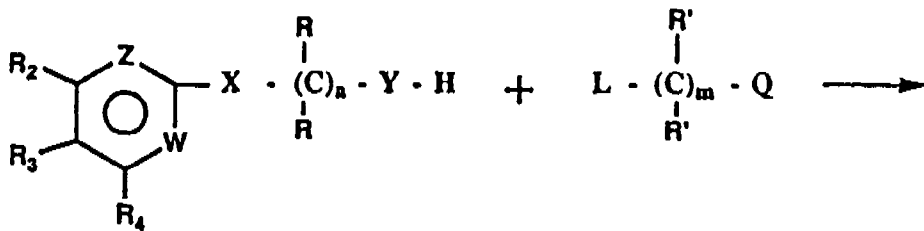
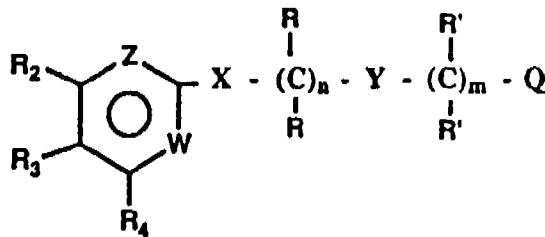
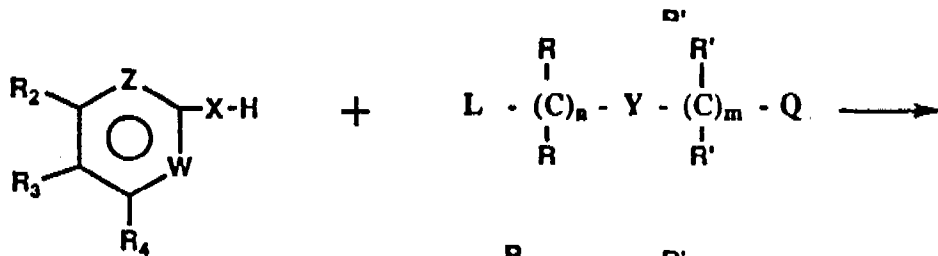
Tämän keksinnön mukaisia yhdisteitä voidaan valmistaa tunnetuista yhdisteistä tai vaikeuksitta valmistettavissa olevista välituotteista tällä alalla tunnetuilla
20 menetelmillä. Kuvaavia esimerkkejä yleisistä menetelmistä ovat seuraavat:

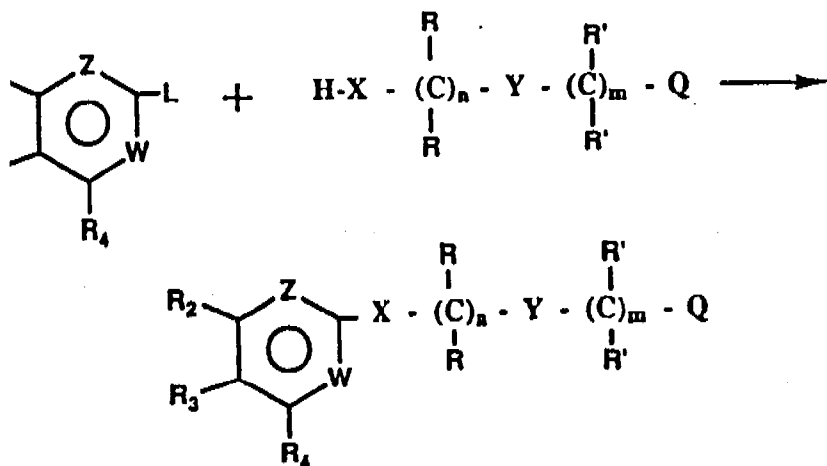
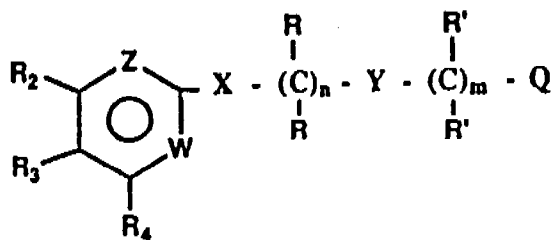
Koska tämän keksinnön mukaisissa yhdisteissä esiintyy ainakin kaksi substituenttia, riippuu kummankin substituentin yhdistämistapa aryyli-
25 rengassysteemiin kyseessä olevista tietyistä substituentteista ja niiden muodostamiseen tarvittavasta kemiasta. Toisen substituentin muodostamiseen kuuluvan kemiallisen reaktion vaikutuksista johonkin muuhun substituenttiin voidaan huolehtia alan ammattimiesten tuntemilla menetelmillä. Tämä puolestaan
30 riippuu lisäksi siitä, mikä bisyklinen rengassysteemi on kyseessä.

On kätevää syntetisoida nämä molekyylit käyttämällä kondensaatioreaktioita molekyylin reagoitukykyisissä X- ja Y-kohdissa. Seuraavat esimerkit ovat kuvaavia
35 esimerkkejä käytetyistä yleisistä menetelmistä ja ne ovat

perusta vaadittavat substituentit sisältävien molekyylien kehittämiseksi. Kunkin mono- ja bisyklisen renkaan substituotitapa riippuu tietyn renkaan kemiasta. Kaikki nämä yhdisteiden kemialliset muokkaustoimenpiteet kuuluvat alan ammattimiehen ammattitaidon piiriin.

Edellä esitettyjen seikkojen perusteella voidaan sellaisten yhdisteiden valmistamiseksi, jossa X tai Y on O, S tai NR', käyttää seuraavia reaktioita tai reaktioiden yhdistelmiä:





Silloin kun X tai Y on O tai S, voidaan yhdisteet mistä kondensoimalla aryyli- tai heteroaryylialkoholi -tioli yhdisteen kanssa, jonka kaavoja ovat:

$L - (\text{CRR})_n - \text{Y} - (\text{CR}'\text{R}')_m - \text{Q}$ tai $L - (\text{CR}'\text{R}')_m - \text{Q}$,
 jossa Q on edullisesti nitriili, esteri tai tetratsoli ja n poistuva ryhmä, kuten halogeeni (edullisesti bromi), silylaatti tai mesyylaatti.

Reaktio suoritetaan tavallisesti minkä tahansa sellisen alkoholin tai tiolin deprotonointiin tavallisesti käytettävän mediumin läsnä ollessa, tämän ollessa erityisesti alkalinen alkoholaatti, alkalinen hydridi tai karsenaatti (esimerkiksi kaliumtert.-butylaatti, natriumetylaatti, natriumhydridi, natriumhydroksidi, trietyyliamiini, natriumkarbonaatti, kaliumkarbonaatti, natriumkarbonaatti, diisopropyylietyyliamiini tai jokin metyylimagnesiumhalogenidi), orgaanisessa liuottimessa, kuten alkoholissa (esimerkiksi etanolissa, isopropanolissa jne.), aromaattisissa hiilivedyissä (esimerkiksi tolueenissa), amidissa

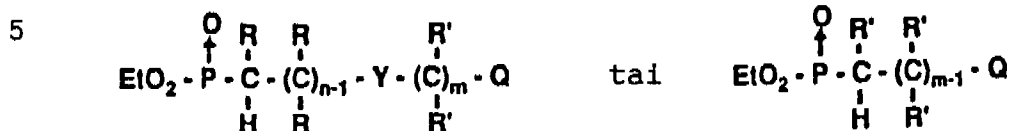
(esimerkiksi dimetyyliformamidissa) tai oksidissa (esimerkiksi dimetyylisulfoksidissa), käyttäen esiintyvistä substituenteista riippuvaa lämpötilaa ja 30 minuutista 96 tuntiin kestävästä reaktioajasta. Reaktio suoritetaan tavallisesti sellaisessa liuotuksessa, joka liuottaa molemmat reagoivat aineet ja on inertti kumpaankin nähden. Liuotuksiin kuuluvat, mainittuihin kuitenkin rajoittumatta, dietyylieetteri, THF, N,N-dimetyyliformamidi, dimetyylisulfoksidi, dioksaani ja muut näitä vastaavat liuottimet.

10 On selvää, että $R_1:n$, $R_2:n$, $R_3:n$ ja $R_4:n$ sisältäessä amino- tai alkyyliaminoryhmän tai annettaessa reaktion tapahtua käyttäen sellaisen yleisen kaavan I mukaista tuotetta, jossa Q on 5-tetratsolyyli, on tarpeellista suojata aminoryhmät millä tahansa menetelmällä, joka ei aiheuta muutoksia molekyylin muihin osiin. Suojaus suoritetaan millä tahansa amiinien suojaukseen soveltuvalla tunnetulla menetelmällä siten, ettei ryhmän liittämällä tai sen poistamisella ole vaikutuksia molekyylin muihin osiin. Erityisesti käytetään menetelmiä, jotka on kuvattu teoksessa T.W. Green, Protective Groups in Organic Synthesis, A. Wiley - Interscience Publication (1981) tai teoksessa McOmie, Protective Groups in Organic Chemistry. Suojaavia ryhmiä voivat esimerkiksi olla metoksikarbonyyli, etoksikarbonyyli, t-butoksikarbonyyli, allyylioksikarbonyyli, vinyylioksikarbonyyli, bentsyylioksikarbonyyli tai sen substituoidut johdannaiset, trikloorietoksikarbonyyli, formyyl, asetyyli, triklooriasetyyli, trifluoriasetyyli, klooriasetyyli, trityyli, bentshydriyli, bentsyyli tai allyyli.

30 Silloin kun X on alkyyliryhmä, on kätevää valmistaa nämä yhdisteet Friedelin ja Craftin alkyloinnilla tai Wittig-reaktiolla ja tämän jälkeen suoritettavalla pelkistämällä.

35 Ne yhdisteet, joissa X ja/tai Y ovat $CR'=CR'$, valmistetaan antamalla sopiva aldehydin tai ketonin reagoita

sopivan Wittig-reagenssin tai modifioidun Wittig-reagenssin kanssa, jolla on kaava



jossa Q on syaani tai karbalkoksi.

10 Julkaisussa A. Maercher, Organic Reactions 14 (1965) 270, on kuvattu Wittig-reaktion ja modifioidun Wittig-reaktion käyttöä säännöstelemään kaksoissidoksen trans- ja cis-konfiguraation muodostumista ja cis- ja trans-isomeerien isomeroitumista.

15 Välituotteena olevat aldehydyhdisteet voidaan valmistaa tavanomaiseen tapaan vastaavasta karboksyylihaposta alkyylilitiumreagenssilla tai vastaavan alkoholin hapettamisen lopputuloksena. Aldehydi voidaan myös saada suorittamalla Friedelin ja Craftin asylointi tai formylointi (POCl₃/DMF).

20 Silloin kun X ja/tai Y ovat NR"-CO tai CO-NR", niin haluttu yhdiste voidaan saada kondensoimalla happo tai happohalogenidi sopivan aryyliamiinin kanssa.

25 Silloin kun on haluttua valmistaa tuote, jossa Q on karboksiryhmä, suoritetaan kondensaatio esterin kanssa ja tämä muutetaan hapoksi. Esteri hydrolysoidaan tavanomaisten menetelmien mukaisesti erityisesti emäksisessä mediumissa alkalisen emäksen, kuten natriumhydroksidin tai kaliumhydroksidin, vaikutuksesta alkoholipitoisessa tai hydroalkoholipitoisessa liuoksessa (esimerkiksi etanoli-vesi- tai metanoli-vesi-mediumissa), lämpötilassa, joka on 30 20 °C:sta reaktioseoksen palautusjäähdytyslämpötilaan. On myös mahdollista suorittaa reaktio litiumhalogenidin läsnä ollessa kollidiinissa, edullisesti inertissä atmosfäärissä ja reaktioseoksen palautusjäähdytyslämpötilassa. 35

Kun on haluttua saada tuote, jossa Q on alkoksi-
karbonyyliryhmä, muutetaan saatu happo esteriksi. Reaktio
suoritetaan emäksisessä mediumissa, esimerkiksi sellaisen
emäksen, kuten alkalisen alkoholaatin, alkalisen hydridin
5 tai karbonaatin läsnä ollessa orgaanisessa liuottimessa,
kuten alkoholissa (esimerkiksi etanolissa, isopropanolis-
sa), amidissa (esimerkiksi dimetyyliformamidissa), aro-
maattisessa hiilivedyssä (esimerkiksi tolueenissa) tai
oksidissa (dimetyylisulfoksidissa) 50 - 120 °C:n välisessä
10 lämpötilassa.

Nitriilin muuntaminen hapoksi suoritetaan happo-
tai emäshydrolyysillä esimerkiksi rikkihapolla vesipitoi-
sessa mediumissa reaktioseoksen palautusjäähdytlämpötilas-
sa tai kaliumhydoksidilla vesipitoisessa tai hydroalkoho-
15 lisessa mediumissa reaktioseoksen palautusjäähdytyslämpö-
tilassa.

Nitriilin muuntaminen 5-tetratsolyyliryhmäksi suo-
ritetaan käsittelemällä alkalista nitridiä, esimerkiksi
natriumnitridiä. Reaktio suoritetaan ammoniumkloridin läs-
20 nä ollessa orgaanisessa liuottimessa, kuten amidissa (esi-
merkiksi dimetyyliformamidissa tai dimetyyliasetamidissa),
80 °C:n ja 150 °C:n välisessä lämpötilassa.

Nitriilin muuntaminen amidiksi suoritetaan hydraa-
malla happamassa mediumissa, esimerkiksi käsittelemällä
25 muurahaishappo/suolahappomediumissa noin 20 °C:n lämpö-
tilassa.

Tetratsolit voidaan muodostaa nitriilistä synteessin
eri vaiheissa käsittelemällä alkalista nitridiä, esimer-
kiksi natriumnitridiä. Reaktio suoritetaan ammoniumklori-
30 din läsnä ollessa orgaanisessa liuottimessa, kuten amidis-
sa (esimerkiksi dimetyyliformamidissa tai dimetyyliaset-
amidissa) 80 °C:n ja 150 °C:n välisessä lämpötilassa. Tet-
ratsolit voidaan myös valmistaa natriumatsidista ja hapos-
ta in situ-olosuhteissa muodostetulla hydratsoiinihapolla.

Tämän keksinnön mukaisissa uusissa yhdisteissä olevat useat erilaiset substituentit, esimerkiksi kuvatut R_1 :n substituentit ja ne substituentit, joita esiintyy R_1 :n, R_2 :n tai R_3 :n aryyli- tai heteroaryylirenkaissa tai tapaukset, joissa substituentti muodostuu R_2 :n ja R_3 :n liittymisestä toisiinsa tai R_3 :n ja R_4 :n liittymisestä toisiinsa, voivat esiintyä lähtöaineina käytetyissä yhdisteissä, ne voidaan lisätä mihin tahansa välituotteeseen tai liittää lopputuotteiden muodostuksen jälkeen tunnetuilla substituo- tai konversioreaktioilla. Jos itse substituentit ovat reagoitukykyisiä, niin itse substituentit voidaan suojata tällä alalla tunnetuilla menetelmillä. Voidaan käyttää useita tällä alalla tunnettuja erilaisia suojaavia ryhmiä. Esimerkkejä monista näistä mahdollisista ryhmistä on esitetty teoksessa "Protective Groups in Organic Synthesis", T. W. Green, John Wiley and Sons, 1981. Esimerkiksi nitroryhvät voidaan lisätä nitraamalla ja nitroryhmä muuntaa muiksi ryhmiksi, kuten aminoryhmäksi käyttäen pelkistystä ja halogeeniryhmäksi käyttäen aminoryhmän diatsotointia ja suorittamalla diatsoryhmän korvaus. Asyyliiryhmä voidaan liittää Friedelin ja Craftin asyloinnilla. Asyyliiryhmät voidaan tämän jälkeen muuntaa vastaaviksi alkyyliryhmiksi useilla eri menetelmillä, mukaanlukien Wolffin ja Kishnerin pelkistysreaktio ja Clemmensonin pelkistys. Aminoryhmät voidaan alkyloida mono- tai dialkyyliaminoryhmien muodostamiseksi ja merkaptot- ja hydroksiryhmät voidaan alkyloida vastaavien eetterien muodostamiseksi. Primaariset alkoholit voidaan hapettaa tällä alalla tunnetuilla hapettimilla karboksyylihappojen tai aldehydien muodostamiseksi ja sekundaariset alkoholit voidaan hapettaa ketoneiksi. Erilaisia substituutio- tai muunnosreaktioita on siten käytettävissä useiden eri substituenttien aikaansaamiseksi lähtöaineena käytetyn materiaalin, välituotteiden tai lopullisen tuotteen molekyylin eri kohtiin.

Haluttaessa saada aikaan aminosubstituentin sisältävä tuote, voidaan tämä yksityiskohtaisemmin mainittuna saada vastaavasta nitrojohdannaisesta millä tahansa tunnetulla nitror ryhmän pelkistysmenetelmällä siten, että tämä ei vaikuta molekyylin muihin osiin. Reaktio suoritetaan edullisesti käyttämällä pelkistystä tinakloridilla orgaanisessa liuottimessa, kuten alkoholissa, esimerkiksi etanolissa, reaktioseoksen palautusjäähdytyslämpötilassa.

Tämän keksinnön mukaisesti voidaan sellaisen yleisen kaavan I mukaisia tuotteita, joka sisältää mono- tai dialkyyliamino-, bentsoyyliamino- tai trifluoriasetamidsubstituentin, saada myös vastaavasta aminosubstituentin sisältävästä johdannaisesta millä tahansa amiinin alkylointi- tai asylointimenetelmällä siten, että tällä ei ole vaikutusta molekyylin muihin osiin. Vaikuttavana aineena alkylointireaktiossa voidaan käyttää etyyliortoformaattia tai vastaavaa karbonyylijohdannaista happamassa tai neutraalissa mediumissa, jonka jälkeen suoritetaan pelkistys esimerkiksi natriumboorihydridiä käyttäen. Asylointireaktio suoritetaan erityisesti käyttämällä vaikuttavana aineena reaktiokykyistä happojohdannaista, esimerkiksi happokloridia, anhydridiä, seka-anhydridiä tai reagointikykyistä esterinä orgaanisessa liuottimessa, kuten klooratussa liuottimessa (esimerkiksi dikloorimetaanissa, dikloorietaanissa tai kloroformissa), tai amidissa (esimerkiksi dimetyyliasetamidissa tai dimetyyliformamidissa), happoakseptorin, kuten typpipitoisen orgaanisen emäksen (esimerkiksi trietyyliamiinin, dimetyyliaminopyridiinin tai N-metyylimorfoliinin) läsnäollessa $-40\text{ }^{\circ}\text{C}$ ja $+40\text{ }^{\circ}\text{C}$:n välisessä lämpötilassa. Reaktio suoritetaan orgaanisessa liuottimessa, kuten esimerkiksi toluenissa, reaktioseoksen palautusjäähdytyslämpötilassa. Tässä keksinnössä käytettävät lähtömateriaalit ovat joko tunnettuja tai ne voidaan valmistaa tällä alalla tunnetuilla menetelmillä. Esimerkiksi tioalkoholit voidaan valmistaa antamalla fos-

foripentasulfidin vaikuttaa vastaavaan hydroksyylijohdannaiseen, jonka jälkeen suoritetaan edellä kuvatun reaktion mukainen kondensaatioreaktio.

Lähtömateriaaleihin kuuluva heterosyklinen alkoholi voidaan valmistaa antamalla α -etyleeniryhmän sisältävän ketonin, jonka yleinen kaava $R_2CO-CH=CHR_4$, jossa R_1 ja R_4 ovat edellä esitetyn kuvauksen mukaiset, vaikuttaa N-karbamoyylimetyylipyridiniumsuolaan [valmistettu menetelmällä, joka on kuvattu julkaisussa O. Albrecht et al., Helv. Chim. Acta 24, 241E (1941)] emäksen, kuten esimerkiksi natriumhydroksidin, läsnä ollessa, jonka jälkeen suoritetaan käsittely happamassa mediumissa noin 20 °C:n lämpötilassa.

Lähtömateriaaleihin kuuluva vaihtoehtoisesti substituoitu heterosyklinen alkoholi, jossa R_2 muodostaa $R_3:n$ kanssa bentseenirenkaan, voidaan valmistaa substituoidusta ketoamidista, jolla on yleinen kaava $R_4-CO-CH_2-CONH-Ph$, jossa R_4 on edellä esitetyn kuvauksen mukainen ja siinä esiintyvät substituentit voivat olla halogeeni-, alkyyli- tai alkoksiryhmä, käsittelemällä happamassa mediumissa. Reaktio voidaan suorittaa rikkihapossa, edullisesti vesipitoisessa rikkihapossa, noin 100 °C:n lämpötilassa.

Muita lähtömateriaaleja, jotka ovat nitriilejä tai alkoholeja, voidaan valmistaa tämän keksinnön mukaisten tuotteiden valmistamiseen kuvattujen menetelmien suhteen analogisilla menetelmillä.

Tämän keksinnön mukaiset tuotteet voidaan puhdistaa millä tahansa fysikaalisella menetelmällä, kuten kiteytyksellä, tislauksella tai kromatografialla.

Tietyissä tämän keksinnön mukaisissa yhdisteissä, kuten yhdisteissä, joissa on erilaiset geminaaliset R- tai R'-ryhmät, voi esiintyä ainakin yksi epäsymmetrinen hiiliatomi. Lisäksi tietyt tämän keksinnön mukaiset yhdisteet, kuten ne yhdisteet, joissa X ja/tai Y on $CR'=CR'$, voivat esiintyä cis- tai trans-konfiguraatiossa. Tämän johdosta

voidaan nämä tämän keksinnön mukaiset yhdisteet saada joko raseemisina seoksina, diastereoisomeerisina seoksina tai yksittäisinä enantiomeereinä. Tuote voidaan syntetisoida isomeerien seoksena, jonka jälkeen haluttu isomeeri voidaan erottaa tavanomaisin menetelmin, kuten kromatografisesti tai jakokiteytyksellä, josta kukin diastereomeeri voidaan erottaa. Synteesi voidaan toisaalta suorittaa käyttäen tunnettuja stereospesifisiä menetelmiä, joissa käytetään sen välituotteen haluttua muotoa, josta haluttu stereospesifisyys saadaan aikaan.

Cis- ja trans-isomeerien erottamista kromatografisesti on käsitelty julkaisussa W. K. Chan, et al., J. Am. Chem. Soc. 96 (1974) 3642.

On selvää, että tämän keksinnön suojapiiri ei kata ainoastaan mahdollisia eri isomeereja, vaan myös mahdollisesti muodostuvia erilaisia isomeerien seoksia. Tämän keksinnön mukaisten yhdisteiden ja niiden lähtömateriaalien erottaminen voidaan suorittaa tunnetuilla menetelmillä. Tähän keksintöön liitetään siihen oikeuttavien säädösten nojalla neliosainen kokoomateos Optical Resolution Procedures for Chemical Compounds: Optical Resolution Information Center, Manhattan College, Riverdale, New York. Tällaiset menetelmät ovat käyttökelpoisia tätä keksintöä käytettäessä. Vielä yksi käyttökelpoinen viite on teos Enantiomers, Racemates and Resolutions, Jean Jacques, Andre Collet ja Samuel H. Wilen; John Wiley & Sons, Inc., New York, 1981. Yhdisteiden erottaminen perustuu periaatteessa diastereomeerien fysikaalisten ominaisuuksien eroihin. Rasemaattien muuntamisella diastereomeerien seokseksi enantiomeerisesti puhtaan ryhmän liittämistä käyttäen saadaan sellaisia muotoja, jotka ovat erotettavissa jakokiteytyksellä, tislauksella tai kromatografialla.

Tämän keksinnön mukaiset yhdisteet muodostavat suoloja happojen niiden sisältäessä funktionaalisen emäksisen aminoryhmän ja ne muodostavat suoloja emästen kanssa nii-

den sisältäessä funktionaalisen happoryhmän, toisin sanoen karboksyylin. Kaikki nämä suolat ovat käyttökelpoisia tämän keksinnön mukaisten uusien tuotteiden eristämässä ja/tai puhdistamisessa. Erityisen arvokkaita ovat sekä
 5 happojen että emästen kanssa muodostetut farmaseuttisesti hyväksyttävät suolat.

Silloin kun Q edustaa karboksiryhmää, voidaan tämän keksinnön mukaiset tuotteet muuntaa metallisuoloiksi tai additiosuoloiksi typpipitoisilla emäksillä sinänsä tunnetuilla menetelmillä. Nämä suolat voidaan saada aikaan
 10 käyttämällä vaikuttavana aineena metallin muodostamaa emästä (esimerkiksi alkalimetalli- tai maa-alkalimetalliemästä) ammoniakkia tai amiinia, jonka annetaan vaikuttaa tämän keksinnön mukaiseen tuotteeseen sopivassa liuotimessa tai käyttämällä vaihtoreaktiota orgaanisen happosuolan kanssa. Muodostunut suola saostuu vaihtoehtoisesti
 15 käytettävän liuoksen konsentroinnin jälkeen, tämä erotetaan suodattamalla, dekantoimalla tai jäähdyttämällä ja suodattamalla. Esimerkkeinä farmaseuttisesti hyväksyttävistä suoloista voidaan mainita alkalimetallien (natrium, kalium tai litium) tai maa-alkalimetallien (magnesium ja kalsium) suolat, ammoniumsuolet ja typpipitoisten emästen
 20 (etanoliamiinin, dietanoliamiinin, trietyyliamiinin, trimetyyliamiinin, metyyliamiinin, propyyliamiinin, di-isopropyyliamiinin, N,N-dimetyylietanoliamiinin, bentsyyliamiinin, disykloheksyyliamiinin, N-bentsyyli- β -fenetyyliamiinin, N,N'-dibentsyylietyleenidiamiinin, difenyleenidiamiinin, bentshydriyliamiinin, kiniinin, koliinin, arginiinin, lysiin, leusiinin tai dibentsyyliamiinin) suolat. Kun yleisen kaavan I mukainen tuote sisältää amino- tai alkyyliaminoryhmiä, voidaan viimeksi mainitut muuntaa
 25 additiosuoloiksi hapoilla. Esimerkkeinä farmaseuttisesti hyväksyttävien happojen muodostamista additiosuoloista voidaan mainita suolat, jotka on muodostettu epäorgaanisten happojen kanssa (hydrokloridit, hydrobromidit, nitraa-
 30
 35

tit, sulfaatit tai fosfaatit) tai orgaanisten happojen kanssa (sukkinaatit, fumaraatit, tartraatit, asetaatit, propionaatit, maleaatit, sitraatit, metaanisulfonaatit, paratolueenisulfonaatit, isotionaatit tai näiden yhdisteiden substituomalla valmistetut johdannaiset).

Silloin kun Q edustaa 5-tetratsolyyliryhmää, voidaan tämän keksinnön mukaiset tuotteet muuntaa metallisuoloiksi vahvoilla emäksillä. Nämä suolat voidaan saada syntymään käyttämällä vaikuttavana aineena metalliin perustuvaa vahvaa emästä, jonka annetaan vaikuttaa tämän keksinnön mukaiseen tuotteeseen sopivassa liuottimessa. Esimerkkeinä farmaseuttisesti hyväksyttävistä suoloista voidaan mainita alkalimetallien (natrium, kalium ja litium) suolat.

Seuraavat esimerkit on esitetty sellaisina, ettei niiden tarkoituksena ole rajoittaa sitä millään tavoin ja ne ovat tätä keksintöä kuvaavia edustavia esimerkkejä.

Seuraavissa esimerkeissä paineen alaisena suoritettut kromatografiset toimenpiteet on tehty noin 50 kPa:n paineessa; liuottimen haihdutus on suoritettu noin 3,3 kPa:n paineessa.

Esimerkki 1

4,6-difenylyli-2-pyridoni

Bentsylideeniasetofenonin (41,6 g) ja N-karbamoyylimetyylipyridiniumkloridin (34,4 g) (valmistettu menetelmällä, joka on kuvattu julkaisussa O. Albrecht et al., Helv. Chim. Acta 24 (1941) 241 E) liuokseen metanolissa (600 ml) lisättiin huoneenlämmössä 1 N natriumhydroksidin vesipitoista liuosta (200 ml). Aluksi keltainen liuos muuttui oranssinväriseksi ja siitä saostui keltainen saostuma. Seosta sekoitettiin huoneenlämmössä 15 minuuttia ja siihen lisättiin sitten etikkahappoa (400 ml). Saatua viireää liuosta sekoitettiin 1 tunnin ajan huoneenlämmössä. Liuotin tislattiin sitten 4 tunnin aikana normaali-ilmanpaineessa. Saatu kiinteä jäännös otettiin talteen tislatt-

tuun veteen (500 ml). Kun seosta oli sekoitettu 1 tunti huoneenlämmössä, kiinteä aine erotettiin suodattamalla, pestiin tislattulla vedellä (3 x 100 ml) ja kuivattiin alipaineessa 60 °C:ssa (valkeahko kiinteä aine; sp. = 209 - 212 °C).

5

Esimerkki 2**4-(4-kloorifenylyli)-6-fenylyli-2-pyridoni**

Valmistus tapahtui esimerkin 1 mukaisesti, mutta siinä käytettiin 3-(4-kloorifenylyli)-1-fenylyli-2-propen-1-onia (10 g), N-karbamoyylimetyylypyridiniumkloridia (7,1 g), metanolia (150 ml), vesipitoista 1 N natriumhydroksidiliuosta (40 ml) ja etikkahappoa (80 ml). Tuote puhdistettiin kromatografisesti painetta apuna käyttäen sili-kageelissä (30 - 60 mm; eluointiliuos: metyleenikloridimetanoli: sekoitussuhde 95 : 5) (kellertävä kiinteä aine, sp. = 241 - 243 °C).

10

15

20

Noudattamalla esimerkin 2 mukaista menetelmää ja korvaamalla siinä käytetty 3-(4-kloorifenylyli)-1-fenylyli-2-propen-1-oni taulukossa I esitetyillä yhdisteillä valmistettiin taulukon II mukaiset vastaavat tuotteet.

Taulukko I

3-(4-metoksifenylyli)-1-fenylyli-2-propen-1-oni
 1-(4-metoksifenylyli)-3-fenylyli-2-propen-1-oni
 25 1-(4-trifluorimetyylylfenylyli)-3-fenylyli-2-propen-1-oni
 1,3-di(4-kloorifenylyli)-2-propen-1-oni
 1-(4-metyylylfenylyli)-3-fenylyli-2-propen-1-oni
 1-(4-kloorifenylyli)-3-(4-metoksifenylyli)-2-propen-1-oni
 3-(4-kloorifenylyli)-1-(4-metoksifenylyli)-2-propen-1-oni
 30 3-(2-fluorifenylyli)-1-fenylyli-2-propen-1-oni
 1-fenylyli-3-(4-trifluorimetyylylfenylyli)-2-propen-1-oni
 3-(3-metoksifenylyli)-1-fenylyli-2-propen-1-oni
 1,3-di(4-metoksifenylyli)-2-propen-1-oni
 3-(4-fluorifenylyli)-1-fenylyli-2-propen-1-oni
 35 1-(4-fluorifenylyli)-3-fenylyli-2-propen-1-oni

- 1-(2-fluorifenyyli)-3-fenyyli-2-propen-1-oni
 1-(3-metoksifenyyli)-3-fenyyli-2-propen-1-oni
 3-(3,4-dikloorifenyyli)-1-fenyyli-2-propen-1-oni
 3-(4-metyylifenyyli)-1-fenyyli-2-propen-1-oni
 5 3-(3-kloorifenyyli)-1-fenyyli-2-propen-1-oni
 1-(2-kloorifenyyli)-3-fenyyli-2-propen-1-oni
 3-(2-kloorifenyyli)-1-fenyyli-2-propen-1-oni
 1-(3-fluorifenyyli)-3-fenyyli-2-propen-1-oni
 4-(3-fluorifenyyli)-6-fenyyli-2-pyridoni
 10 3-(4-fluorifenyyli)-1-(2-fluorifenyyli)-2-propen-1-oni
 3-(4-metyylitiofenyyli)-1-fenyyli-2-propen-1-oni
 3-(3,4-metyleenidioksifenyyli)-1-fenyyli-2-propen-1-oni
 3-(3-metyylifenyyli)-1-fenyyli-2-propen-1-oni
 3-(4-dimetyyliaminofenyyli)-1-fenyyli-2-propen-1-oni
 15 3-(4-nitrofenyyli)-1-fenyyli-2-propen-1-oni
 3-(3-nitrofenyyli)-1-fenyyli-2-propen-1-oni
 3-fenyyli-1-(2-tienyyli)-2-propen-1-oni
 3-fenyyli-1-(3-tienyyli)-2-propen-1-oni
 1-(2-kloorifenyyli)-3-(3,4-metyleenidioksifenyyli)-2-propen-1-oni
 20 3-(4-kloorifenyyli)-propenaali
 2,2-dimetyyli-5-fenyyli-4-penten-3-oni
 4-fenyyli-3-buten-2-oni
 1-syklopropyyli-3-fenyyli-2-propen-1-oni
 25 1-fenyyli-3-(3,4-dimetoksifenyyli)-2-propen-1-oni
 1-fenyyli-3-(4-syaanifenyyli)-2-propen-1-oni
 1-fenyyli-3-(3,5-dimetoksifenyyli)-2-propen-1-oni

Taulukko II

- 30 4-(4-metoksifenyyli)-6-fenyyli-2-pyridoni (kellertävä kiinteä aine; sp. = 227 - 229 °C)
 6-(4-metoksifenyyli)-4-fenyyli-2-pyridoni (valkeahko kiinteä aine; sp. = 243 - 245 °C)
 6-(4-trifluorimetyylifenyyli)-4-fenyyli-2-pyridoni (valkeahko kiinteä aine)
 35

- 4,6-di(4-kloorifenyyli)-2-pyridoni (valkea kiinteä aine;
sp. = 297 - 298 °C)
- 6-(4-metyylifenyyli)-4-fenyyli-2-pyridoni (valkeahko kiinteä aine)
- 5 6-(4-kloorifenyyli)-4-(4-metoksifenyyli)-2-pyridoni (sp. = 264 °C)
- 4-(4-kloorifenyyli)-6-(4-metoksifenyyli)-2-pyridoni (sp. = 270 °C)
- 10 4-(2-fluorifenyyli)-6-fenyyli-2-pyridoni (sp. = 211 - 213 °C)
- 6-fenyyli-4-(4-trifluorimetyylifenyyli)-2-pyridoni (sp. = 228 - 229 °C)
- 4-(3-metoksifenyyli)-6-fenyyli-2-pyridoni (sp. = 187 - 188 °C)
- 15 4,6-di-(4-metoksifenyyli)-2-pyridoni (sp. = 260 - 262 °C)
- 4-(4-fluorifenyyli)-6-fenyyli-2-pyridoni (sp. = 215 °C)
- 6-(4-fluorifenyyli)-4-fenyyli-2-pyridoni (sp. = 220 °C)
- 6-(2-fluorifenyyli)-4-fenyyli-2-pyridoni (sp. = 224 - 225 °C)
- 20 6-(3-metoksifenyyli)-4-fenyyli-2-pyridoni (sp. = 202 - 203 °C)
- 4-(3,4-dikloorifenyyli)-6-fenyyli-2-pyridoni (sp. = 247 °C)
- 4-(4-metyylifenyyli)-6-fenyyli-2-pyridoni (sp. = 248 °C)
- 25 4-(3-kloorifenyyli)-6-fenyyli-2-pyridoni (sp. = 209 - 210 °C)
- 6-(2-kloorifenyyli)-4-fenyyli-2-pyridoni (sp. = 213 °C)
- 4-(2-kloorifenyyli)-6-fenyyli-2-pyridoni (sp. = 238 °C)
- 6-(3-fluorifenyyli)-4-fenyyli-2-pyridoni (sp. = 248 °C)
- 30 4-(3-fluorifenyyli)-6-fenyyli-2-pyridoni (sp. = 201 °C)
- 4-(4-fluorifenyyli)-6-(2-fluorifenyyli)-2-pyridoni (sp. = 225 - 226 °C)
- 4-(4-metyylitiofenyyli)-6-fenyyli-2-pyridoni (sp. = 228 °C)

- 4-(3,4-metyleenidioksifenyyli)-6-fenyyli-2-pyridoni (sp. = 254 - 255 °C)
- 4-(3-metyylifenyyli)-6-fenyyli-2-pyridoni (sp. = 211 °C)
- 4-(4-dimetyyliaminofenyyli)-6-fenyyli-2-pyridoni (sp. = 254 - 256 °C)
- 5 4-(4-nitrofenyyli)-6-fenyyli-2-pyridoni (sp. = 284 - 285 °C)
- 4-(3-nitrofenyyli)-6-fenyyli-2-pyridoni (sp. = 210 °C)
- 4-fenyyli-6-(2-tienyyli)-2-pyridoni (sp. = 212 - 215 °C)
- 10 4-fenyyli-6-(3-tienyyli)-2-pyridoni (sp. = 192 - 195 °C)
- 6-(2-kloorifenyyli)-4-(3,4-metyleenidioksifenyyli)-2-pyridoni (sp. > 260 °C)
- 4-(4-kloorifenyyli)-2-pyridoni (valkeahko kiinteä aine)
- 6-tert.-butyyli-4-fenyyli-2-pyridoni (sp. = 215 - 217 °C)
- 15 6-metyyli-4-fenyyli-2-pyridoni (sp. = 199 - 201 °C)
- 6-syklopropyyli-4-fenyyli-2-pyridoni (sp. = 207 - 209 °C)
- 6-fenyyli-4-(3,4-dimetoksifenyyli)-2-pyridoni (sp. = 233 °C)
- 6-fenyyli-4-(4-syaanifenyyli)-2-pyridoni (sp. = 262 °C)
- 20 6-fenyyli-4-(3,5-dimetoksifenyyli)-2-pyridoni (sp. = 256 °C)

Esimerkki 3

4-fenyyli-2-kinolinoni

- 25 Julkaisun Brown et al., J. Am. Chem. Soc. 79 (1957) 2919 mukaisesti valmistettua bentsoyyliasetanilidia (150 g) väkevässä rikkihapossa (76 %) (130 ml) kuumennettiin 4 tunnin ajan 100 °C:ssa. Reaktioseos kaadettiin hitaasti sitä samalla sekoittaen tislattuun veteen
- 30 (3 150 ml). Saatu saostuma suodatettiin, pestiin ensin vedellä ja sitten asetonilla ja kuivattiin 40 °C:ssa alipaineessa. Saatu jäännös kiteytettiin uudelleen etanolissa. (valkea kiinteä aine; sp. = 268 - 269 °C).

- 35 Käyttäen esimerkin 3 mukaista menetelmää ja korvaamalla bentsoyyliasetanilidi taulukossa III esitetyillä

yhdisteillä valmistettiin taulukon IV mukaiset vastaavat tuotteet.

Taulukko III

- 5 (4-klooribentsoyyli)asetanilidi
 (3-klooribentsoyyli)asetanilidi
 (2-fluoribentsoyyli)asetanilidi
 (4-fluoribentsoyyli)asetanilidi
 (3,4-diklooribentsoyyli)asetanilidi
- 10 (4-klooribentsoyyli)asetanilidi
 (3-klooribentsoyyli)asetanilidi
 (4-nitrobentsoyyli)asetanilidi
 (3-metoksibentsoyyli)asetanilidi
 (4-metoksibentsoyyli)asetanilidi
- 15 (4-metyylitiobentsoyyli)asetanilidi
 (3-toluoyyli)asetanilidi
 (4-toluoyyli)asetanilidi
 (3-metyyllibentsoyyli)asetanilidi
 (4-trifluorimetyyllibentsoyyli)asetanilidi
- 20 (4-dimetyyliaminobentsoyyli)asetanilidi
 2-metyyli-3-okso-3-fenyylipropanilidi
 Bentsoyyli-p-asetoluididi
 (2-metoksibentsoyyli)asetanilidi
 Bentsoyyli-4'-metoksiasetanilidi

25

Taulukko IV

- 4-(4-kloorifenylyli)-2-kinolinoni (sp. = 247 - 250 °C)
 4-(3-kloorifenylyli)-2-kinolinoni (sp. = 233 °C)
 4-(2-fluorifenylyli)-2-kinolinoni (sp. = 258 °C)
- 30 4-(4-fluorifenylyli)-2-kinolinoni (sp. = 253 - 254 °C)
 4-(3,4-dikloorifenylyli)-2-kinolinoni (sp. = 255 °C)
 6-kloori-4-fenylyli-2-kinolinoni (sp. = 258 °C)
 7-kloori-4-fenylyli-2-kinolinoni (sp. = 269 °C)
 4-(4-nitrofenylyli)-2-kinolinoni (sp. = 302 - 303 °C)
- 35 4-(3-metoksifenyyli)-2-kinolinoni (valkea kiinteä aine)

- 4-(4-metoksifenyyli)-2-kinolinoni (valkea kiinteä aine)
 4-(4-metyylitiofenyyli)-2-kinolinoni (sp. = 226 °C)
 4-(3-tolyyli)-2-kinolinoni (sp. = 209 - 210 °C)
 4-(4-tolyyli)-2-kinolinoni (sp. = 238 - 240 °C)
 5 7-metyyli-4-fenyyli-2-kinolinoni (sp. = 267 °C)
 4-(4-trifluorimetyylifenyyli)-2-kinolinoni (sp. > 350 °C)
 4-(4-dimetyyliaminofenyyli)-2-kinolinoni (sp. = 290 -
 293 °C)
 4-fenyyli-3-metyyli-2-kinolinoni (sp. = 240 - 241 °C)
 10 4-fenyyli-6-metyyli-2-kinolinoni (sp. = 247 °C)
 4-(2-metoksifenyyli)-2-kinolinoni (sp. = 241 °C)
 6-metoksi-4-fenyyli-2-kinolinoni (sp. = 253 °C)

Esimerkki 4

- 15 Etyyli-6-[(4,6-difenyyli-2-pyridyyli)oksi]heksa-
 noaatti

Suspensiota, joka saatiin sekoittamalla 4,6-dife-
 nyyli-2-pyridonia (2,5 g), etyyli-6-bromiheksanoaattia
 (3,4 g) ja hopeakarbonaattia (1,4 g) tolueeniin (100 ml)
 20 palautusjäähdytettiin valolta suojattuna 24 tunnin ajan.
 Reaktioseoksen suodattamisen jälkeen suodos väkevöitiin
 kuivaksi 40 °C:ssa alipaineessa. Saatu öljymäinen jäännös
 puhdistettiin kromatografisesti painetta apuna käyttäen
 silikageelissä (30 - 60 mm; eluointiliuos: n-heksaani-
 25 etyyliasetaatti, sekoitussuhde 92 : 8) (kellertävä öljy).

Noudattamalla esimerkin 4 mukaista suoritusta ja
 korvaamalla 6-bromiheksanoaatti taulukon V mukaisilla yh-
 disteillä valmistettiin vastaava tuote.

30 Taulukko V

- Metyyli-6-bromi-2,2-dimetyyliheksanoaatti
 Etyyli-7-bromiheptanoaatti
 Etyyli-4-bromibutanoaatti
 Etyyli-6-bromiheksanoaatti
 35 Etyyli-6-bromiheksanoaatti

- Etyyli-6-bromi-2-metyyliheksanoaatti
 Metyyli-6-bromi-2,2-dimetyyliheksanoaatti
 Etyyli-6-bromi-2-etyyli-2-metyyliheksanoaatti
 Etyyli-7-bromiheptanoaatti
 5 Metyyli-6-bromi-2-etyyliheksanoaatti
 Etyyli-8-bromioktanoaatti

Noudattamalla esimerkin 4 mukaista menetelmää ja korvaamalla 4,6-difenyyli-2-pyridoni taulukon VI mukaisilla yhdisteillä valmistettiin vastaava tuote.

Taulukko VI

- 4-(4-kloorifenylyli)-6-fenylyli-2-pyridoni
 6-(4-kloorifenylyli)-4-fenylyli-2-pyridoni
 15 4-(4-metoksifenylyli)-6-fenylyli-2-pyridoni
 6-(4-metoksifenylyli)-4-fenylyli-2-pyridoni (sp. = 243 - 245 °C)
 6-(4-trifluorimetylylifenylyli)-4-fenylyli-2-pyridoni
 4,6-di(4-kloorifenylyli)-2-pyridoni
 20 6-(4-metylylifenylyli)-4-fenylyli-2-pyridoni
 6-(4-kloorifenylyli)-4-(4-metoksifenylyli)-2-pyridoni
 4-(4-kloorifenylyli)-6-(4-metoksifenylyli)-2-pyridoni
 6-fenylyli-4-(4-trifluorimetylylifenylyli)-2-pyridoni
 6-fenylyli-4-(3,4-metyleenidioksifenylyli)-2-pyridoni
 25 4-(3-metoksifenylyli)-6-fenylyli-2-pyridoni
 4,6-di(4-metoksifenylyli)-2-pyridoni
 4-(4-fluorifenylyli)-6-fenylyli-2-pyridoni
 6-(4-fluorifenylyli)-4-fenylyli-2-pyridoni
 6-(2-fluorifenylyli)-4-fenylyli-2-pyridoni
 30 6-(3-metoksifenylyli)-4-fenylyli-2-pyridoni
 4-(4-metylylifenylyli)-6-fenylyli-2-pyridoni
 4-(3-kloorifenylyli)-6-fenylyli-2-pyridoni
 6-(2-kloorifenylyli)-4-fenylyli-2-pyridoni
 4-(3-kloorifenylyli)-6-fenylyli-2-pyridoni
 35 4-(4-kloorifenylyli)-6-fenylyli-2-pyridoni

- 4-fenyyli-2-kinolinoni
 4-(4-kloorifenyyli)-2-kinolinoni
 4-(3-kloorifenyyli)-2-kinolinoni
 4-(2-fluorifenyyli)-2-kinolinoni
 5 4-(4-fluorifenyyli)-2-kinolinoni
 4-(3,4-dikloorifenyyli)-2-kinolinoni
 6-kloori-4-fenyyli-2-kinolinoni
 7-kloori-4-fenyyli-2-kinolinoni
 (4-nitrofenyyli)-2-kinolinoni
 10 4-(3-metoksifenyyli)-2-kinolinoni
 4-(4-metoksifenyyli)-2-kinolinoni
 4-(4-tolyyli)-2-kinolinoni
 4-(3-tolyyli)-2-kinolinoni
 7-metyyli-4-fenyyli-2-kinolinoni
 15 4-(4-trifluorimetyylifenyyli)-2-kinolinoni
 4-(4-dimetyyliaminofenyyli)-2-kinolinoni
 Metyyli-4-(2-tienyyli)-2-kinolinoni
 4-fenyyli-2-pyridoni
 5,6-difenyyli-2-pyridoni
 20 5,6-bis-(4-metoksifenyyli)-2-pyridoni
 6-fenyyli-2-pyridoni
 4,5-bis-(4-kloorifenyyli)-2-pyrimidoni
 4,5-difenyyli-2-pyrimidoni
 7-metoksi-3-fenyyli-2-kinolinoni
 25 4,5-bis-(4-metoksifenyyli)-2-pyrimidoni

Noudattamalla esimerkin 4 mukaista menetelmää ja korvaamalla 4,6-difenyyli-2-pyridoni ja 6-bromiheksanoatti taulukkojen V ja VI mukaisilla yhdisteillä valmistettiin vastaava tuote. Edustava luettelo näin valmistetuista yhdisteistä on esitetty taulukossa VII.

Taulukko VII

- Metyyli-2,2-dimetyyli-6-[(4,6-difenylyli-2-pyridyyli)oksi]-
heksanoaatti (ruskea öljy)
- 5 Etyyli-5-[(4,6-difenylyli-2-pyridyyli)oksi]pentanoaatti
(kellertävä öljy)
- Etyyli-4-[(4,6-difenylyli-2-pyridyyli)oksi]butanoaatti
(kellertävä öljy)
- Metyyli-6-[(4,6-difenylyli-2-pyridyyli)oksi]heksanoaatti
(sp. = 57 - 58 °C)
- 10 Etyyli-6-[[4-(4-kloorifenylyli)-6-fenylyli-2-pyridyyli]-
oksi]heksanoaatti (kellertävä öljy)
- Etyyli-6-[[6-(4-kloorifenylyli)-4-fenylyli-2-pyridyyli]-
oksi]heksanoaatti (sp. = 84 - 85 °C)
- Etyyli-6-[[4-(4-metoksifenylyli)-6-fenylyli-2-pyridyyli]ok-
15 si]heksanoaatti (kellertävä kiinteä aine)
- Etyyli-6-[[6-(4-metyylifenylyli)-4-fenylyli-2-pyridyyli]-
oksi]heksanoaatti (kellertävä öljy)
- Etyyli-6-[[6-(4-fluorifenylyli)-4-fenylyli-2-pyridyyli]-
oksi]heksanoaatti (keltainen öljy)
- 20 Etyyli-6-[(4-fenylyli-2-kinolylyli)oksi]heksanoaatti
- Etyyli-2-metyyli-6-[(4-fenylyli-2-kinolylyli)oksi]heksa-
noaatti
- Metyyli-2,2-dimetyyli-6-[(4-fenylyli-2-kinolylyli)oksi]hek-
sanoaatti
- 25 Etyyli-2-etyyli-2-metyyli-6-[(4-fenylyli-2-kinolylyli)oksi]-
heksanoaatti
- Etyyli-7-[(4-fenylyli-2-kinolylyli)oksi]heptanoaatti
- 6-[[4-(4-kloorifenylyli)-2-kinolylyli]oksi]heksanoaatti
- Etyyli-2-metyyli-6-[[4-(4-kloorifenylyli)-2-kinolylyli]-
30 oksi]heksanoaatti
- Etyyli-2-etyyli-6-[[4-(4-kloorifenylyli)-2-kinolylyli]oksi]-
heksanoaatti
- Metyyli-2,2-dimetyyli-6-[[4-(4-kloorifenylyli)-2-kinolylyli]oksi]heksanoaatti

- Metyyli-2,2-dimetyyli-6-{{[4-(3-kloorifenyyli)-2-kinolyyli]oksi}heksanoaatti
- Etyyli-2,2-dimetyyli-6-{{[4-(2-fluorifenyyli)-2-kinolyyli]oksi}heksanoaatti
- 5 Metyyli-2,2-dimetyyli-6-{{[4-(4-fluorifenyyli)-2-kinolyyli]oksi}heksanoaatti
- Metyyli-2,2-dimetyyli-6-{{[4-(3,4-dikloorifenyyli)-2-kinolyyli]oksi}heksanoaatti
- Metyyli-2,2-dimetyyli-6-{{[6-kloori-4-fenyyli-2-kinolyyli]oksi}heksanoaatti
- 10 Metyyli-2,2-dimetyyli-6-{{[7-kloori-4-fenyyli-2-kinolyyli]oksi}heksanoaatti
- Metyyli-2,2-dimetyyli-6-{{[4-(4-nitrofenyyli)-2-kinolyyli]oksi}heksanoaatti (sp. = 111 - 112 °C)
- 15 Metyyli-2,2-dimetyyli-6-{{[4-(3-metoksifenyyli)-2-kinolyyli]oksi}heksanoaatti
- Metyyli-2,2-dimetyyli-6-{{[4-(4-metoksifenyyli)-2-kinolyyli]oksi}heksanoaatti (sp. = 66 - 67,5 °C)
- Etyyli-2-metyyli-6-{{[4-(4-metoksifenyyli)-2-kinolyyli]oksi}heksanoaatti
- 20 Metyyli-2,2-dimetyyli-6-{{[4-(4-tolyyli)-2-kinolyyli]oksi}heksanoaatti
- Metyyli-2,2-dimetyyli-6-{{[7-metyyli-4-fenyyli-2-kinolyyli]oksi}heksanoaatti
- 25 Metyyli-2,2-dimetyyli-6-{{[4-(4-trifluorimetyylifenyyli)-2-kinolyyli]oksi}heksanoaatti
- Metyyli-2,2-dimetyyli-6-{{[4-(2-tienyyli)-2-kinolyyli]oksi}heksanoaatti
- Metyyli-2,2-dimetyyli-6-{{[4-(4-aminofenyyli)-6-fenyyli-2-pyridyyli]oksi}heksanoaatti (väriltään ruskeasta kellertävään vaihteleva öljy)
- 30 Metyyli-2,2-dimetyyli-6-{{[4-(4-aminofenyyli)-2-kinolyyli]oksi}heksanoaatti (keltainen öljy)
- Etyyli-6-{{[4-fenyyli-2-pyridyyli]oksi}heksanoaatti (öljy)

- Etyyli-6-[(4,6-difenyyli-2-pyrimidyyli)oksi]heksanoaatti
(keltainen kiinteä aine)
- Etyyli-6-[(5,6-difenyyli-2-pyridyyli)oksi]heksanoaatti
- 5 Metyyli-6-[(5,6-difenyyli-2-pyridyyli)oksi]-2,2-dimetyyli-
heksanoaatti (sp. = 85 - 87 °C)
- Etyyli-8-[(5,6-difenyyli-2-pyridyyli)oksi]oktanoaatti (öljy)
- Etyyli-6-[[5,6-bis-(4-metoksifenyyli)-2-pyridyyli]oksi]-
heksanoaatti (öljy)
- 10 Etyyli-8-[[5,6-bis-(4-metoksifenyyli)-2-pyridyyli]oksi]-
oktanoaatti (öljy)
- Etyyli-6-[(6-fenyyli-2-pyridyyli)oksi]heksanoaatti (öljy)
- Etyyli-7-[(6-fenyyli-2-pyridyyli)oksi]heksanoaatti (öljy)
- 15 Metyyli-6-[(6-fenyyli-2-pyridyyli)oksi]-2,2-dimetyylihek-
sanoaatti (öljy)
- Etyyli-8-[(6-fenyyli-2-pyridyyli)oksi]oktanoaatti (öljy)
- Etyyli-6-[4,5-bis-(4-kloorifenyyli)-2-pyrimidyylioksi]-
heksanoaatti (öljy)
- Etyyli-8-(4,5-difenyyli)-2-pyrimidyylioksi]oktanoaatti
20 (keltainen öljy)
- Etyyli-6-[4,5-bis-(4-metoksifenyyli)-2-pyrimidyylioksi]-
heksanoaatti (öljy)
- Etyyli-7-[(4,6-difenyyli-2-pyridyyli)oksi]heptanoaatti
(kellertävä öljy)
- 25 Etyyli-7-(4,5-difenyyli-2-pyrimidyylioksi)heptanoaatti
(öljy)
- Metyyli-6-(4,5-difenyyli-2-pyrimidyylioksi)heksanoaatti
(keltainen kiinteä aine)
- Etyyli-8-(7-metoksi-3-fenyyli-2-kinolyylioksi)oktanoaatti
30 (väritön öljy)

Esimerkki 5

- Metyyli-2,2-dimetyyli-7-[(4,6-difenyyli-2-pyridyy-
li)oksi]heptanoaatti
- 35 Suspensiota, joka oli saatu sekoittamalla 4,6-di-
fenyyli-2-pyridonia (4 g), metyyli-7-bromi-2-dimetyyli-

heptanoaattia (8,1 g) (valmistettu US-patenttijulkaisussa 4 714 762 kuvatulla menetelmällä) ja hopeakarbonaattia (2,2 g) dimetyyliformamidiin (150 ml), kuumennettiin 100 °C:ssa valolta suojattuna neljän päivän ajan. Reaktio-

5 seos väkevöitiin kuivaksi 40 °C:ssa alipaineessa. Ylimäärin metyyli-7-bromi-2,2-dimetyyliheptanoaattia tislattiin alipaineessa (pallojäähdyttimellä varustettu tisluslaite; 100 °C, 10 Pa). Saatu öljymäinen jäännös puhdistettiin kromatografisesti painetta apuna käyttäen silikageelissä

10 (30 - 60 mm) eluointiliuos: n-heksaani-etyyliasetatti, sekoitussuhde 9 : 1) (kellertävä öljy).

Noudattamalla esimerkin 5 mukaista menetelmää ja korvaamalla metyyli-7-bromi-2,2-dimetyyliheptanoaatti taulukon VIII mukaisilla yhdisteillä saatiin vastaava tuote.

15

Taulukko VIII

Etyyli-6-bromi-2-metyyliheksanoaatti
 Metyyli-6-bromi-2-etyyliheksanoaatti
 Etyyli-6-bromi-2-etyyli-2-metyyliheksanoaatti

20 Metyyli-8-bromi-2,2-dimetyylioktanoaatti
 Metyyli-8-bromi-2,2-dimetyylioktanoaatti
 Metyyli-6-bromi-2,2-dimetyyliheksanoaatti
 Etyyli-6-bromiheksanoaatti
 Metyyli-6-bromi-2,2-dimetyyliheksanoaatti

25 Metyyli-6-bromi-2-metyyliheksanoaatti
 Etyyli-8-bromioktanoaatti
 Etyyli-6-bromi-2-metyyliheksanoaatti
 Metyyli-6-bromi-2,2-dimetyyliheksanoaatti
 6-bromiheksanoaatti

30 Etyyli-6-bromi-2-metyyliheksanoaatti
 Metyyli-3-bromimetyylibentsoaatti
 Metyyli-4-bromimetyylibentsoaatti
 Metyyli-6-bromi-2,2-dimetyyliheksanoaatti

Noudattamalla esimerkin 5 mukaista menetelmää ja korvaamalla 4,6-difenyyli-2-pyridoni taulukon IX mukaisilla yhdisteillä saatiin vastaava tuote.

5 **Taulukko IX**

- 6-(4-trifluorimetyylifenylyli)-4-fenylyli-2-pyridoni
 4-(4-kloorifenylyli)-6-(4-metoksifenylyli)-2-pyridoni
 4-(2-fluorifenylyli)-6-fenylyli-2-pyridoni
 6-fenylyli-4-(4-trifluorimetyylifenylyli)-2-pyridoni
 10 4-(3-metoksifenylyli)-6-fenylyli-2-pyridoni
 4,6-di(4-metoksifenylyli)-2-pyridoni
 4-(4-fluorifenylyli)-6-fenylyli-2-pyridoni
 6-(2-fluorifenylyli)-4-fenylyli-2-pyridoni
 6-(3-metoksifenylyli)-4-fenylyli-2-pyridoni
 15 4-(3,4-dikloorifenylyli)-6-fenylyli-2-pyridoni
 4-(4-metyylifenylyli)-6-fenylyli-2-pyridoni
 4-(3-kloorifenylyli)-6-fenylyli-2-pyridoni
 6-(2-kloorifenylyli)-4-fenylyli-2-pyridoni
 4-(2-kloorifenylyli)-6-fenylyli-2-pyridoni
 20 4-(3-kloorifenylyli)-6-fenylyli-2-pyridoni
 4-(4-kloorifenylyli)-6-fenylyli-2-pyridoni
 6-(4-kloorifenylyli)-4-fenylyli-2-pyridoni
 4-(3-kloorifenylyli)-6-fenylyli-2-pyridoni
 6-(2-fluorifenylyli)-4-fenylyli-2-pyridoni
 25 6-(3-fluorifenylyli)-4-fenylyli-2-pyridoni
 4-(3-fluorifenylyli)-6-fenylyli-2-pyridoni
 4-(4-fluorifenylyli)-6-fenylyli-2-pyridoni
 4-(4-fluorifenylyli)-6-(2-fluorifenylyli)-2-pyridoni
 4-(3-metoksifenylyli)-6-fenylyli-2-pyridoni
 30 4-(4-metyylitiofenylyli)-6-fenylyli-2-pyridoni
 4-(3,4-metyleenidioksifenylyli)-6-fenylyli-2-pyridoni
 4-(3-metyylifenylyli)-6-fenylyli-2-pyridoni
 4-(4-metyylifenylyli)-6-fenylyli-2-pyridoni
 4-(4-dimetyyliaminofenylyli)-6-fenylyli-2-pyridoni
 35 4-(4-nitrofenylyli)-6-fenylyli-2-pyridoni

- 4-fenyyli-6-(2-tienyyli)-2-pyridoni
 4-fenyyli-6-(3-tienyyli)-2-pyridoni
 4-(3-tolyyli)-2-kinolinoni
 4-(4-nitrofenyyli)-6-fenyyli-2-pyridoni
 5 4-(3-nitrofenyyli)-6-fenyyli-2-pyridoni
 6-(2-kloorifenyyli)-4-(3,4-metyleenidioksifenyyli)-2-pyri-
 doni,
 4-fenyyli-3-metyyli-2-kinolinoni
 4-(4-kloorifenyyli)-2-pyridoni
 10 6-tert.-butyyli-4-fenyyli-2-pyridoni
 6-metyyli-4-fenyyli-2-pyridoni
 6-syklopropyyli-4-fenyyli-2-pyridoni
 6-syklopropyyli-4-fenyyli-2-pyridoni
 6-metyyli-4-fenyyli-2-kinolinoni
 15 4-(2-metoksifenyyli)-2-kinolinoni
 6-metoksi-4-fenyyli-2-kinolinoni
 6-fenyyli-4-(3,4-dimetoksifenyyli)-2-pyridoni

Noudattamalla esimerkin 5 mukaista menetelmää ja
 20 korvaamalla 4,6-difenyyli-2-pyridoni taulukosta VI tai
 taulukosta IX valitulla yhdisteellä ja korvaamalla metyy-
 li-7-bromi-2,2-dimetyyliheptanoaatti taulukosta V tai tau-
 lukosta VIII valitulla yhdisteellä saatiin vastaava tuote.
 Näin valmistettuja yhdisteitä edustavia yhdisteitä on lue-
 25 teltu taulukossa X.

Taulukko X

- Etyyli-2-metyyli-6-[(4,6-difenyyli-2-pyridyyli)oksi]heksa-
 noaatti (punertava öljy)
 30 Metyyli-2-etyyli-6-[(4,6-difenyyli-2-pyridyyli)oksi]heksa-
 noaatti (keltainen öljy)
 Etyyli-2-etyyli-2-metyyli-6-[(4,6-difenyyli-2-pyridyyli)-
 oksi]heksanoaatti (keltainen öljy)
 Metyyli-2,2-dimetyyli-8-[(4,6-difenyyli-2-pyridyyli)-
 35 oksi]oktanoaatti (keltainen öljy)

- Metyyli-2,2-dimetyyli-6-{{[4-(4-kloorifenyyli)-6-fenyyli-2-pyridyyli]oksi}heksanoaatti (kellertävä öljy)
- Metyyli-2,2-dimetyyli-6-{{[4-(4-metoksifenyyli)-6-fenyyli-2-pyridyyli]oksi}heksanoaatti (väritön öljy)
- 5 Etyyli-2-metyyli-6-{{[4-(4-metoksifenyyli)-6-fenyyli-2-pyridyyli]oksi}heksanoaatti (väritön öljy)
- Etyyli-6-{{[4-(2-fluorifenyyli)-6-fenyyli-2-pyridyyli]oksi}heksanoaatti (keltainen öljy)
- Etyyli-6-{{[6-fenyyli-4-(4-trifluorimetyylifenyyli)-2-pyridyyli]oksi}heksanoaatti (kellertävä öljy)
- 10 Etyyli-6-{{[4-(3-metoksifenyyli)-6-fenyyli-2-pyridyyli]oksi}heksanoaatti (väritön öljy)
- Metyyli-2,2-dimetyyli-6-{{[4-(3-metoksifenyyli)-6-fenyyli-2-pyridyyli]oksi}heksanoaatti (keltainen öljy)
- 15 Etyyli-6-{{[4-(4-fluorifenyyli)-6-fenyyli-2-pyridyyli]oksi}heksanoaatti (keltainen öljy)
- Metyyli-2,2-dimetyyli-6-{{[4-(4-fluorifenyyli)-6-fenyyli-2-pyridyyli]oksi}heksanoaatti (kellertävä öljy)
- Etyyli-6-{{[6-(2-fluorifenyyli)-4-fenyyli-2-pyridyyli]oksi}heksanoaatti (väritön öljy)
- 20 Etyyli-6-{{[4-(4-metyylifenyyli)-6-fenyyli-2-pyridyyli]oksi}heksanoaatti (kellertävä öljy)
- Etyyli-6-{{[4-(3-kloorifenyyli)-6-fenyyli-2-pyridyyli]oksi}heksanoaatti (kellertävä öljy)
- 25 Etyyli-6-{{[6-(2-kloorifenyyli)-4-fenyyli-2-pyridyyli]oksi}heksanoaatti (kellertävä öljy)
- Etyyli-6-{{[4-(2-kloorifenyyli)-6-fenyyli-2-pyridyyli]oksi}heksanoaatti (oranssinvärinen öljy)
- Etyyli-2-metyyli-6-{{[4-(3-kloorifenyyli)-6-fenyyli-2-pyridyyli]oksi}heksanoaatti (keltainen öljy)
- 30 Etyyli-2-metyyli-6-{{[4-(4-kloorifenyyli)-6-fenyyli-2-pyridyyli]oksi}heksanoaatti (keltainen öljy)
- Metyyli-6-{{[4-(4-kloorifenyyli)-6-fenyyli-2-pyridyyli]oksi}heksanoaatti (sp. = 97 - 98 °C)

- Etyyli-2-metyyli-6-{{6-(2-fluorifenyyli)-4-fenyyli-2-pyridyyli]oksi}heksanoaatti (keltainen öljy)
 Metyyli-2,2-dimetyyli-6-{{6-(2-fluorifenyyli)-4-fenyyli-2-pyridyyli]oksi}heksanoaatti (keltainen öljy)
- 5 Etyyli-6-{{6-(3-fluorifenyyli)-4-fenyyli-2-pyridyyli]oksi}heksanoaatti (väritön öljy)
 Etyyli-6-{{4-(3-fluorifenyyli)-6-fenyyli-2-pyridyyli]oksi}heksanoaatti (keltainen öljy)
 Etyyli-2-metyyli-6-{{4-(4-fluorifenyyli)-6-fenyyli-2-pyridyyli]oksi}heksanoaatti (keltainen öljy)
- 10 Etyyli-6-{{4-(4-fluorifenyyli)-6-(2-fluorifenyyli)-2-pyridyyli]oksi}heksanoaatti (keltainen öljy)
 Etyyli-2-metyyli-6-{{4-(3-metoksifenyyli)-6-fenyyli-2-pyridyyli]oksi}heksanoaatti (keltainen öljy)
- 15 Etyyli-6-{{4-(4-metyylitiofenyyli)-6-fenyyli-2-pyridyyli]oksi}heksanoaatti (sp. = 55 °C)
 Etyyli-6-{{4-(3,4-metyleenidioksifenyyli)-6-fenyyli-2-pyridyyli]oksi}heksanoaatti (valkea kiinteä aine)
 Etyyli-2-metyyli-6-{{4-(3,4-metyleenidioksifenyyli)-6-fenyyli-2-pyridyyli]oksi}heksanoaatti (kellertävä öljy)
- 20 Etyyli-6-{{4-(3-metyylifenyyli)-6-fenyyli-2-pyridyyli]oksi}heksanoaatti (kellertävä öljy)
 Etyyli-2-metyyli-6-{{4-(4-metyylifenyyli)-6-fenyyli-2-pyridyyli]oksi}heksanoaatti (kellertävä öljy)
- 25 Etyyli-6-{{4-(4-dimetyyliaminofenyyli)-6-fenyyli-2-pyridyyli]oksi}heksanoaatti (keltainen kiinteä aine)
 Etyyli-6-{{4-(4-nitrofenyyli)-6-fenyyli-2-pyridyyli]oksi}heksanoaatti (sp. = 75 - 76 °C)
 Etyyli-6-{{4-fenyyli-6-(2-tienyyli)-2-pyridyyli]oksi}heksanoaatti (keltainen öljy)
- 30 Metyyli-2,2-dimetyyli-6-{{4-fenyyli-6-(2-tienyyli)-2-pyridyyli]oksi}heksanoaatti (kellertävä öljy)
 Etyyli-6-{{4-fenyyli-6-(3-tienyyli)-2-pyridyyli]oksi}heksanoaatti (keltainen öljy)

- Metyyli-2,2-dimetyyli-6-{{[4-fenyyli-6-(3-tienyyli)-2-pyridyyli]oksi}heksanoaatti (kellertävä öljy)
 Etyyli-8-{{(4-fenyyli-2-kinolyyli)oksi}oktanoaatti
 Metyyli-2,2-dimetyyli-6-{{[4-(3-tolyyli)-2-kinolyyli]oksi}-
 5 heksanoaatti
 Metyyli-2,2-dimetyyli-6-{{[4-(4-dimetyyliaminofenyyli)-2-kinolyyli]oksi}heksanoaatti
 Etyyli-6-{{[4-(4-nitrofenyyli)-6-fenyyli-2-pyridyyli]oksi}-
 heksanoaatti
 10 Etyyli-6-{{[4-(4-aminofenyyli)-6-fenyyli-2-pyridyyli]oksi}-
 heksanoaatti
 Etyyli-2-metyyli-6-{{[4-(4-nitrofenyyli)-6-fenyyli-2-pyridyyli]oksi}heksanoaatti (keltainen öljy)
 Etyyli-2-metyyli-6-{{[4-(4-aminofenyyli)-6-fenyyli-2-pyridyyli]oksi}heksanoaatti (keltainen öljy)
 15 Metyyli-2,2-dimetyyli-6-{{[4-(4-nitrofenyyli)-6-fenyyli-2-pyridyyli]oksi}heksanoaatti. (sp. = 90 - 91 °C)
 Metyyli-2,2-dimetyyli-6-{{[4-(4-nitrofenyyli)-6-fenyyli-2-pyridyyli]oksi}heksanoaatti (sp. = 90 - 91 °C)
 20 Etyyli-6-{{[4-(3-nitrofenyyli)-6-fenyyli-2-pyridyyli]oksi}-
 heksanoaatti (keltainen öljy)
 Etyyli-6-{{[6-(2-kloorifenyyli)-4-(3,4-metyleenidioksifenyyli)-2-pyridyyli]oksi}-2-metyyliheksanoaatti (öljy)
 Etyyli-6-{{[6-(2-kloorifenyyli)-4-fenyyli-2-pyridyyli]oksi}-2-metyyliheksanoaatti (öljy)
 25 Metyyli-2,2-dimetyyli-6-{{[3-metyyli-4-fenyyli-2-kinolyyli]oksi}heksanoaatti (öljy)
 Metyyli-6-{{(4-fenyyli-2-pyridyyli)oksi}-2,2-dimetyyliheksanoaatti (öljy)
 30 Metyyli-6-{{[4-(4-kloorifenyyli)-2-pyridyyli]oksi}-2,2-dimetyyliheksanoaatti (öljy)
 Etyyli-6-{{(6-ter-butyyli-4-fenyyli-2-pyridyyli)oksi}heksanoaatti (öljy)
 Metyyli-6-{{(6-tert.-butyyli-4-fenyyli-2-pyridyyli)oksi}-
 35 2,2-dimetyyliheksanoaatti (öljy)

- Etyyli-6-[(6-metyyli-4-fenyyli-2-pyridyyli)oksi]heksanoaatti (öljy)
- Metyyli-6-[(6-metyyli-4-fenyyli-2-pyridyyli)oksi]-2,2-dimetyyliheksanoaatti (öljy)
- 5 Etyyli-6-[(6-syklopropyyli-4-fenyyli-2-pyridyyli)oksi]-heksanoaatti (öljy)
- Metyyli-6-[(6-syklopropyyli-4-fenyyli-2-pyridyyli)oksi]-2,2-dimetyyliheksanoaatti (öljy)
- Metyyli-6-[(6-metyyli-4-fenyyli-2-kinolyyli)oksi]-2,2-dimetyyliheksanoaatti (öljy)
- 10 Metyyli-6-{4-(2-metoksifenyyli)-2-kinolyyli}oksi}-2,2-dimetyyliheksanoaatti (öljy)
- Etyyli-6-[(6-metoksi-4-fenyyli-2-kinolyyli)oksi]heksanoaatti (öljy)
- 15 Etyyli-6-[[6-fenyyli-4-(3,4-dimetoksifenyyli)-2-pyridyyli]oksi]heksanoaatti (öljy)
- 4-[(4,6-difenyyli-2-pyridyyli)oksimetyyli]bentsoaatti (sp. = 115 °C)
- Metyyli-3-[(4,6-difenyyli-2-pyridyyli)oksimetyyli]bentsoaatti (öljy)
- 20 Metyyli-6-[(4,6-difenyyli-2-pyrimidyyli)oksi]-2,2-dimetyyliheksanoaatti (keltainen kiinteä aine)

Esimerkki 6

- 25 6-[(4,6-difenyyli-2-pyridyyli)oksi]heksanoiinihappo
- Liuokseen, joka sisälsi etyyli-6-[(4,6-difenyyli-2-pyridyyli)oksi]heksanoaattia (3,7 g) etanolissa (100 ml), lisättiin natriumhydroksidirakeita (0,6 g). Reaktioseosta palautusjäähdytettiin 1 tunnin ajan ja väkevöitiin sitten
- 30 kuivaksi alipaineessa. Saatu jäännös liuotettiin tislattuun veteen (150 ml). Vesipitoisen faasin pH säädettiin suunnilleen arvoon 5 lisäämällä siihen vesipitoista 2 N kloorivetyhappoliuosta. Se uutettiin sitten metyleenikloridilla (3 x 50 ml). Orgaaniset faasit yhdistettiin, pestiin tislatussa vedessä (3 x 50 ml), kuivattiin natrium-
- 35

5 sulfaatin päällä ja väkevöitiin kuivaksi 40 °C:ssa alipai-
neessa. Saatu kiinteä jäännös puhdistettiin kiteyttämällä
se uudelleen n-heksaani-etyyliasettaatti-seoksessa (sekoit-
tussuhde 10 : 1) (55 ml) (valkeita kiteitä; sp. = 87 -
88 °C).

10 Noudattamalla esimerkin 6 mukaista menetelmää ja
korvaamalla 6-[(4,6-difenyyli-2-pyridyyli)oksi]heksanoaat-
ti taulukosta VII tai taulukosta X valitulla yhdisteellä
valmistettiin vastaava tuote. Edustavia yhdisteitä näin
valmistetuista yhdisteistä on lueteltu taulukossa XI.

Taulukko XI

- 2,2-dimetyyli-6-[(4,6-difenyyli-2-pyridyyli)oksi]heksa-
noinihappo (sp. = 109 - 111 °C)
- 15 7-[(4,6-difenyyli-2-pyridyyli)oksi]heptanoiinihappo val-
keita kiteitä; sp. = 104 - 106 °C)
- 5-[(4,6-difenyyli-2-pyridyyli)oksi]pentanoiinihappo (sp. =
160 - 163 °C)
- 20 4-[(4,6-difenyyli-2-pyridyyli)oksi]butanoiinihappo (sp. =
125 - 128 °C)
- 2,2-dimetyyli-7-[(4,6-difenyyli-2-pyridyyli)oksi]hepta-
noinihappo (sp. = 98 - 99 °C)
- 2-metyyli-6-[(4,6-difenyyli-2-pyridyyli)oksi]heksanoiini-
happo (sp. = 87 - 88 °C)
- 25 2-etyyli-6-[(4,6-difenyyli-2-pyridyyli)oksi]heksanoiini-
happo (sp. = 115 °C)
- 2-etyyli-2-metyyli-6-[(4,6-difenyyli-2-pyridyyli)oksi]-
heksanoiinihappo (sp. = 119 - 120 °C)
- 30 2,2-dimetyyli-8-[(4,6-difenyyli-2-pyridyyli)oksi]okta-
noinihappo (sp. = 80 °C)
- 6-[[4-(4-kloorifenyli)-6-fenyli-2-pyridyyli]oksi]-
heksanoiinihappo (sp. = 108 - 110 °C)
- 2,2-dimetyyli-6-[[4-(4-kloorifenyli)-6-fenyli-2-pyri-
dyyli]oksi]heksanoiinihappo (sp. = 101 - 103 °C)

- 6-{{6-(4-kloorifenyyli)-4-fenyyli-2-pyridyyli}oksi}-
heksanoiinihappo (sp. = 103 - 105 °C)
- 6-{{4-(4-metoksifenyyli)-6-fenyyli-2-pyridyyli}oksi}-
heksanoiinihappo (sp. = 74 - 76 °C)
- 5 2,2-dimetyyli-6-{{4-(4-metoksifenyyli)-6-fenyyli-2-pyri-
dyyli}oksi}heksanoiinihappo (sp. = 108,5 °C)
- 2-metyyli-6-{{4-(4-metoksifenyyli)-6-fenyyli-2-pyri-
dyyli}oksi}heksanoiinihappo (sp. = 86 °C)
- 6-{{6-(4-metoksifenyyli)-4-fenyyli-2-pyridyyli}oksi}-
10 heksanoiinihappo (sp. = 88 - 90 °C)
- 6-{{6-(4-trifluorimetyylifenyyli)-4-fenyyli-2-pyri-
dyyli}oksi}heksanoiinihappo (sp. = 113 - 114 °C)
- 6-{{4,6-di(4-kloorifenyyli)-2-pyridyyli}oksi}heksanoiini-
happo (sp. = 84 - 86 °C)
- 15 6-{{6-(4-metyylifenyyli)-4-fenyyli-2-pyridyyli}oksi}heksa-
noiinihappo (sp. = 76 - 78 °C)
- 6-{{6-(4-kloorifenyyli)-4-(4-metoksifenyyli)-2-pyridyyli}-
oksi}heksanoiinihappo (sp. = 110 - 112 °C)
- 6-{{4-(4-kloorifenyyli)-6-(4-metoksifenyyli)-2-pyridyyli]-
20 oksi}heksanoiinihappo (sp. = 129 - 130 °C)
- 6-{{4-(2-fluorifenyyli)-6-fenyyli-2-pyridyyli}oksi}-
heksanoiinihappo (sp. = 100 - 101 °C)
- 6-{{6-fenyyli-4-(4-trifluorimetyylifenyyli)-2-pyridyyli]-
oksi}heksanoiinihappo (sp. = 90 - 91 °C)
- 25 6-{{4-(3-metoksifenyyli)-6-fenyyli-2-pyridyyli}oksi}heksa-
noiinihappo (sp. = 115 - 116 °C)
- 2,2-dimetyyli-6-{{4-(3-metoksifenyyli)-6-fenyyli-2-pyri-
dyyli}oksi}heksanoiinihappo (sp. = 89 °C)
- 6-{{4,6-di(4-metoksifenyyli)-2-pyridyyli}oksi}heksanoiini-
30 happo (sp. = 118 °C)
- 6-{{4-(4-fluorifenyyli)-6-fenyyli-2-pyridyyli}oksi}heksa-
noiinihappo (sp. = 95 - 96 °C)
- 2,2-dimetyyli-6-{{4-(4-fluorifenyyli)-6-fenyyli-2-pyri-
dyyli}oksi}heksanoiinihappo (sp. = 119 - 121 °C)

- 6-{{6-(4-fluorifenyyli)-4-fenyyli-2-pyridyyli]oksi}heksanoiinihappo (sp. = 94 - 95 °C)
- 6-{{6-(2-fluorifenyyli)-4-fenyyli-2-pyridyyli]oksi}heksanoiinihappo (sp. = 86 - 87 °C)
- 5 6-{{6-(3-metoksifenyyli)-4-fenyyli-2-pyridyyli]oksi}-heksanoiinihappo (sp. = 91 °C)
- 6-{{4-(3,4-dikloorifenyyli)-6-fenyyli-2-pyridyyli]oksi}-heksanoiinihappo (sp. = 101 °C)
- 6-{{4-(4-metyylifenyyli)-6-fenyyli-2-pyridyyli]oksi}-heksanoiinihappo (sp. = 101 - 102 °C)
- 10 6-{{4-(3-kloorifenyyli)-6-fenyyli-2-pyridyyli]oksi}-heksanoiinihappo (sp. = 61 - 63 °C)
- Natrium-6-{{6-(2-kloorifenyyli)-4-fenyyli-2-pyridyyli]oksi}heksanoaatti (sp. = 255 °C haj.).
- 15 6-{{4-(2-kloorifenyyli)-6-fenyyli-2-pyridyyli]oksi}-heksanoiinihappo (sp. = 73 °C, haj.)
- 2-metyyli-6-{{4-(3-kloorifenyyli)-6-fenyyli-2-pyridyyli]oksi}heksanoiinihappo (sp. = 55 - 57 °C)
- 2-metyyli-6-{{4-(4-kloorifenyyli)-6-fenyyli-2-pyridyyli]oksi}heksanoiinihappo (sp. = 97 - 98 °C)
- 20 2,2-dimetyyli-6-{{4-(3-kloorifenyyli)-6-fenyyli-2-pyridyyli]oksi}heksanoiinihappo (sp. = 118 °C)
- 2-metyyli-6-{{6-(2-fluorifenyyli)-4-fenyyli-2-pyridyyli]oksi}heksanoiinihappo (sp. = 87 °C)
- 25 2,2-dimetyyli-6-{{6-(2-fluorifenyyli)-4-fenyyli-2-pyridyyli]oksi}heksanoiinihappo (sp. = 133 °C)
- 6-{{6-(3-fluorifenyyli)-4-fenyyli-2-pyridyyli]oksi}heksanoiinihappo (sp. = 93 °C)
- 6-{{4-(3-fluorifenyyli)-6-fenyyli-2-pyridyyli]oksi}heksanoiinihappo (sp. = 101 °C)
- 30 2-metyyli-6-{{4-(4-fluorifenyyli)-6-fenyyli-2-pyridyyli]oksi}heksanoiinihappo (sp. = 101 °C)
- 6-{{4-(4-fluorifenyyli)-6-(2-fluorifenyyli)-2-pyridyyli]oksi}heksanoiinihappo (sp. = 86 °C)

- 2-metyyli-6-{{[4-(3-metoksifenyyli)-6-fenyyli-2-pyridyyli]-oksi}heksanoiinihappo (sp. = 103 °C)
- 6-{{[4-(4-metyylitiofenyyli)-6-fenyyli-2-pyridyyli]oksi}-heksanoiinihappo (sp. = 104,5 °C)
- 5 6-{{[4-(3,4-metyleenidioksifenyyli)-6-fenyyli-2-pyridyyli]-oksi}heksanoiinihappo (sp. = 124 - 126 °C)
- 2-metyyli-6-{{[4-(3,4-metyleenidioksifenyyli)-6-fenyyli-2-pyridyyli]oksi}heksanoiinihappo (sp. = 123 - 125 °C)
- 10 6-{{[4-(3-metyylifenyyli)-6-fenyyli-2-pyridyyli]oksi}-heksanoiinihappo (sp. = 67 °C)
- 2,2-dimetyyli-6-{{[4-(3,4-metyleenidioksifenyyli)-6-fenyyli-2-pyridyyli]oksi}heksanoiinihappo (sp. = 166 - 167 °C)
- 2-metyyli-6-{{[4-(4-metyylifenyyli)-6-fenyyli-2-pyridyyli]-oksi}heksanoiinihappo (sp. = 83 - 85 °C)
- 15 6-{{[4-(4-dimetyyliaminofenyyli)-6-fenyyli-2-pyridyyli]-oksi}heksanoiinihappo (sp. = 159 °C)
- 6-{{[4-(4-nitrofenyyli)-6-fenyyli-2-pyridyyli]oksi}heksanoiinihappo (sp. = 118 - 119 °C)
- 6-{{[4-fenyyli-6-(2-tienyyli)-2-pyridyyli]oksi}heksanoiinihappo (sp. = 71 - 73 °C)
- 20 2,2-dimetyyli-6-{{[4-fenyyli-6-(2-tienyyli)-2-pyridyyli]-oksi}heksanoiinihappo (sp. = 121 - 122 °C)
- 6-{{[4-fenyyli-6-(3-tienyyli)-2-pyridyyli]oksi}heksanoiinihappo (sp. = 109 - 110 °C)
- 25 2,2-dimetyyli-6-{{[4-fenyyli-6-(3-tienyyli)-2-pyridyyli]-oksi}heksanoiinihappo (sp. = 104 - 106 °C)
- 6-{{[4-fenyyli-2-kinolyyli]oksi}heksanoiinihappo (sp. = 80 - 81 °C)
- 2-metyyli-6-{{[4-fenyyli-2-kinolyyli]oksi}heksanoiinihappo (sp. = 81 °C)
- 30 2,2-dimetyyli-6-{{[4-fenyyli-2-kinolyyli]oksi}heksanoiinihappo (sp. 118 - 120 °C)
- 2-etyyli-2-metyyli-6-{{[4-fenyyli-2-kinolyyli]oksi}heksanoiinihappo (väritön öljy; I.R. (KBr): 1697 cm⁻¹)

- 7-[(4-fenyyli-2-kinolyyli)oksi]heptanoiinihappo (sp. = 62 - 65 °C)
- 8-[(4-fenyyli-2-kinolyyli)oksi]oktanoiinihappo (sp. = 68 °C)
- 5 6-[[4-(4-kloorifenyyli)-2-kinolyyli]oksi]heksanoiinihappo (sp. = 75 - 77 °C)
- 2-metyyli-6-[[4-(4-kloorifenyyli)-2-kinolyyli]oksi]heksanoiinihappo (sp. = 103 - 104 °C)
- 2-etyyli-6-[[4-(4-kloorifenyyli)-2-kinolyyli]oksi]heksanoiinihappo (sp. = 122 - 123 °C)
- 10 2,2-dimetyyli-6-[[4-(4-kloorifenyyli)-2-kinolyyli]oksi]-heksanoiinihappo (sp. = 110 - 111 °C)
- 2,2-dimetyyli-6-[[4-(3-kloorifenyyli)-2-kinolyyli]oksi]-heksanoiinihappo (sp. = 115 °C)
- 15 2,2-dimetyyli-6-[[4-(2-fluorifenyyli)-2-kinolyyli]oksi]-heksanoiinihappo (sp. = 91 °C)
- 2,2-dimetyyli-6-[[4-(4-fluorifenyyli)-2-kinolyyli]oksi]-heksanoiinihappo (sp. = 78 - 79 °C)
- 2,2-dimetyyli-6-[[4-(3,4-dikloorifenyyli)-2-kinolyyli]-oksi]heksanoiinihappo (sp. = 163 - 164 °C)
- 20 2,2-dimetyyli-6-[(6-kloori-4-fenyyli-2-kinolyyli)oksi]-heksanoiinihappo (sp. = 141 °C)
- 2,2-dimetyyli-6-[(7-kloori-4-fenyyli-2-kinolyyli)oksi]-heksanoiinihappo (sp. = 102 °C)
- 25 2,2-dimetyyli-6-[[4-(4-nitrofenyyli)-2-kinolyyli]oksi]-heksanoiinihappo (sp. = 85 - 92 °C)
- 2,2-dimetyyli-6-[[4-(3-metoksifenyyli)-2-kinolyyli]oksi]-heksanoiinihappo [kellertävä öljy; I.R. (KBr) 1 699 cm^{-1}]
- 2,2-dimetyyli-6-[[4-(4-metoksifenyyli)-2-kinolyyli]oksi]-heksanoiinihappo (sp. = 108 - 109 °C)
- 30 2-metyyli-6-[[4-(4-metoksifenyyli)-2-kinolyyli]oksi]heksanoiinihappo (sp. = 80 - 81 °C)
- 2,2-dimetyyli-6-[[4-(3-tolyyli)-2-kinolyyli]oksi]heksanoiinihappo (sp. = 78 - 79 °C)

- 2,2-dimetyyli-6-{{[4-(4-tolyyli)-2-kinolyyli]oksi}heksanoiinihappo (sp. = 93 - 94 °C)
- 2,2-dimetyyli-6-{{(7-metyyli-4-fenyli-2-kinolyyli)oksi}-heksanoiinihappo (väritön öljy)
- 5 2,2-dimetyyli-6-{{[4-(4-trifluorimetyylifenyyli)-2-kinolyyli]oksi}heksanoiinihappo (sp. = 128 - 129 °C)
- 2,2-dimetyyli-6-{{[4-(4-dimetyyliaminofenyli)-2-kinolyyli]oksi}heksanoiinihappo (sp. = 121 - 122 °C)
- 2,2-dimetyyli-6-{{[4-(2-tienyyli)-2-kinolyyli]oksi}heksanoiinihappo (sp. = 132 - 134 °C)
- 10 2-metyyli-6-{{[4-(4-aminofenyli)-6-fenyli-2-pyridyyli]oksi}heksanoiinihappo (sp. = 134 - 136 °C)
- 6-{{[4-(4-aminofenyli)-6-fenyli-2-pyridyyli]oksi}heksanoiinihappo (sp. = 131 - 133 °C)
- 15 2,2-dimetyyli-6-{{[4-(4-aminofenyli)-6-fenyli-2-pyridyyli]oksi}heksanoiinihappo (sp. = 123 - 125 °C)
- 6-{{[4-(4-metyyliaminofenyli)-6-fenyli-2-pyridyyli]oksi}-heksanoiinihappo (sp. = 115 - 117 °C)
- 6-{{[4-(4-isopropyliaminofenyli)-6-fenyli-2-pyridyyli]oksi}heksanoiinihappo (sp. = 101 °C)
- 20 6-{{[4-(4-metyyliaminofenyli)-6-fenyli-2-pyridyyli]oksi}-2,2-dimetyyliheksanoiinihappo (sp. = 144 °C)
- 6-{{[6-(2-kloorifenyyli)-4-(3,4-metyleenidioksifenyyli)-2-pyridyyli]oksi}-2-metyyliheksanoiinihappo (sp. = 109 °C)
- 25 6-{{[6-(2-kloorifenyyli)-4-fenyli-2-pyridyyli]oksi}-2-metyyliheksanoiinihappo (sp. = 89 °C)
- 2,2-dimetyyli-6-{{(3-metyyli-4-fenyli-2-kinolyyli)oksi}-heksanoiinihappo (sp. = 148 - 149 °C)
- 2,2-dimetyyli-6-{{(4-fenyli-2-kinolyyli)amino}heksanoiinihappo (sp. = 176 - 177 °C)
- 30 2,2-dimetyyli-6-{{(4-fenyli-2-kinolyli)tio}heksanoiinihappo (sp. = 99 - 100 °C)
- 6-{{(4-fenyli-2-pyridyyli)oksi}heksanoiinihappo (sp. = 54 - 56 °C)

- 6-[(4-fenylyli-2-pyridyyli)oksi]-2,2-dimetyyliheksanoiinihappo (sp. = 121,5 °C)
- 6-[[4-(4-kloorifenylyli)-2-pyridyyli]oksi]-2,2-dimetyyliheksanoiinihappo (sp. = 88 - 90 °C)
- 5 6-[(6-tert.-butyyli-4-fenylyli-2-pyridyyli)oksi]heksanoiinihappo (sp. = 71 - 73 °C)
- 6-[(6-tert.-butyyli-4-fenylyli-2-pyridyyli)oksi]-2,2-dimetyyliheksanoiinihappo (sp. = 82 - 84 °C)
- 10 6-[(6-metyyli-4-fenylyli-2-pyridyyli)oksi]heksanoiinihappo (sp. = 67 - 69 °C)
- 6-[(6-metyyli-4-fenylyli-2-pyridyyli)oksi]-2,2-dimetyyliheksanoiinihappo (sp. = 114 - 116 °C)
- 6-[(6-syklopropyyli-4-fenylyli-2-pyridyyli)oksi]heksanoiinihappo (sp. = 86 - 88 °C)
- 15 6-[(6-syklopropyyli-4-fenylyli-2-pyridyyli)oksi]-2,2-dimetyyliheksanoiinihappo (sp. = 90 °C)
- 6-[(6-metyyli-4-fenylyli-2-kinolyyli)oksi]-2,2-dimetyyliheksanoiinihappo (sp. =)
- 20 6-[[4-(2-metoksifenylyli)-2-kinolyyli]oksi]-2,2-dimetyyliheksanoiinihappo (sp. = 152 °C)
- 6-[(6-metoksi-4-fenylyli-2-kinolyyli)oksi]heksanoiinihappo (sp. = 108 - 110 °C)
- 6-[[6-fenylyli-4-(3,4-dimetoksifenylyli)-2-pyridyyli]oksi]heksanoiinihappo (sp. = 103 °C)
- 25 6-[[6-fenylyli-4-(4-karboksifenylyli)-2-pyridyyli]oksi]heksanoiinihappo (sp. = 166 - 168 °C)
- 6-[[6-fenylyli-4-(3,5-dimetoksifenylyli)-2-pyridyyli]oksi]heksanoiinihappo (sp. = 99 °C)
- 30 4-[(4,6-difenylyli-2-pyridyyli)oksimetyyli]bentsoehappo (sp. = 203 °C)
- 3-[(4,6-difenylyli-2-pyridyyli)oksimetyyli]bentsoehappo (sp. = 174 °C)
- N-[4-(4,6-difenylyli-2-pyridyylioksi)butanoyyliglysiini (sp. = 182 °C)

- 6-[(4,6-difenylyli-2-pyrimidylyli)oksi]heksanoiinihappo
(sp. = 104 - 105 °C)
- 6-[(4,6-difenylyli-2-pyrimidylyli)oksi]-2,2-dimetyyli-
heksanoiinihappo (sp. = 127 - 129 °C)
- 5 6-[(5,6-difenylyli-2-pyridylyli)oksi]heksanoiinihappo (sp. =
141 - 142 °C)
- 6-[(5,6-difenylyli-2-pyridylyli)oksi]-2,2-dimetyyliheksa-
noiinihappo (sp. = 116 - 117 °C)
- Natrium-8-[(5,6-difenylyli-2-pyridylyli)oksi]oktanoaatti
10 (IR: 1562 cm⁻¹)
- 6-[[5,6-bis-(4-metoksifenylyli)-2-pyridylyli]oksi]heksanoi-
nihappo (sp. = 98 °C)
- 8-[[5,6-bis-(4-metoksifenylyli)-2-pyridylyli]oksi]oktano-
iinihappo (sp. = 107 °C)
- 15 6-[(6-fenylyli-2-pyridylyli)oksi]heksanoiinihappo (sp. =
63 °C)
- 7-[(6-fenylyli-2-pyridylyli)oksi]heptanoiinihappo (sp. =
55 °C)
- 6-[(6-fenylyli-2-pyridylyli)oksi]-2,2-dimetyyliheksanoiini-
20 happo (sp. = 74 - 75 °C)
- Natrium-8-[(6-fenylyli-2-pyridylyli)oksi]oktanoaatti (IR:
1 563 cm⁻¹)
- 6-[4,5-bis-(4-kloorifenylyli)-2-pyrimidylylioksi]heksanoi-
nihappo (sp. = 153 °C)
- 25 2,2-dimetyyli-8-(4,5-difenylyli-2-pyrimidylylitio)oktanoi-
nihappo (sp. = 109 °C)
- 9-(4,5-difenylyli-2-pyrimidylylitio)nonanoiinihappo (sp. =
90 - 92 °C)
- 8-(4,5-difenylyli-2-pyrimidylylioksi)oktanoiinihappo (sp. =
30 106 °C)
- 6-[4,5-bis-(4-metoksifenylyli)-2-pyrimidylylioksi]heksanoi-
nihappo (sp. = 142 - 143 °C)
- 7-(4,5-difenylyli-2-pyrimidylylioksi)heptanoiinihappo (sp. =
178 - 80 °C)

6-(4,5-difenyyli-2-pyrimidylioksi)heksanoiinihappo (sp. = 141 - 142 °C)

6-(4,5-difenyyli-2-pyrimidyylitio)heksanoiinihappo (sp. = 103 - 105 °C)

5 Natrium-8-(4,5-difenyyli-2-pyrimidyylitio)oktanoaatti (IR: 1562. cm^{-1})

Natrium-8-(7-metoksi-3-fenyyli-2-kinolyylitio)oktanoaatti (IR: 1 562 cm^{-1})

10 Natrium-8-(7-metoksi-3-fenyyli-2-kinolyylioksi)oktanoaatti (IR: 1 564 cm^{-1})

Natrium-8-(4-fenyyli-2-kinatsolyylitio)oktanoaatti (IR: 1 563 cm^{-1})

Natrium-8-[(4-fenyyli-2-kinolyyli)tio]oktanoaatti (IR: 1 563 cm^{-1})

15

Esimerkki 7

6-[(4,6-difenyyli-2-pyridyyli)oksi]heksanonitriili

Valmistuksessa noudatettiin esimerkin 4 mukaista menetelmää, mutta siinä käytettiin 4,6-difenyyli-2-pyridonia (6,18 g) ja 6-bromiheksanonitriiliä (6,60 g) 6-bromiheksanoaatin, hopeakarbonaatin (6,89 g) ja tolueenin (300 ml) tilalla ja reaktioseosta palautusjäähdytettiin 72 tunnin ajan. Muodostunut materiaali puhdistettiin kromatografisesti painetta apuna käyttäen silikageelissä (30 - 60 mm; eluointiliuos: n-heksaani-etyyliasetatti, sekoitussuhde 9,5 : 0,5) ja tästä saatiin 6-[(4,6-difenyyli-2-pyridyyli)oksi]heksanonitriiliä valkeana kiinteänä aineena, jota käytettiin sellaisenaan jatkoreaktioissa.

30 Käyttämällä esimerkin 7 mukaista menetelmää ja korvaamalla 4,6-difenyyli-2-pyridoni taulukosta VI tai taulukosta II valitulla yhdisteellä valmistettiin vastaava yhdiste.

35 Vastaavalla tavalla esimerkin 7 mukaisesti menetellen ja noudattaen esimerkin 4 mukaista menetelmää käyttäen etyyliesterin tilalla 6-bromiheksanonitriiliä tai 6-bromi-

2,2-dimetyyliheksanonitriiliä ja antaen näiden reagoida taulukosta VI valittujen yhdisteiden kanssa valmistettiin vastaavat yhdisteet. Edustavia yhdisteitä näin valmistetuista yhdisteistä on kuvattu taulukossa XIA.

5

Taulukko XIA

2,2-dimetyyli-6-[(4,6-difenyylim-2-pyridiylim)oksi]heksanonitriili (sp. = 71 °C)

10 6-[(4-fenyylim-2-kinolyylim)oksi]heksanonitriili(kellertävä öljy)

2,2-dimetyyli-6-[(4-fenyylim-2-kinolyylim)oksi]heksanonitriili (sp. = 35 °C)

2,2-dimetyyli-6-[[4-(4-kloorifenyylim)2-kinolyylim]oksi]heksanonitriili (sp. = 29 °C)

15 6-[[4-(4-kloorifenyylim)2-kinolyylim]oksi]heksanonitriili (sp. = 32 °C)

6-[[6-fenyylim-4-(3,4-metyleenidioksidifenyylim)2-pyridiylim]oksi]heksanonitriili (sp. = 108 °C)

20 6-[[6-fenyylim-4-(3,4-metyleenidioksidifenyylim)2-pyridiylim]oksi]-2,2-dimetyyliheksanonitriili (sp. = 108 °C)

Esimerkki 8

6-[(4,6-difenyylim-2-pyridiylim)oksi]heksaaniamidi

25 Kuivaa suolahappoa kuplitettiin 4 tunnin ajan liuokseen, jossa oli 6-[(4,6-difenyylim-2-pyridiylim)oksi]heksanonitriiliä (2,5 g) muurahaishapossa (98 - 100 %), (1,1 ml). Reaktioseos otettiin sitten talteen in etyylimasettaattiin (100 ml). Orgaaninen faasi pestiin 1 N natriumhydroksidilla, kuivattiin natriumsulfaatin päällä ja väkevöitiin kuivaksi 40 °C:ssa alipaineessa. Saatu kiinteä jäänös puhdistettiin kiteyttämällä se uudelleen toluenissa ja tästä saatiin 6-[(4,6-difenyylim-2-pyridiylim)oksi]heksaaniamidia valkeina kiteinä. (sp. = 118 - 120 °C).

30

Noudattamalla esimerkin 8 mukaista menetelmää ja korvaamalla 6-[(4,6-difenyyli-2-pyridyyli)oksi]heksanonitriili esimerkin 7 mukaisesti valmistetulla yhdisteellä, kuten taulukossa XIA kuvatulla yhdisteellä, valmistettiin

5

vastaava tuote.

Esimerkki 9

5-[[5-(4,6-difenyyli-2-pyridyyli)oksi]pentyyli]-[1H]-tetratsoli

Liuokseen, joka sisälsi 6-[(4,6-difenyyli-2-pyridyyli)oksi]heksanonitriiliä (5 g) dimetyyliformamidissa (50 ml) lisättiin natriumnitridiä (3,8 g) ja ammoniumkloridia (3,1 g). Reaktioseosta kuumennettiin 120 °C:ssa 96 tuntia ja se otettiin sitten talteen tislattuun veteen (100 °C). Etyyliasetaatilla (100 ml) suoritettun uuton jälkeen orgaaninen faasi pestiin tislattulla vedellä (2 x 50 ml), kuivattiin natriumsulfaatin päällä ja väkevöitiin kuivaksi 40 °C:ssa alipaineessa. Näin saatu jäännös puhdistettiin kromatografisesti painetta apuna käyttäen silikageelissä (30 - 60 mm; n-heksaani-etyyliasetaatilla 1-1) ja kiteyttämällä se sitten uudelleen tolueenissa ja tästä saatiin 5-[[5-(4,6-difenyyli-2-pyridyyli)oksi]pentyyli]-[1H]-tetratsolia valkeina kiteinä (sp. = 144 - 145 °C).

10

15

20

25

Noudattamalla esimerkin 9 mukaista menetelmää ja käyttäen 6-[(4,6-difenyyli-2-pyridyyli)oksi]heksanonitriilin tilalla esimerkin 7 mukaisesti valmistettua yhdistettä valmistettiin edustavia taulukon XII mukaisia yhdisteitä.

Taulukko XII

30

5-{1,1-dimetyyli-5-[(4,6-difenyyli-2-pyridyyli)oksi]pentyyli}-[1H]-tetratsoli (sp. = 160 - 162 °C)

5-{5-[(4-fenyyli-2-kinolyyli)oksi]pentyyli}-[1H]-tetratsoli (sp. = 134 °C)

35

5-{1,1-dimetyyli-5-[(4-fenyyli-2-kinolyyli)oksi]pentyyli}-[1H]-tetratsoli (sp. = 170 - 172 °C)

5-{1,1-dimetyyli-5-{{4-(4-kloorifenyyli)-2-kinolyyli}-oksi}pentyyli}-[1H]-tetratsoli (sp. = 165 - 167 °C)

5-{5-{{4-(4-kloorifenyyli)-2-kinolyyli}oksi}pentyyli}-[1H]-tetratsoli (sp. = 92 - 94 °C)

5 **Esimerkki 10**

5-{5-{{6-fenyyli-4-(3,4-metyleenidioksifenyyli)-2-pyridyyli}oksi}pentyyli}-1H-tetratsoli

Käyttäen menetelmää, joka muistutti esimerkissä 9 kuvattua menetelmää ja jossa lähtömateriaaleina käytettiin
 10 2,4 g 6-{{6-fenyyli-4-(3,4-metyleenidioksifenyyli)-2-pyridyyli}oksi}heksanonitriiliä, 1,65 g natriumatsidia, 1,3 g trietyyliamiinihydrokloridia (ammoniumkloridin tilalla) ja 90 ml N-metyylipyrrolidonia (dimetyyliformamidin tilalla) (70 h; 150 °C), suorittamalla salamakromatografinen
 15 puhdistus silikageelissä (30 - 60 mm; eluointiliuos oli etyyliasettaatti) ja uudelleenkiteytys 18 ml:sta asetoniitriiliä saatiin 5-{5-{{6-fenyyli-4-(3,4-metyleenidioksifenyyli)-2-pyridyyli}oksi}pentyyli}-1H-tetratsolia (sp. = 150 °C).

20 Noudattamalla esimerkin 10 mukaista menetelmää mutta käyttäen 5-{6-{{6-fenyyli-4-(3,4-metyleenidioksifenyyli)-2-pyridyyli}oksi}-2-metyyli-2-heksanonitriiliä saatiin valmistettua 5-{6-{{6-fenyyli-4-(3,4-metyleenidioksifenyyli)-2-pyridyyli}-oksi}-2-metyyli-2-heksyyli}-1H-tetratsolia (sp. = 198 °C).

25 **Esimerkki 11**

3-{{4,6-difenyyli-2-pyridyyli}oksi}-1-propanoli

Tuotteen valmistuksessa noudatettiin esimerkin
 4 mukaista menetelmää, mutta tässä käytettiin 4,6-difenyyli-2-pyridonia (15 g), juuri tislattua 3-bromi-1-propanolia (16,5 ml), hopeakarbonaattia (8,4 g) ja tolueenia (600 ml). Reaktioseosta palautusjäähdytettiin 144 tunnin ajan. Tuote puhdistettiin kromatografisesti painetta apuna käyttäen silikageelissä (30 - 60 mm; eluointiliuos: n-hek-

saani-etyyliasettaatti, sekoitussuhde 7 : 3) (valkea kiinteä aine; sp. = 94 °C).

Esimerkki 12

Natrium-2-{3-[(4,6-difenylyli-2-pyridyyli)oksi]propyylioksi}asettaatti

5
 10
 15
 20
 25
 30

Tert.-butanolissa (60 ml) olevaan kaliumtert.-butylaatin (5,52 g) liuokseen, joka oli kuumennettu 100 °C:seen, lisättiin homogeenisen kiinteän aineen muodossa olevaa seosta, joka sisälsi 3-[(4,6-difenylyli-2-pyridyyli)oksi]-1-propanolia (5 g) ja kalium-2-bromiasetaattia (4,35 g). Lisäys suoritettiin 1 tunnin aikana. Reaktioseosta kuumennettiin tämän jälkeen 48 tuntia 100 °C:ssa ja se kaadettiin sitten jääveteen (100 g). Vesipitoisen faasin pH säädettiin arvoon 5 lisäämällä tähän 1 N kloorivetyhappoa. Vesipitoinen faasi tehtiin ensin kylläiseksi natriumkloridin suhteen ja seos uutettiin sitten dikloorimetaanilla (3 x 50 ml). Yhdistetyt orgaaniset faasit kuivattiin natriumsulfaatin päällä ja väkevöitiin kuivaksi 40 °C:ssa alipaineessa. Saatu öljymäinen jäännös puhdistettiin kromatografisesti painetta apuna käyttäen silikaageelissä (30 - 60 mm; eluointiliuos: ensin n-heksaani-dietyylieetteri, sekoitussuhteessa 65 : 35, tämän jälkeen sekoitussuhteessa 40 : 60 ja sitten dietyylieetteri-metanoli; sekoitussuhteessa 9 : 1). Saatu valkea kiinteä aine otettiin talteen asetoniin (5 ml), käsiteltiin natriumhydroksidirakeilla (0,19 g) ja tislattulla vedellä (1 ml). Seosta sekoitettiin 60 tunnin ajan huoneenlämmössä. Saatu saostuma suodatettiin, pestiin etyylieetterillä ja kuivattiin 40 °C:ssa alipaineessa. (valkea kiinteä aine; sp. = 285 - 288 °C).

Esimerkki 13

Etyyli-6-{[4-(4-aminofenylyli)-6-fenylyli-2-pyridyyli]oksi}heksanoaatti

35

Keltaista suspensiota, joka saatiin sekoittamalla etyyli-6-{[4-(4-nitrofenyyli)-6-fenylyli-2-pyridyyli]oksi}-

heksanoaattia (5,3 g) ja tinakloridia (11,6 g) etanolissa (100 ml), kuumennettiin 70 °C:ssa 2 tuntia ja 30 minuuttia inertissä atmosfäärissä. Näin saatu kirkas ruskea liuos väkevöitiin kuivaksi alipaineessa. Saatu jäännös otettiin 5 talteen tislattuun veteen (100 ml). Tämän vesipitoisen faasin pH säädettiin arvoon 6 lisäämällä siihen natriumve-
 tykarbonaattia. Liuos uutettiin sitten etyyliasetaatilla (3 x 200 ml). Orgaaniset faasit yhdistettiin, pestiin tis-
 10 latulla vedellä (3 x 50 ml), kuivattiin natriumsulfaatin päällä ja väkevöitiin kuivaksi 40 °C:ssa alipaineessa. Saatu jäännös puhdistettiin kromatografisesti painetta apuna käyttäen silikageelissä (30 - 60 mm; eluointiliuos: n-heksaani-etyyliasetaatte valmistettuna suhteessa 7 : 3) (kellertävä öljy).

15 Noudattamalla esimerkin 13 mukaista menetelmää ja korvaamalla etyyli-6-{{[4-(4-nitrofenyyli)-6-fenyyli-2-pyridyyli]oksi}}heksanoaatti taulukosta XIII valitulla yhdisteellä valmistettiin taulukon XIV mukainen vastaava yhdiste.

20

Taulukko XIII

Etyyli-2-metyyli-6-{{[4-(4-nitrofenyyli)-6-fenyyli-2-pyri-
 dyyli]oksi}}heksanoaatti (keltainen öljy)

25 Etyyli-2-metyyli-6-{{[4-(3-nitrofenyyli)-6-fenyyli-2-pyri-
 dyyli]oksi}}heksanoaatti

Metyyli-2,2-dimetyyli-6-{{[4-(4-nitrofenyyli)-6-fenyyli-2-
 pyridyyli]oksi}}heksanoaatti (sp. 90 - 91 °C)

Metyyli-2,2-dimetyyli-6-{{[4-(4-nitrofenyyli)-2-kinolyyli]-
 oksi}}heksanoaatti

30 Metyyli-6-{{[4-(3-nitrofenyyli)-6-fenyyli-2-pyridyyli]-
 oksi}}heksanoaatti (keltainen öljy)

Taulukko XIV

35 Etyyli-2-metyyli-6-{{[4-(4-aminofenyyli)-6-fenyyli-2-pyri-
 dyyli]oksi}}heksanoaatti (keltainen öljy)

Etyyli-2-metyyli-6-{{[4-(3-aminofenyyli)-6-fenyyli-2-pyridyyli]oksi}heksanoaatti

5 Metyyli-2,2-dimetyyli-6-{{[4-(4-aminofenyyli)-6-fenyyli-2-pyridyyli]oksi}heksanoaatti (väriltään ruskeasta kellertävään vaihteleva öljy)

Metyyli-2,2-dimetyyli-6-{{[4-(4-aminofenyyli)-2-kinolyyli]oksi}heksanoaatti (keltainen kiinteä aine)

Metyyli-6-{{[4-(3-aminofenyyli)-6-fenyyli-2-pyridyyli]oksi}heksanoaatti (keltainen öljy)

10

Esimerkki 14

6-{{[4-(4-aminofenyyli)-6-fenyyli-2-pyridyyli]oksi}heksanoiinihappo

15 Tässä esimerkissä noudatettiin esimerkin 4 mukaista menetelmää, mutta siinä käytettiin etyyli-6-{{[4-(4-aminofenyyli)-6-fenyyli-2-pyridyyli]oksi}heksanoaattia (3,9 g) ja tislattuun veteen (10 ml) liuotettuja kaliumhydroksidirakeita (0,81 g) ja etanolia (150 ml). Reaktioseosta palautusjäähdytettiin 2 tuntia. Tuote puhdistettiin ki-
20 teyttämällä se uudelleen tolueenissa (70 ml) ja tästä saatiin 6-{{[4-(4-aminofenyyli)-6-fenyyli-2-pyridyyli]oksi}heksanoiinihappoa kellertävinä kiteinä; (sp. = 131 - 133 °C).

25 Noudattamalla esimerkin 4 mukaista menetelmää ja käyttäen 6-{{[4-(4-aminofenyyli)-6-fenyyli-2-pyridyyli]oksi}heksanoaatin tilalla taulukoista XIII tai XIV valitua yhdistettä valmistettiin vastaava taulukon XV mukainen yhdiste.

30

Taulukko XV

2-metyyli-6-{{[4-(4-nitrofenyyli)-6-fenyyli-2-pyridyyli]oksi}heksanoiinihappo

2-metyyli-6-{{[4-(3-nitrofenyyli)-6-fenyyli-2-pyridyyli]oksi}heksanoiinihappo

- 2,2-dimetyyli-6-{{[4-(4-nitrofenyyli)-6-fenyyli-2-pyridyyli]oksi}heksanoiinihappo
- 2,2-dimetyyli-6-{{[4-(4-nitrofenyyli)-2-kinolyyli]oksi}heksanoiinihappo (sp. = 150 - 151 °C)
- 5 6-{{[4-(3-nitrofenyyli)-6-fenyyli-2-pyridyyli]oksi}heksanoiinihappo
- 2-metyyli-6-{{[4-(4-aminofenyyli)-6-fenyyli-2-pyridyyli]oksi}heksanoiinihappo (sp. = 134 - 136 °C)
- 2-metyyli-6-{{[4-(3-aminofenyyli)-6-fenyyli-2-pyridyyli]oksi}heksanoiinihappo
- 10 2,2-dimetyyli-6-{{[4-(4-aminofenyyli)-6-fenyyli-2-pyridyyli]oksi}heksanoiinihappo (sp. = 123 - 125 °C)
- 2,2-dimetyyli-6-{{[4-(4-aminofenyyli)-2-kinolyyli]oksi}heksanoiinihappo (sp. = 150 - 151 °C)
- 15 6-{{[4-(3-aminofenyyli)-6-fenyyli-2-pyridyyli]oksi}heksanoiinihappo (sp. = 101 °C)

Esimerkki 15

- 20 Etyyli-2-metyyli-6-{{[4-(4-aminofenyyli)-6-fenyyli-2-pyridyyli]oksi}heksanoaatti

Tässä esimerkissä noudatettiin esimerkin 12 mukaisesta menetelmästä, mutta siinä käytettiin etyyli-2-metyyli-6-{{[4-(4-nitrofenyyli)-6-fenyyli-2-pyridyyli]oksi}heksanoaattia (2,5 g), tinakloridia (5,3 g) ja etanolia (100 ml).

25 Uuton ja orgaanisten faasien kuivaksi väkevöinnin jälkeen saatua jäännöstä käytettiin sellaisenaan seuraavassa vaiheessa (keltainen öljy).

Esimerkki 16

- 30 Etyyli-6-{{[4-(4-metyyliaminofenyyli)-6-fenyyli-2-pyridyyli]oksi}heksanoaatti

Seosta, joka käsitti (3 g) esimerkin 13 taulukon XIII mukaista 6-{{[4-(4-aminofenyyli)-6-fenyyli-2-pyridyyli]oksi}heksanoaattia, etyyliortoformaattia (5,5 ml) ja 25 pisaraa trifluorietikkahappoa, palautusjäähdytettiin

35 17 tunnin ajan. Reaktioseos väkevöitiin sitten kuivaksi

80 °C:ssa alipaineessa (0,13 kPa). Saatu öljymäinen jäännös (3,5 g) otettiin talteen etanoliin (40 ml). Näin saatuun keltaiseen suspensioon, joka oli jäähdytetty 5 °C:seen jäähauteella, lisättiin hitaasti natriumboorihydridiä (1,1 g). Reaktioseosta palautusjäähdytettiin tämän jälkeen 1 tunnin ajan. Saatu liuos kaadettiin jäävetteen (100 ml) ja uutettiin etyylietterillä (100 ml). Yhdistettyjä orgaanisia faaseja pestiin tislattulla vedellä, kunnes seos saatiin neutraaliksi, jonka jälkeen suoritettiin kuivaus natriumsulfaatin päällä ja väkevöinti kuivaksi 40 °C:ssa alipaineessa. Saatu öljymäinen jäännös puhdistettiin kromatografisesti painetta apuna käyttäen siliikageelissä (30 - 60 mm; eluointiliuos: n-heksaani-etyyliasetaatit, tuote saatiin keltaisena öljynä).

Noudattamalla esimerkin 16 mukaista menetelmää ja korvaten etyyli-6-{{[4-(4-aminofenyyli)-6-fenyyli-2-pyridiyyli]oksi}heksanoaatti metyyli-6-{{[4-(4-aminofenyyli)-6-fenyyli-2-pyridiyyli]oksi}-2,2-dimetyyliheksanoaatilla, saatiin valmistettua metyyli-6-{{[4-(4-metyyliaminofenyyli)-6-fenyyli-2-pyridiyyli]oksi}-2,2-dimetyyliheksanoaattia (sp. = 77 °C).

Esimerkki 17

Etyyli-6-{{[4-(4-isopropyyliaminofenyyli)-6-fenyyli-2-pyridiyyli]oksi}heksanoaatti

Liuokseen, jossa oli etyyli-6-{{[4-(4-aminofenyyli)-6-fenyyli-2-pyridiyyli]oksi}heksanoaattia (3 g) ja asetonia (0,54 ml) etikkahapossa (45 ml) ja jonka lämpötila oli säädetty 15 °C:seen, lisättiin hitaasti natriumboorihydridiä (1,14 g) siten, että lämpötila pysyi 22 °C:n alapuolella. Seosta sekoitettiin tämän jälkeen huoneenlämmössä 4 tunnin ajan. Reaktioseos kaadettiin tämän jälkeen tislattuun veteen (150 ml) ja uutettiin etyylietterillä (2 x 100 ml). Yhdistettyjä orgaanisia faaseja pestiin tislattulla vedellä, kunnes seoksesta tuli neutraali, jonka jälkeen suoritettiin kuivaus natriumsulfaatin päällä ja väkevöinti

kuivaksi 40 °C:ssa alipaineessa. Saatu öljymäinen jäännös puhdistettiin kromatografisesti painetta apuna käyttäen silikageelissä (30 - 60 mm; eluointiliuos: n-heksaani-etyyliasetatti, sekoitussuhde 9 : 1, tuote saatiin keltaisena öljynä).

Esimerkki 18

6-{{[4-(4-bentsamidofenyyli)-6-fenyyli-2-pyridyyli]-oksi}heksanoiinihappo

Liuokseen, jossa oli etyyli-6-{{[4-(4-aminofenyyli)-6-fenyyli-2-pyridyyli]oksi}heksanoaattia (4 g), trietyyliamiinia (1,7 ml) ja spaattelin kärkeen mahtuva erä 4-dimetyyliaminopyridiiniä (DMAP) kloroformissa (40 ml), lisättiin hitaasti huoneenlämmössä bentsoylikloridia (1,38 ml) kloroformiin (20 ml) valmistettuna liuoksena.

Seoksen lämpötila kohosi korkeintaan 33 °C:seen. Reaktioseosta sekoitettiin tämän jälkeen huoneenlämmössä 21 tuntia, jonka jälkeen se hydrolysoitiin tislattulla vedellä (50 ml). Orgaaninen faasi erotettiin dekantoimalla. Vesipitoinen faasi uutettiin dikloorimetaanilla (2 x 50 ml).

Yhdistettyjä orgaanisia faaseja pestiin tislattulla vedellä, kunnes seoksesta tuli neutraali, jonka jälkeen suoritettiin kuivaus natriumsulfaatin päällä ja väkevöinti kuivaksi 40 °C:ssa alipaineessa. Tuote puhdistettiin uudelleen kiteytyksellä n-heksaani-etyyliasetatti (1-1) -seoksesta (100 ml) ja sitä käytettiin tämän jälkeen suoraan seuraavassa reaktiossa. Valmistuksessa noudatettiin sitten esimerkin 3 mukaista suoritustapaa, mutta siinä käytettiin aiemmin saatua etyyli-6-{{[4-(4-bentsamidofenyyli)-6-fenyyli-2-pyridyyli]oksi}heksanoaattia, tislattuun veteen (15 ml) liuotettuja kaliumhydroksidirakeita (0,7 g) ja etanolia (150 ml). Reaktioseosta palautusjäähdytettiin 2 tunnin ajan. Tuote puhdistettiin kiteyttämällä se uudelleen etyyliasetaatissa (50 ml), valkeahkoja kiteitä (sp. = 167 - 169 °C).

Esimerkki 19**6-[[4-(4-trifluoriasetamidofenyyli)-6-fenyyli-2-pyridyyli]oksi]heksanoiinihappo**

Liukseen, jossa oli 6-[[4-(4-aminofenyyli)-6-fenyyli-2-pyridyyli]oksi]heksanoiinihappoa (1 g) tetrahydrofuraanissa (15 ml), lisättiin hitaasti 0 °C:ssa trifluorietikkahappoanhydridia (0,5 ml). Reaktioseosta sekoitettiin 1 tunnin ajan huoneenlämmössä, jonka jälkeen se kaadettiin jäihin. Tetrahydrofuraani haihdutettiin tämän jälkeen 25 °C:ssa alipaineessa ja jäljelle jäänyt vesipitoinen faasi uutettiin sitten kloroformilla. Orgaaninen faasi pestiin tislattulla vedellä, kunnes seoksesta tuli neutraali, kuivattiin natriumsulfaatin päällä ja väkevöitiin sitten kuivaksi 40 °C:ssa alipaineessa. Saatu kiinteä jäännös puhdistettiin kromatografisesti painetta apuna käyttäen silikageelissä (30 - 60 mm; eluointiliuos: n-heksaanietyyliasetatti, sekoitussuhde 4 : 6) ja suorittamalla tämän jälkeen peräkkäin kaksi uudelleenkiteytystä, joista ensimmäiseen käytettiin n-heksaani-etyyliasetatti-seosta (sekoitussuhde 3 : 5) (40 ml) ja toiseen tolueenia (20 ml), kellertävät kiteet; (s. = 178 - 180 °C).

Esimerkki 20**8-[(4-fenyyli-2-kinolyyli)oksi]oktanoiinihappo**

Suspensioon, joka sisälsi kaliumtert.-butylaattia (26 g) vedettömässä dimetyyliformamidissa (800 ml) lisättiin 4-fenyyli-2-kinolinonia (44,3 g). Seosta kuumennettiin 1 tunnin ajan 120 °C:ssa. Seokseen lisättiin sitten etyyli-8-bromioktanoaattia (50,2 g) vedettömään dimetyyliformamidiin (250 ml) valmistettuna liuoksena. Seosta palautusjäähdytettiin 1 tunnin ajan, jäähdytettiin jäähauteella, suodatettiin ja se väkevöitiin kuivaksi alipaineessa. Jäännös otettiin talteen veteen (1 litra). Vesipitoinen faasi tehtiin happameksi pH-arvoon 4 etikkahapolla ja uutettiin dikloorimetaanilla (3 x 250 ml). Yhdistettyjä orgaanisia faaseja pestiin tislattulla vedellä,

kunnes seoksesta tuli neutraali, jonka jälkeen suoritettiin kuivaus natriumsulfaatin päällä ja väkevöinti kuivaksi alipaineessa. Painetta apuna käyttäen suoritettua kromatografisen puhdistuksen jälkeen silikageelissä (30 - 5
60 mm; eluointiliuos: n-heksaani-etyyliasettaatti, sekoitussuhde 9 : 1) käsiteltiin tästä saatua esteriä esimerkiksi 4 kuvatulla tavalla, paitsi että tällä kerralla käytettiin tislattuun veteen (50 ml) liuotettuja natriumhydroksidirakeita (3 g) ja etanolia (500 ml). Tuote puhdistettiin kromatografisesti painetta apuna käyttäen silika-
10 geelissä (30 - 60 mm; n-heksaani-etyyliasettaatti, sekoitussuhde 1 : 1, valkea kiinteä aine; sp. = 68 °C).

Esimerkki 21

2,2-dimetyyli-6-{{[4-(4-nitrofenyyli)-2-kinolyyli]oksi}heksanoiinihappo
15

Seosta, joka käsitti metyyli-2,2-dimetyyli-6-{{[4-(4-nitrofenyyli)-2-kinolyyli]oksi}heksanoaattia (2,95 g) ja kuivaa litiumjodidia (6,1 g) 2,4,6-kollidiinissa (115 ml), palautusjäähdytettiin inertissä atmosfäärissä
20 1 tunnin ja 30 minuutin ajan ja se kaadettiin sitten 2 N kloorivetyhappoliuokseen (150 ml), jota pidettiin 0 °C:n lämpötilassa. Vesipitoinen faasi uutettiin etyylieterillä (3 x 50 ml). Yhdistettyjä orgaanisia faaseja pestiin tislattulla vedellä, kunnes seoksesta tuli neutraali,
25 jonka jälkeen suoritettiin kuivaus natriumsulfaatin päällä ja väkevöinti kuivaksi alipaineessa. Saatu jäännös puhdistettiin kromatografisesti silikageelissä (30 - 60 mm; n-heksaani-etyyliasettaatti, sekoitussuhde 1 : 1, valkea kiinteä aine; sp. = 85 - 92 °C).

30 Esimerkki 22

2,2-dimetyyli-6-{{[4-(4-metyylitiofenyyli)-2-kinolyyli]oksi}heksanoiinihappo

Suspensiota, joka oli saatu sekoittamalla 4-(4-metyylitiofenyyli)-2-kinolinonia (5 g), metyyli-6-bromi-
35 2,2-dimetyyliheksanoaattia (6,6 g) ja kaliumkarbonaattia

(2,6 g) dimetyyli-formamidissa (50 ml), kuumennettiin 100 °C:ssa 90 tuntia. Reaktioseos kaadettiin tämän jälkeen tislattuun veteen (400 ml). Vesipitoinen faasi suodatettiin ja uutettiin sitten etyylietterillä (150 ml). Or-
 5 gaaninen faasi pestiin tislattulla vedellä, kuivattiin natriumsulfaatin päällä ja väkevöitiin kuivaksi alipaineessa. Ylimäärä metyyli-6-bromi-2,2-dimetyyliheksanoaattia tislattiin alipaineessa (pallojäähdyttimellä varustettu tislauslaite; 100 °C, 10 Pa). Tämän jälkeen suoritettiin kro-
 10 matografinen puhdistus silikageelissä (50 - 200 mm; dikloorimetaani), mistä saatua esterä käsiteltiin esimerkin 20 mukaisesti lukuunottamatta sitä, että tällä kerralla käytettiin litiumjodidia (4,1 g) ja 2,4,6-kollidiinia (80 ml). Reaktioseosta palautusjäähdytettiin 3 tuntia.
 15 Tuote puhdistettiin kromatografisesti silikageelissä (50 - 200 mm; dikloorimetaani-metanoli, sekoitussuhde 98 : 2) ja kiteyttämällä se uudelleen dikloorimetaanin ja petrolietterin seoksessa (kellertävät kiteet sp. = 106 - 107 °C).

20 **Esimerkki 23**

1-[6-(4-fenyyli-2-kinolyylioksi)heksanoyyli]pyrrolidiini

Liuokseen, joka sisälsi 5 g 6-[(4-fenyyli-2-kinolyyli)oksi]heksanoinihappoa 120 ml:ssa tetrahydrofuraania, lisättiin 2,9 g 1,1'-karbonyylidi-imidatsolia. Seosta sekoitettiin 2 tunnin ajan 50 °C:ssa. Seoksen jäähtyttyä siihen lisättiin 1,3 g pyrrolidiiniä ja seosta sekoitettiin huoneenlämmössä yön yli. Tetrahydrofuraani poistettiin vakuuissa ja jäännös partitioitiin etyyliasetaatin ja veden kesken. Etyyliasetaattiliuos pestiin vedellä, kuivattiin (Na₂SO₄), suodatettiin ja väkevöitiin vakuuissa. Saatu jäännös puhdistettiin sitten salamakromatografisesti silikageelissä (30 - 60 mm; eluointiliuos: suhteessa 3 : 7 valmistettu sykloheksaani/etyyliasetaatti) ja
 30 tästä saatiin 1-[6-(4-fenyyli-2-kinolyylioksi)heksa-
 35

noyyli]pyrrolidiiniä valkeana kiinteänä aineena, sp. = 52 - 54 °C).

5 Noudattamalla esimerkin 23 mukaista menetelmää ja käyttäen 4-[(4,6-difenylyli-2-pyridyyli)oksi]butanoiinihappoa 6-[(4-fenylyli-2-kinolylyli)oksi]heksanoiinihapon tilalla ja aniliinia pyrrolidiinin tilalla, oli valmistettu tuote 4-[(4,6-difenylyli-2-pyridyyli)oksi]butanilidi (sp. = 158 °C).

10 Noudattamalla esimerkin 23 mukaista menetelmää ja käyttäen yhdisteen 4-[(4,6-difenylyli-2-pyridyyli)oksi]butanoiinihappoa 6-[(4-fenylyli-2-kinolylyli)oksi]heksanoiinihapon tilalla ja DBU:ta ja glysiinietyyliesterihydrokloridia pyrrolidiinin tilalla, niin valmistettu tuote oli etyyli-N-[4-(4,6-difenylyli-2-pyridyylioksi)butanoyyli]glysinaatti (sp. = 93 °C).

Esimerkki 24

7-(4-fenylyli-2-kinolylyli)-6-hepten-1-oiinihappo

Suspensioon, joka sisälsi 47,6 g (6-karboksiheksyyli)trifenylylifosfoniumjodidia 600 ml:ssa tolueenia, lisättiin 21,2 g kaliumtert.-butyraattia. Seosta kuumentettiin typpi-atmosfäärissä 90 °C:ssa 2 tunnin ajan. Seoksen jäähtyttyä tulokseksi saatuun oranssinväriseen suspensioon lisättiin liuos, jossa oli 10 g 4-fenylyli-2-kinolylylikarboksaldehydiä (joka oli valmistettu julkaisun E. A. Fehnel, J.O.C. 31 (1966) 2899, mukaisella menetelmällä) 150 ml:ssa tolueenia. Seosta sekoitettiin 2 tunnin ajan huoneenlämmössä ja se kaadettiin sitten 800 ml:aan vettä ja orgaaninen kerros heitettiin pois. Vesipitoinen kerros tehtiin happameksi pH-arvoon 5 1 N kloorivetyhapolla ja se uutettiin dikloorimetaanilla (3 x 200 ml). Yhdistetyt utteet pestiin vedellä, kuivattiin (Na₂SO₄) ja haihdutettiin vakuumissa. Jäännökselle suoritettiin salamakromatografia silikageelissä (30 - 60 mm; eluointiliuos: suhteessa 92 : 8 valmistettu n-heksaani/etyyliasettaatti) ja uudelleenkiteytys 80 ml:sta asetonia ja tästä saatiin 7-

(4-fenyyli-2-kinolyyli)-6-hepten-1-oiinihappoavalkeahkona kiinteänä aineena (sp. = 152 - 154 °C).

Esimerkki 25

7-(4-fenyyli-2-kinolyyli)heptanoiinihappo

5 Seosta, joka sisälsi 7-(4-fenyyli-2-kinolyyli)-6-hepten-1-oiinihappoa, 0,18 g palladioitua hiiltä (10 % w/w) ja 100 ml tetrahydrofuraania, vedytettiin normaali-paineessa 1 tunnin ajan huoneenlämmössä. Suodatuksen ja vakuuimissa suoritettun väkevöinnin jälkeen kiinteää jään-
10 nöstä sekoitettiin 100 ml:ssa dietyylieetteriä ja kitey-tettiin sitten 40 ml:sta asetonia ja tästä saatiin 7-(4-fenyyli-2-kinolyyli)heptanoiinihappoa valkeahkona kiin-teänä aineena. (sp. = 137 - 139 °C).

Noudattamalla esimerkin 25 mukaista menetelmää ja
15 käyttämällä 7-(3-bentsyylifenyyli)-6-heptenoiinihappoa 7-(4-fenyyli-2-kinolyyli)-6-hepten-1-oiinihapon tilalla, niin valmistettu tuote oli 7-(3-bentsyyli-fenyyli)hepta-noinihappo (sp. = 39 °C).

Esimerkki 26

20 **Metyyli-2,2-dimetyyli-6-[(4-fenyyli-2-kinolyyli)-amino]heksanoaatti**

Seosta, joka sisälsi 3,2 g 2-kloori-4-fenyylikino-liinia (joka oli valmistettu julkaisun S. Kwon ja K. Isagawa, Yoki Gosei Kagaku Shi 31 (1973) 313, mukaisella
25 menetelmällä) ja 5,9 g metyyli-6-amino-2,2-dimetyyliheksanoaattia, kuumennettiin 100 °C:ssa 8 tuntia. Jäännös puhdistettiin seoksen jäähtyttyä kromatografisesti silika-geelissä (eluointiliuos: suhteessa 98 : 2 valmistettu di-kloorimetaani/metanoli) ja tästä saatiin metyyli-2,2-di-
30 metyyli-6-[(4-fenyyli-2-kinolyyli)amino]heksanoaattia öljynä.

Esimerkki 27**2,2-dimetyyli-6-[(4-fenyyli-2-kinolyyli)tio]heksanoiinihappo**

5 Metyyli-2,2-dimetyyli-6-[(4-fenyyli-2-kinolyyli)tio]heksanoaatti

Liukseen, joka sisälsi 4 g metyyli-2,2-dimetyyli-6-merkaptiheksanoaattia 100 ml:ssa dimetyyliformamidia, lisättiin 0,55 g natriumhydridiä (50-%:inen (w/w) dispersio mineraaliöljyssä). Seosta sekoitettiin 2 tunnin ajan 10 kunnes kupliminen oli lakannut. Seokseen lisättiin tämän jälkeen liuos, joka sisälsi 5 g 2-kloori-4-fenyylikinoliinia 50 ml:ssa dimetyyliformamidia. Saatua seosta kuumennettiin 60 °C:ssa 8 tunnin ajan. Seoksen jäähtyttyä siihen lisättiin 10 ml metanolia ja seos haihdutettiin. 15 Saatu jäännös puhdistettiin salamakromatografisesti siliikageelissä (30 - 60 mm; eluointiliuos: suhteessa 8 : 2 valmistettu heksaani/etyyliasettaatti) ja tästä saatiin metyyli-2,2-dimetyyli-6-[(4-fenyyli-2-kinolyyli)tio]-heksanoaattia öljynä.

20 Noudattamalla esimerkin 27 mukaista menetelmää ja käyttäen taulukon XVI mukaisia yhdisteitä 2-kloori-4-fenyylikinoliinin tilalla ja taulukon XVII mukaisia yhdisteitä metyyli-2,2-dimetyyli-6-merkaptiheksanoaatin tilalla valmistettiin vastaavat tuotteet. Näin valmistettuja yhdisteitä edustavat yhdisteet on lueteltu taulukossa XVIII. 25

Taulukko XVI

2-kloori-4,5-difenyylipyrimidiini
 2-kloori-7-metoksi-3-fenyylikinoliini
 30 2-kloori-4-fenyylikinatsoliini
 2-kloori-4-fenyylikinoliini

Taulukko XVII

- Metyyli-2,2-dimetyyli-8-merkaptoktanoaatti
 Etyyli-9-merkaptanonanoaatti
 Etyyli-6-merkaptoheksanoaatti
 5 Etyyli-8-merkaptoktanoaatti
 Metyyli-8-merkaptoktanoaatti

Taulukko XVIII

- 2,2-dimetyyli-8-(4,5-difenyli-2-pyrimidyyli)oktanoaatti (väritön öljy)
 10 Etyyli-9-(4,5-difenyli-2-pyrimidyyli)nonanoaatti (väritön öljy)
 Etyyli-6-(4,5-difenyli-2-pyrimidyyli)heksanoaatti (väritön öljy)
 15 Etyyli-8-(4,5-difenyli-2-pyrimidyyli)oktanoaatti (väritön öljy)
 Etyyli-8-(7-metoksi-3-fenyli-2-kinolyyli)oktanoaatti (väritön öljy)
 Metyyli-8-[(4-fenyli-2-kinolyli)tio]oktanoaatti (öljy)

20

Esimerkki 28**4-(2-tienyyli)-2-kinolinoni**

- Liuokseen, joka sisälsi 2-(2-asetyyliaminobentsoyyli)tiofeeniä (4,8 g) etanolissa (60 ml), lisättiin
 25 natriumetylaattia (3,2 g). Reaktioseosta palautusjäähdytettiin 9 tunnin ajan, käsiteltiin uudelleen natriumetylaatilla (0,5 g), jonka jälkeen palautusjäähdytystä jatkettiin vielä 10 tuntia. Seos kaadettiin jääveteen (200 ml). Muodostunut saostuma suodatettiin, pestiin tislattulla vedellä kunnes seos oli neutraali, jonka jälkeen pesua jatkettiin asetonilla (3 x 50 ml) ja sakka kuivatettiin 40 °C:ssa alipaineessa. Näin saatu jäännös kiteytettiin uudelleen etanolissa ja tästä saatiin tuote keltaisena kiinteänä aineena (sp. = 262 - 264 °C).

30

Esimerkki 29**6-(3,5-difenyylifenoksi)heksanoiinihappo****A. 3,5-difenyylisanisoli**

5 Liuokseen, joka sisälsi 150 ml tetrahydrofuraania ja 34 ml 3 M fenyylimagnesiumbromidiliuosta dietyylieetterissä 40 °C:ssa argonatmosfäärissä, lisättiin 15 g 3,5-dikloorisanisolia ja 5,5 g bis(trifenyylifosfiini)nikkeli-(II)kloridia. Tulokseksi saatua mustaa seosta kuumennettiin 6 tuntia 65 °C:ssa ja se kaadettiin sitten 400 ml:aan ammoniumkloridin kylläistä vesiliuosta. Kun seos oli uutettu etyyliasetaatilla (3 x 50 ml), yhdistetyt orgaaniset utteet pestiin vedellä, kuivattiin (MgSO₄) ja väkevöitiin vakuuissa. Saadulle jäännökselle suoritettiin salamakromatografia silikageelissä (30 - 60 mm; eluointiliuos: suhteessa 20 : 0,1 valmistettu n-heksaani/etyyliasetaatit) ja uudelleenkiteytys 20 ml:sta metanolia ja tästä saatiin 3,5-difenyylisanisolia valkeana kiinteänä aineena (sp. = 93 - 94 °C).

B. 3,5-difenyylifenoli

20 Seosta, jossa oli 4,7 g 3,5-difenyylisanisolia ja 5,3 g pyridiniumvetykloridia, kuumennettiin 5 tuntia 185 °C:ssa. Jäännös partitioitiin seoksen jäähtyttyä 100 ml:ssa dietyylieetteriä ja 120 ml:ssa vettä. Orgaaninen kerros pestiin tämän jälkeen vedellä, kuivattiin (Na₂SO₄) ja haihdutettiin. Saatu jäännös suspendoitiin 50 ml:aan n-heksaania ja suodatettiin ja tästä saatiin 3,75 g (85 %) 3,5-difenyylifenolia valkeana kiinteänä aineena (sp. = 97 °C).

C. Etyyli-6-(3,5-difenyylifenoksi)heksanoaatti

30 Suspensioon, joka sisälsi 0,78 g natriumhydridiä (55 paino-%:nen (w/w) dispersio mineraaliöljyssä) 300 ml:ssa dimetyyliformamidia, lisättiin liuos, joka sisälsi 2 g 3,5-difenyylifenolia 10 ml:ssa dimetyyliformamidia. Seosta sekoitettiin 5 tuntia huoneenlämmössä kunnes kupliminen oli lakannut. Seokseen lisättiin tämän jäl-

keen 2,2 g etyyli-6-bromiheksanoaattia ja tulokseksi saata seosta sekoitettiin huoneenlämmössä yön yli. Seosta lämmitettiin tämän jälkeen 20 tunnin ajan 40 °C:ssa. Tulokseksi saatu seos kaadettiin sen jäähdytyttyä 100 ml:aan kylmää vettä ja uutettiin etyyliasetaatilla (3 x 100 ml). Yhdistetyt uutteen pestiin vedellä, kuivattiin (Na₂SO₄) ja väkevöitiin vakuuissa. Saadulle jäännökselle suoritettiin salamakromatografia silikageelissä (30 - 60 mm; eluointiliuos: suhteessa 92 : 8 valmistettu n-heksaani/etyyliasetaatilla) ja tästä saatiin 1 g etyyli-6-(3,5-difenyyli-fenoksi)heksanoaattia öljynä, jota käytettiin pidemmälle puhdistamatta seuraavassa vaiheessa.

D. 6-(3-5-difenyyli-fenoksi)heksanoiinihappo

Käyttämällä menetelmää, joka oli samanlainen kuin esimerkissä 1 esitetty menetelmä, mutta jossa lähtöaineina käytettiin 1 g etyyli-6-(3,5-difenyyli-fenoksi)heksanoaattia, 0,22 g kaliumhydroksidirakeita, 5 ml vettä ja 5 ml etanolia, (2 tuntia, palautusjäähdytyslämpötila) ja uudelleenkiteytyksen suorittamista seoksesta, joka sisälsi 10 ml n-heksaania ja 2 ml etyyliasetaatilla, saatiin 0,5 g (54 %) 6-(3,5-difenyyli-fenoksi)heksanoiinihappoa valkeana kiinteänä aineena (sp. = 104 °C).

Esimerkki 30

6-(4-fenyyli-2-kinatsolinyylioksi)heksanoiinihappo

Suspensioon, joka sisälsi 1,74 g kalium-6-hydroksiheksanoaattia (valmistettu ε-kaprolaktonista) 35 ml:ssa sulfolaania 60 °C:ssa, lisättiin 0,64 g natriumhydriidiä (55 paino-%:nen (w/w) dispersio mineraaliöljyssä). Seosta sekoitettiin 30 minuuttia 140 °C:ssa kunnes kupliminen oli lakannut. Seokseen lisättiin sitten 3 g 2-kloori-4-fenyyli-kinatsoliinia ja tulokseksi saatua seosta kuumennettiin vielä 2 tunnin ajan 140 °C:ssa. Seos kaadettiin 500 ml:aan vettä, neutraloitiin etikkahapolla ja uutettiin dikloorimetaanilla (3 x 300 ml). Yhdistetyt uutteen pestiin vedellä, kuivattiin (Na₂SO₄) ja haihdutettiin. Jäännökselle suo-

ritettiin kromatografia silikageelissä (50 - 200 mm; eluointiliuos: suhteessa 95 : 5 valmistettu dietyylieetteri/metanoli), se pestiin n-heksaanilla ja suodatettiin ja tästä saatiin 0,4 g (10 %) 6-(4-fenyyli-2-kinatsolinyylioksi)heksanoiinihappoa valkeahkona kiinteänä aineena
5 (sp. = 112 - 114 °C).

Esimerkki 31

7-(3-bentsyylifenyyli)-6-heptenoiinihappo

Käyttäen menetelmää, joka oli samanlainen kuin esimerkissä 24 kuvattu menetelmä, mutta jossa lähtöaineina
10 käytettiin 1 g 3-bentsyylibentsaldehydiä, 5,5 g (6-karboksiheksyyli)trifenyylifosfoniumjodidia, 2,5 g kaliumtert.-butylaattia ja 40 ml tolueenia (1 tunti; 50 °C) ja tämän jälkeistä salamakromatografista puhdistusta silikageelissä (30 - 60 mm; eluointiliuos: suhteessa 8 : 2 :
15 0,05 valmistettu n-heksaani/etyyliasettaatti/etikkahapposeos) saatiin 7-(3-bentsyylifenyyli)-6-heptenoiinihappoa (sp. = 68 °C).

Lähtöaineena käytetty 3-bentsyylibentsaldehydi valmistettiin analogisella tavalla esimerkissä 29 kuvatun
20 3,5-difenyylianisolin valmistuksen suhteen, mutta valmistuksessa käytettiin lähtöaineina 23 g 2-(3-bromifenyyli)-1,3-dioksolaania 3,5-dikloorianisolin tilalla, 62 ml 3 M bentsyylimagnesiumbromidiliuosta tetrahydrofuraanissa dietyylieetteriin valmistetun 3 M fenyylimagnesiumbromidiliuoksen tilalla, 0,87 g bis(trifenyylifosfiini)nikkeli-
25 (II)kloridia ja 200 ml tetrahydrofuraania, tämän jälkeistä suojaavien ryhmien poistovaihetta, jossa käytettiin seosta, jonka koostumus oli 46 g silikageeliä (50 - 200 mm),
30 4,6 ml 10-%:ista oksaalihapon vesiliuosta 250 ml:ssa dikloorimetaania, mistä oli tuloksena 3-bentsyylibentsaldehydiä (valkeahko aine, jonka olomuoto vaihteli kiinteästä öljymäiseen).

Esimerkki 32**Metyyli-2,2-dimetyyli-6-[(4,6-difenyyli-2-pyridyyli)oksi]heksanoaatti**

Tässä esimerkissä noudatettiin esimerkin 4 mukaista menetelmää, mutta siinä käytettiin 4,6-difenyyli-2-pyridinonia (4 g), metyyli-6-bromi-2,2-dimetyyliheksanoaattia (5,8 g) (valmistettu EP-patenttijulkaisussa nro 108 592 kuvatun menetelmän mukaisesti), hopeakarbonaattia (2,3 g) ja tolueenia (150 ml). Tuote puhdistettiin kromatografisesti painetta apuna käyttäen silikageelissä (30 - 60 mm; eluointiliuos: n-heksaani-etyyliasettaatti, sekoitussuhde 95 : 5, ruskea öljy).

Esimerkki 33**2,2-dimetyyli-6-[(4,6-difenyyli-2-pyridyyli)oksi]heksanoiinihappo**

Tässä esimerkissä käytettiin esimerkin 6 mukaista menetelmää, mutta siinä käytettiin metyyli-2,2-dimetyyli-6-[(4,6-difenyyli-2-pyridyyli)oksi]heksanoaattia (5 g), kaliumhydroksidirakeita (1,1 g) ja etanolia (100 ml). Reaktioseosta palautusjäähdytettiin 24 tuntia. Tuote puhdistettiin kromatografisesti painetta apuna käyttäen silikageelissä (30 - 60 mm; eluointiliuos: n-heksaani-etyyliasettaatti, sekoitussuhde 8 : 2), valkeita kiteitä (sp. = 115 °C).

Esimerkki 34**Metyyli-2-etyyli-6-[(4,6-difenyyli-2-pyridyyli)oksi]heksanoaatti**

Tässä esimerkissä käytettiin esimerkin 5 mukaista menetelmää, mutta siinä käytettiin 4,6-difenyyli-2-pyridinonia (2,8 g) (valmistettu metyylibutanoaatista analogisesti EP-patenttijulkaisussa 108 592 kuvatun menetelmän suhteen), metyyli-6-bromi-2-etyyliheksanoaattia (5,4 g), hopeakarbonaattia (1,6 g) ja dimetyyliformamidia (100 ml). Reaktioseosta kuumennettiin 100 °C:ssa 31 tuntia ja tämän jälkeen 120 °C:ssa 40 tuntia. Tuote puhdistettiin kromato-

grafisesti painetta apuna käyttäen silikageelissä (30 - 60 mm; eluointiliuos: n-heksaani-etyyliasetatti, sekoitussuhde 9 : 1) (keltainen öljy).

Esimerkki 35

5 2-etyyli-6-[(4,6-difenylyli-2-pyridyyli)oksi]heksanoinihappo

Tässä esimerkissä käytettiin esimerkin 6 mukaista menetelmää, mutta siinä käytettiin metyyli-2-etyyli-6-[(4,6-difenylyli-2-pyridyyli)oksi]heksanoaattia (3,15 g), tislattuun veteen (20 ml) liuotettuja kaliumhydroksidirakeita (0,9 g) ja etanolia (100 ml). Reaktioseosta palautusjäähdytettiin 8 tunnin ajan. Tuote puhdistettiin suorittamalla uudelleenkiteytys n-heksaani-etyyliasetatti-seoksessa (sekoitussuhde 2 : 1) (40 ml), valkeita kiteitä (sp. = 115 °C).

Esimerkki 36

Etyyli-2-etyyli-2-metyyli-6-[(4-6-difenylyli-2-pyridyyli)oksi]heksanoaatti

Tässä esimerkissä noudatettiin esimerkin 5 mukaista menetelmää, mutta siinä käytettiin 4,6-difenylyli-2-pyridinonia (3 g), etyyli-6-bromi-2-etyyli-2-metyyliheksanoaattia (6,44 g) [valmistettu menetelmällä, joka on kuvattu julkaisussa K. E. Moeller, Brenstoff-Chem. 47 (1966) 10], hopeakarbonaattia (1,68 g) ja dimetyyliformamidia (110 ml). Reaktioseosta kuumennettiin 100 °C:ssa 121 tunnin ajan. Tuote puhdistettiin kromatografisesti painetta apuna käyttäen silikageelissä (30 - 60 mm; eluointiliuos: n-heksaani-etyyliasetatti, sekoitussuhde 9 : 1) (keltainen öljy).

30 **Esimerkki 37**

2-etyyli-2-metyyli-6-[(4,6-difenylyli-2-pyridyyli)oksi]heksanoinihappo

Tässä esimerkissä noudatettiin esimerkin 6 mukaista menetelmää, mutta siinä käytettiin etyyli-2-etyyli-2-metyyli-6-[(4,6-difenylyli-2-pyridyyli)oksi]heksanoaattia

(3,6 g), tislattuun veteen (20 ml) liuotettuja kaliumhydroksidirakeita (0,95 g) ja etanolia (50 ml). Reaktioseosta palautusjäähdytettiin 120 tuntia. Tuote puhdistettiin kromatografisesti painetta apuna käyttäen silikageelissä (30 - 60 mm; eluointiliuos: n-heksaani-etyyliasettaatti, sekoitussuhde 75 : 25) ja kiteyttämällä se sitten uudelleen n-heksaani-etyyliasettaatti (2-1) seoksessa (40 ml), valkeita kiteitä (sp. = 119 - 120 °C).

Esimerkki 38

10 **Etyyli-2-metyyli-6-{{[4-(3,4-metyleenidioksifenyyli)-6-fenyyli-2-pyridyyli]oksi}heksanoaatti**

Tässä esimerkissä noudatettiin esimerkin 5 mukaista menetelmää, mutta siinä käytettiin 4-(3,4-metyleenidioksifenyyli)-6-fenyyli-2-pyridinonia (2,5 g), etyyli-6-bromi-2-metyyliheksanoaattia (4 g), hopeakarbonaattia (1,2 g) ja dimetyyliformamidia (100 ml). Reaktioseosta kuumennettiin 100 °C:ssa 72 tuntia. Tuote puhdistettiin kromatografisesti painetta apuna käyttäen silikageelissä (30 - 60 mm; eluointiliuos: n-heksaani-etyyliasettaatti, sekoitussuhde 9 : 1) (kellertävä öljy).

Esimerkki 39

2-metyyli-6-{{[4-(3,4-metyleenidioksifenyyli)-6-fenyyli-2-pyridyyli]oksi}heksanoiinihappo

25 Tässä esimerkissä noudatettiin esimerkin 6 mukaista menetelmää, mutta siinä käytettiin etyyli-2-metyyli-6-{{[4-(3,4-metyleenidioksifenyyli)-6-fenyyli-2-pyridyyli]oksi}heksanoaattia (2,6 g), tislattuun veteen (10 ml) liuotettuja kaliumhydroksidirakeita (0,5 g) ja etanolia (150 ml). Reaktioseosta palautusjäähdytettiin 4 tuntia. Tuote puhdistettiin kiteyttämällä se uudelleen n-heksaani-etyyliasettaatti-seoksessa (sekoitussuhde 5 : 3) (80 ml). Valkeita kiteitä (sp. = 123 - 125 °C).

Esimerkki 40**2,2-dimetyyli-6-[(4,6-difenylyli-2-pyridyyli)oksi]-
heksanonitriili**

Tässä esimerkissä noudatettiin esimerkin 4 mukaista
 5 menetelmää, mutta siinä käytettiin 4,6-difenylyli-2-pyri-
 dinonia (6,3 g), 6-bromi-2,2-dimetyyliheksanonitriiliä
 (2,60 g) (joka oli valmistettu julkaisun M. Larchevêque et
 al., Bull. Soc. Chim. Fr., (1974) 1710 mukaisella menetel-
 mällä), hopeakarbonaattia (3,5 g) ja tolueenia (300 ml).
 10 Tuote puhdistettiin painetta apuna käyttäen kromatografi-
 sestä silikageelissä (30 - 60 mm), eluointiaine n-heksaa-
 ni-etyyliasettaatti, 9,5 : 0,5, kellertävä kiinteä aine,
 sp. = 71 °C).

Esimerkki 41

15 **5-{1,1-dimetyyli-5-[(4,6-difenylyli-2-pyridyyli)ok-
 si]pentyyli}-[1H]-tetratsoli**

Tässä esimerkissä noudatettiin esimerkin 9 mukaista
 menetelmää, mutta siinä käytettiin 2,2-dimetyyli-6-[(4,6-
 difenylyli-2-pyridyyli)oksi]heksanonitriiliä (3,5 g),
 20 natriumnitridiä (2,4 g), ammoniumkloridia (2 g) ja di-
 metyyliformamidia (40 ml). Reaktioseosta kuumennettiin
 120 °C:ssa 96 tuntia. Tuote puhdistettiin painetta apuna
 käyttäen kromatografisesti silikageelissä (30 - 60 mm),
 eluointiaine n-heksaani-etyyliasettaatti, 9 : 1). Saatu
 25 kiinteä jäännös otettiin talteen etyylieetteriin (100 ml).
 Kun seosta oli sekoitettu 1 tunti huoneenlämmössä, erotet-
 tiin kiinteä aine suodattamalla, pestiin etyylieetterillä
 (3 x 30 ml) ja kuivattiin sitten alipaineessa, ja saatu
 tuote oli valkea kiinteä aine (sp. 160 - 162).

30 **Esimerkki 42**

Joissakin tapauksissa voi esiintyä useita stereo-
 isomeerisiä tuotteita. Tämä keksintö ei rajoitu mihinkään
 erityiseen stereoisomeeriin, vaan se sisältää kaikki mah-
 dolliset yksittäiset isomeerit ja näiden seokset. Tämän
 35 keksinnön mukaisten yhdisteiden stereoisomeerit voidaan

erottaa tällä alalla tunnettujen standardimenetelmien avulla, esimerkiksi suoraan kromatografisesti kiraalisena kantaja-aineena tai puhtaiden diastereoisomeeristen prekursorien erottamisella. Esimerkiksi N-[6-(4,6-difenyyl-
 5 2-pyridyylioksi)-2-metyyliheksanoyyli]-(1R,5S)-10,2-kamferisultaamia voitiin saada aikaan lisäämällä pisaroittain liuos, jossa oli 1,8 g 6-(4,6-difenyyl-2-pyridyylioksi)-
 2-metyyliheksanoyylikloridia 10 ml:ssa tolueenia, seokseen, jossa oli 2 g (+)-10,2-kamferisultaamia ja 0,44 g
 10 natriumhydridiä (50-%:inen (w/w) dispersio mineraaliöljyssä) 20 ml:ssa tolueenia. Saatua seosta sekoitettiin yön yli. Kun seokseen oli lisätty 70 ml vettä, se uutettiin tolueenilla (3 x 70 ml). Yhdistetyt uutteenat kuivattiin magnesiumsulfaatin päällä, suodatettiin ja haihdutettiin
 15 ja tästä saatiin 0,7 g odotettua diastereoisomeeristä seosta (50/50). Diastereoisomeerit voitiin erottaa korkean erotuskyvyn nestekromatografiolla käyttäen kiraalista kantaja-ainetta Chiracel Od; 1 ml/min; P = 4,9 MPa, eluointiliuos: suhteessa 95 : 5 valmistettu heptaani/etanoli-
 20 seos; vastaavat retentioajat olivat 9,84 ja 12,01 min). Puhtaat stereoisomeeriset 6-(4,6-difenyyl-2-pyridyylioksi)-2-metyyli-heksanoinihapot voidaan valmistaa puhtaista aiemmin kuvatuista diastereoisomeereistä saippuomalla menetelmän mukaisesti, joka on kuvattu julkaisussa W. (ppolzer et al., Tetrahedron Letters, 1989, 30, 5603 ja 6009.

Tämän keksinnön suojapiiriin kuuluvilla yhdisteillä on voimakasta aktiivisuutta leukotrieni-B₄-antagonisteina ja ne ovat sellaisinaan terapeuttisesti arvokkaita tulehdustilojen ja yliherkkyyksireaktioiden hoidossa. LTB₄:llä on osoitettu olevan vaikutusta sairauksissa, kuten nivelreumassa, kihdissä, psoriasiksessa ja tulehduksellisessa suolistosairaudessa, ja tämän vuoksi yhdisteet, joilla on osoittautunut olevan LTB₄:ää kohtaan antagonistisia ominaisuuksia, ovat käyttökelpoisia näiden sairaustilojen hil-
 30
 35

litsemisessä. Yleisen kaavan I mukaiset yhdisteet ja niiden suolat ovat myös erityisen käyttökelpoisia luu-nivel-tautien alalla. Koska näillä yhdisteillä on affiniteettiä leukotrieni B₄-reseptoreja kohtaan, ne häiritsevät tätä agonistia ehkäisemällä sen toiminnan reseptoritasolla.

Näiden yhdisteiden affiniteetti leukotrieni-B₄-reseptoreita kohtaan on onnistuttu osoittamaan mittaamalla niiden vaikutus tritiumleimalla varustetun leukotrieni-B₄:n sitoutumiseen käyttäen marsun pernan membraaneja menetelmän mukaisesti, jonka esikuvana on käytetty julkaisussa J. B. Cheng, J. of Pharmacology and Experimental Therapeutics 236 (1986) 126 kuvattua menetelmää. Tässä menetelmässä tämän keksinnön mukaiset yhdisteet ovat aktiivisia konsentraatioina, jotka ovat välillä noin 0,5 - noin 5 000 nM (IC₅₀). Tämän keksinnön mukaisten yhdisteiden on osoitettu olevan leukotrieni-B₄-antagonisteja menetelmässä, joka perustuu LTB₄:n aiheuttaman marsun keuhkon parenkymikudoksen supistumisen antagonismiin ja joka on kuvattu julkaisussa P. Sirois, et al., Pharmacology, 21 (1985) 225 - 236. Tuotteet ovat tässä menetelmässä aktiivisia välillä noin 1 - 10 000 nM olevissa konsentraatioissa. Kun tämän keksinnön mukaisia yhdisteitä käytettiin näissä tutkimuksissa, voitiin osoittaa, että niiden oli katsottava olevan aktiivisia leukotrieni-B₄-antagonisteina. Tulokset näin testatuista edustavista yhdisteistä on esitetty taulukossa XIX.

Taulukko XIX

Yhdiste	IC ₅₀ /nM		
	Sitoutuminen (Cheng)	Keuhko- parenkyymi	
5	6-[(4,6-difenyyl-2-pyridyyl)oksi]heksanoiinihappo	3	300
	2,2-dimetyyli-6-[(4,6-difenyyl-2-pyridyyl)oksi]- heksanoiinihappo	5	10
	7-[(4,6-difenyyl-2-pyridyyl)oksi]heptanoiinihappo	25	1 300
	5-[(4,6-difenyyl-2-pyridyyl)oksi]pentanoiinihappo	50	2 000
10	4-[(4,6-difenyyl-2-pyridyyl)oksi]butanoiinihappo	300	
	2,2-dimetyyli-7-[(4,6-difenyyl-2-pyridyyl)oksi]- heptanoiinihappo	15	30
	2-metyyli-6-[(4,6-difenyyl-2-pyridyyl)oksi]heksanoiini- happo	4	10
15	2-etyyli-6-[(4,6-difenyyl-2-pyridyyl)oksi]heksanoiinihappo	3	70
	2-etyyli-2-metyyli-6-[(4,6-difenyyl-2-pyridyyl)oksi]- heksanoiinihappo	17	30
	2,2-dimetyyli-8-[(4,6-difenyyl-2-pyridyyl)oksi]oktanoiini- happo	22	
20	metyyli-6-[(4,6-difenyyl-2-pyridyyl)oksi]heksanoaatti	40	>10 000
	6-[(4-(4-kloorifenyyl)-6-fenyyl-2-pyridyyl)oksi]- heksanoiinihappo	10	1 000
	2,2-dimetyyli-6-[(4-(4-kloorifenyyl)-6-fenyyl-2- pyridyyl)oksi]heksanoiinihappo	100	
25	etyyli-6-[(6-(4-kloorifenyyl)-4-fenyyl-2-pyridyyl)- oksi]heksanoaatti	5 000	
	6-[(6-(4-kloorifenyyl)-4-fenyyl-2-pyridyyl)oksi]- heksanoiinihappo	1 000	

Taulukko XIX (jatkoa)

Yhdiste	IC ₅₀ /nM		
	Sitoutuminen (Cheng)	Keuhko- parenkyymi	
5	6-([4-(4-metoksifenyli)-6-fenyli-2-pyridyyli]oksi)- heksanoiinihappo	15	1 100
	2,2-dimetyyli-6-([4-(4-metoksifenyli)-6-fenyli-2- pyridyyli]oksi)heksanoiinihappo	50	170
	2-metyyli-6-([4-(4-metoksifenyli)-6-fenyli-2- pyridyyli]oksi)heksanoiinihappo	4	20
10	6-([6-(4-metoksifenyli)-4-fenyli-2-pyridyyli]oksi)- heksanoiinihappo	1 000	
	6-([6-(4-trifluorimetyylifenyli)-4-fenyli-2-pyridyyli]- oksi)heksanoiinihappo	1 200	
15	6-([4,6-di(4-kloorifenyli)-2-pyridyyli]oksi)heksanoiini- happo	1 200	
	6-([6-(4-metyylifenyli)-4-fenyli-2-pyridyyli]oksi)- heksanoiinihappo	300	
	6-([6-(4-kloorifenyli)-4-(4-metoksifenyli)-2- pyridyyli]oksi)heksanoiinihappo	1 200	>10 000
20	6-([4-(4-kloorifenyli)-6-(4-metoksifenyli)-2- pyridyyli]oksi)heksanoiinihappo	1 700	
	6-([4-(2-fluorifenyli)-6-fenyli-2-pyridyyli]oksi)- heksanoiinihappo	10	1 700
25	6-([6-fenyli-4-(4-trifluorimetyylifenyli)-2-pyridyyli]- oksi)heksanoiinihappo	110	
	6-([4-(3-metoksifenyli)-6-fenyli-2-pyridyyli]oksi)- heksanoiinihappo	8	200

Taulukko XIX (jatkoa)

Yhdiste	IC ₅₀ /nM		
	Sitoutuminen (Cheng)	Kehko- parenkyymi	
5	2,2-dimetyyli-6-([4-(3-metoksifenylyli)-6-fenylyli-2-pyridyyli]oksi)heksanoiinihappo	2	30
	6-([4,6-di(4-metoksifenylyli)-2-pyridyyli]oksi)heksanoiinihappo	3 000	
	6-([4-(4-fluorifenylyli)-6-fenylyli-2-pyridyyli]oksi)-heksanoiinihappo	3	800
10	2,2-dimetyyli-6-([4-(4-fluorifenylyli)-6-fenylyli-2-pyridyyli]oksi)heksanoiinihappo	7	300
	6-([6-(4-fluorifenylyli)-4-fenylyli-2-pyridyyli]oksi)-heksanoiinihappo	30	1 700
15	6-([6-(2-fluorifenylyli)-4-fenylyli-2-pyridyyli]oksi)-heksanoiinihappo	3	60
	6-([6-(3-metoksifenylyli)-4-fenylyli-2-pyridyyli]oksi)-heksanoiinihappo	500	
	6-([4-(3,4-dikloorifenylyli)-6-fenylyli-2-pyridyyli]oksi)-heksanoiinihappo	500	
20	6-([4-(4-metyylifenylyli)-6-fenylyli-2-pyridyyli]oksi)-heksanoiinihappo	15	100
	6-([4-(3-kloorifenylyli)-6-fenylyli-2-pyridyyli]oksi)-heksanoiinihappo	4	
25	natrium-6-([6-(2-kloorifenylyli)-4-fenylyli-2-pyridyyli]oksi)heksanoaatti	1,8	200
	6-([4-(2-kloorifenylyli)-6-fenylyli-2-pyridyyli]oksi)-heksanoiinihappo	200	
30			

Taulukko XIX (jatkoa)

Yhdiste	IC ₅₀ /nM		
	Sitoutuminen (Cheng)	Keuhko- parenkyymi	
5	2-metyyli-6-([4-(3-kloorifenyli)-6-fenyli-2-pyridyyli]- oksi)heksanoiinihappo	5,5	1 000
	2-metyyli-6-([4-(4-kloorifenyli)-6-fenyli-2-pyridyyli]- oksi)heksanoiinihappo	5,5	70
	2,2-dimetyyli-6-([4-(3-kloorifenyli)-6-fenyli-2- pyridyyli]oksi)heksanoiinihappo	13	1 000
10	2-metyyli-6-([6-(2-fluorifenyli)-4-fenyli-2-pyridyyli]- oksi)heksanoiinihappo	4	6
	2,2-dimetyyli-6-([6-(2-fluorifenyli)-4-fenyli-2- pyridyyli]oksi)heksanoiinihappo	5	80
15	6-([6-(3-fluorifenyli)-4-fenyli-2-pyridyyli]oksi)- heksanoiinihappo	4	150
	6-([4-(3-fluorifenyli)-6-fenyli-2-pyridyyli]oksi)- heksanoiinihappo	3	200
	2-metyyli-6-([4-(4-fluorifenyli)-6-fenyli-2-pyridyyli]- oksi)heksanoiinihappo	1,7	60
20	6-([4-(4-fluorifenyli)-6-(2-fluorifenyli)-2-pyridyyli]- oksi)heksanoiinihappo	10	1 000
	2-metyyli-6-([4-(3-metoksifenyli)-6-fenyli-2- pyridyyli]oksi)heksanoiinihappo	5	20
25	6-([4-(4-metyylitiofenyli)-6-fenyli-2-pyridyyli]oksi)- heksanoiinihappo	10	3 000
	6-([4-(3,4-metyleenidioksifenyli)-6-fenyli-2- pyridyyli]oksi)heksanoiinihappo	1	5

Taulukko XIX (jatkoa)

Yhdiste	IC ₅₀ /nM		
	Sitoutuminen (Cheng)	Keuhko- parenkyymi	
5	2-metyyli-6-([4-(3,4-metyleenidioksisfenyyli)-6-fenyyli-2-pyridyyli]oksi)heksanoiinihappo	7	2,5
	2,2-dimetyyli-6-([4-(3,4-metyleenidioksisfenyyli)-6-fenyyli-2-pyridyyli]oksi)heksanoiinihappo	7	140
	6-([4-(3-metyylifenyyli)-6-fenyyli-2-pyridyyli]oksi)-heksanoiinihappo	1	5
10	2-metyyli-6-([4-(4-metyylifenyyli)-6-fenyyli-2-pyridyyli]oksi)heksanoiinihappo	13	20
	6-([4-(4-dimetyyliaminofenyyli)-6-fenyyli-2-pyridyyli]oksi)heksanoiinihappo	30	6 000
15	6-([4-(4-nitrofenyyli)-6-fenyyli-2-pyridyyli]oksi)-heksanoiinihappo	50	
	6-([4-fenyyli-6-(2-tienyyli)-2-pyridyyli]oksi)heksanoiinihappo	50	300
	2,2-dimetyyli-6-([4-fenyyli-6-(2-tienyyli)-2-pyridyyli]oksi)heksanoiinihappo	15	1 000
20	6-([4-fenyyli-6-(3-tienyyli)-2-pyridyyli]oksi)heksanoiinihappo	10	1 000
	2,2-dimetyyli-6-([4-fenyyli-6-(3-tienyyli)-2-pyridyyli]oksi)heksanoiinihappo	5	100
25	6-([4-fenyyli-2-kinolyyli]oksi)heksanoiinihappo	700	
	2-metyyli-6-([4-fenyyli-2-kinolyyli]oksi)heksanoiinihappo	550	
	2,2-dimetyyli-6-([4-fenyyli-2-kinolyyli]oksi)heksanoiinihappo	150	

Taulukko XIX (jatkoa)

	Yhdiste	IC ₅₀ /nM	
		Sitoutuminen (Cheng)	Kuuhko- parenkyymi
5	2-etyyli-2-metyyli-6-[(4-fenyyli-2-kinolyyli)oksi]- heksanoiinihappo		110
	7-[(4-fenyyli-2-kinolyyli)oksi]heptanoiinihappo	1 800	
	8-[(4-fenyyli-2-kinolyyli)oksi]oktanoiinihappo	2 000	
	6-[[4-(4-kloorifenyyli)-2-kinolyyli]oksi]heksanoiinihappo	30	
10	2-metyyli-6-[[4-(4-kloorifenyyli)-2-kinolyyli]oksi]- heksanoiinihappo	30	
	2-etyyli-6-[[4-(4-kloorifenyyli)-2-kinolyyli]oksi]- heksanoiinihappo	200	
	2,2-dimetyyli-6-[[4-(4-kloorifenyyli)-2-kinolyyli]oksi]- heksanoiinihappo	15	
15	2,2-dimetyyli-6-[[4-(3-kloorifenyyli)-2-kinolyyli]oksi]- heksanoiinihappo	1 100	
	2,2-dimetyyli-6-[[4-(2-fluorifenyyli)-2-kinolyyli]oksi]- heksanoiinihappo	800	
20	2,2-dimetyyli-6-[[4-(4-fluorifenyyli)-2-kinolyyli]oksi]- heksanoiinihappo	150	
	2,2-dimetyyli-6-[[4-(3,4-dikloorifenyyli)-2-kinolyyli]- oksi]heksanoiinihappo	3 500	
	2,2-dimetyyli-6-[[6-kloori-4-fenyyli-2-kinolyyli]oksi]- heksanoiinihappo	2 500	
25	2,2-dimetyyli-6-[[7-kloori-4-fenyyli-2-kinolyyli]oksi]- heksanoiinihappo	2 000	
	2,2-dimetyyli-6-[[4-(4-nitrofenyyli)-2-kinolyyli]oksi]- heksanoiinihappo	150	
30			

Taulukko XIX (jatkoa)

		IC ₅₀ /nM	
Yhdiste		Sitoutuminen (Cheng)	Keuhko- parenkyymi
5	2,2-dimetyyli-6-([4-(3-metoksifenyli)-2-kinolyyli]- oksi)heksanoiinihappo	300	
	2,2-dimetyyli-6-([4-(4-metoksifenyli)-2-kinolyyli]- oksi)heksanoiinihappo	10	
	2-metyyli-6-([4-(4-metoksifenyli)-2-kinolyyli]oksi)- heksanoiinihappo	16	
10	2,2-dimetyyli-6-([4-(3-tolyli)-2-kinolyyli]oksi)heksanoiini- happo	3 500	
	2,2-dimetyyli-6-([4-(4-tolyli)-2-kinolyyli]oksi)heksanoiini- happo	30	
15	2,2-dimetyyli-6-([7-metyyli-4-fenyli-2-kinolyyli]oksi)- heksanoiinihappo	2 000	
	2,2-dimetyyli-6-([4-(4-t(ifuorimetyylifenyli)-2- kinolyyli]oksi)heksanoiinihappo	300	
	2,2-dimetyyli-6-([4-(4-dimetyyliaminofenyli)-2- kinolyyli]oksi)heksanoiinihappo	30	
20	2,2-dimetyyli-6-([4-(2-tienyyli)-2-kinolyyli]oksi)- heksanoiinihappo	200	
	6-[(4,6-difenyli-2-pyridyyli]oksi)heksaaniamidi	160	>10 000
	5-([5-(4,6-difenyli-2-pyridyyli]oksi)pentyyli)-[1H]- tetratsoli	10	10
25	5-(1,1-dimetyyli-5-[(4,6-difenyli-2-pyridyyli]oksi)- pentyyli)-[1H]-tetratsoli	7	20

Taulukko XIX (jatkoa)

Yhdiste	IC ₅₀ /nM		
	Sitoutuminen (Cheng)	Keuhko- parenkyymi	
5	5-(5-[(4-fenyyli-2-kinolyyli)oksi]pentyyli)-[1H]-tetratsoli	500	
	5-(1,1-dimetyyli-5-[(4-fenyyli-2-kinolyyli)oksi]pentyyli)- [1H]-tetratsoli	400	
	5-(1,1-dimetyyli-5-[(4-(4-kloorifenyyli)-2-kinolyyli)- oksi]pentyyli)-[1H]-tetratsoli	30	
10	5-(5-[(4-(4-kloorifenyyli)-2-kinolyyli)oksi]pentyyli)- [1H]-tetratsoli	25	
	natrium-2-(3-[(4,6-difenyyli-2-pyridyyli)oksi]propyylioksi)- asettaatti	100	
	6-[(4-(4-aminofenyyli)-6-fenyyli-2-pyridyyli)oksi]-	2	40
15	heksanoiinihappo		
	2-metyyli-6-[(4-(4-aminofenyyli)-6-fenyyli-2-pyridyyli)- oksi]heksanoiinihappo	5	20
	2,2-dimetyyli-6-[(4-(4-aminofenyyli)-6-fenyyli-2- pyridyyli)oksi]heksanoiinihappo	10	1
20	6-[(4-(3-aminofenyyli)-6-fenyyli-2-pyridyyli)oksi]- heksanoiinihappo	12	
	2,2-dimetyyli-6-[(4-(4-aminofenyyli)-2-kinolyyli)- oksi]heksanoiinihappo	40	
	6-[(4-(4-metyyliaminofenyyli)-6-fenyyli-2-pyridyyli)- oksi]heksanoiinihappo	5	150
25	6-[(4-(4-isopropyyliaminofenyyli)-6-fenyyli-2-pyridyyli)- oksi]heksanoiinihappo	22	
	6-[(4-(4-bentsamidofenyyli)-6-fenyyli-2-pyridyyli)oksi]- heksanoiinihappo	4 000	
30			

Taulukko XIX (jatkoa)

Yhdiste	IC ₅₀ /nM		
	Sitoutuminen (Cheng)	Keuhko- parenkyymi	
5	6-([4-(4-trifluoriasetamidofenyyli)-6-fenyyli-2-pyridyyli]oksi)heksanoinihappo	150	
	6-([4-(4-metyyliaminofenyyli)-6-fenyyli-2-pyridyyli]oksi)-2,2-dimetyyli-heksanoinihappo	8	
	6-([6-(2-kloorifenyyli)-4-(3,4-metyleenidioksi-fenyyli)-2-pyridyyli]oksi)-2-metyyliheksanoinihappo	2	
10	5-(5-([6-fenyyli-4-(3,4-metyleenidioksisfenyyli)-2-pyridyyli]oksi)pentyyli)-1H-tetratsoli	2	
	2,2-dimetyyli-6-[(3-metyyli-4-fenyyli-2-kinolyyli]oksi)-heksanoinihappo	8 000	
15	6-[(4-fenyyli-2-pyridyyli]oksi)heksanoinihappo	900	
	6-[(4-fenyyli-2-pyridyyli]oksi)-2,2-dimetyyliheksanoinihappo	40	3 000
	6-([4-(4-kloorifenyyli)-2-pyridyyli]oksi)-2,2-dimetyyli-heksanoinihappo	20	
	6-[(6-ter-butyli-4-fenyyli-2-pyridyyli]oksi)heksanoinihappo	300	2 000
20	6-[(6-ter-butyli-4-fenyyli-2-pyridyyli]oksi)-2,2-dimetyyli-heksanoinihappo	40	1 000
	6-[(6-metyyli-4-fenyyli-2-pyridyyli]oksi)heksanoinihappo	200	
	6-[(6-metyyli-4-fenyyli-2-pyridyyli]oksi)-2,2-dimetyyli-heksanoinihappo	10	
25	6-[(6-syklopropyyli-4-fenyyli-2-pyridyyli]oksi)heksanoinihappo	40	
	6-[(6-syklopropyyli-4-fenyyli-2-pyridyyli]oksi)-2,2-dimetyyliheksanoinihappo	4	200
	6-[(6-metyyli-4-fenyyli-2-kinolyyli]oksi)-2,2-dimetyyli-heksanoinihappo	5 000	
30			

Taulukko XIX (jatkoa)

	Yhdiste	IC ₅₀ /nM	
		Sitoutuminen (Cheng)	Keuhko- parenkyymi
5	4-[(4,6-difenyli-2-pyridyyli)oksi]butanilidi	>1 000	
	4-[(4,6-difenyli-2-pyridyyli)oksimetyyli]bentsoehappo	350	10 000
	N-[4-(4,6-difenyli-2-pyridyylioksi)butanoyyli]glysiini	16	
	6-[(4,6-difenyli-2-pyrimidyyli)oksi]heksanoiinihappo	150	
	6-[(4,6-difenyli-2-pyrimidyyli)oksi]-2,2-dimetyyli-	10	1 000
10	heksanoiinihappo		
	6-[(5,6-difenyli-2-pyridyyli)oksi]-2,2-dimetyyliheksanoiini-	10 000	
	happo		
	natrium-8-[(5,6-difenyli-2-pyridyyli)oksi]oktanoaatti	10 000	
	8-[(5,6-bis-(4-metoksifenyli)-2-pyridyyli)oksi]oktanoiini-	3 000	
15	happo		
	6-[(6-fenyli-2-pyridyyli)oksi]-2,2-dimetyyliheksanoiinihappo	2 000	
	natrium-8-[(6-fenyli-2-pyridyyli)oksi]oktanaatti	6 000	
	2,2-dimetyyli-8-(4,5-difenyli-2-pyrimidyyli)-	2 500	
	oktanoiinihappo		
20	8-(4,5-difenyli-2-pyrimidyylioksi)oktanoiinihappo	8 500	
	6-[4,5-bis-(4-metoksifenyli)-2-pyrimidyylioksi]-	8 000	
	heksanoiinihappo		
	6-(4,5-difenyli-2-pyrimidyyli)heksanoiinihappo	8 000	
	natrium-8-(4,5-difenyli-2-pyrimidyyli)oktanoaatti	3 000	
25	6-(3,5-difenyli-fenoksi)heksanoiinihappo	8	
	7-(3-bentsyyli-fenyli)6-heptanoiinihappo	10 000	
	7-(3-bentsyylifenyli)heptanoiinihappo	7 000	
	natrium-8-(4-fenyli-2-kinatsolyylitio)oktanoaatti	9 000	

Taulukko XIX (jatkoa)

	Yhdiste	Sitoutuminen (Cheng) Inhibitio-% pitoisuuden ollessa 10 μ M
	1- [6-(fenyyl-2-kinolyylioksi)heksanoyyli]pyrrolidiini	12
5	7-(4-fenyyl-2-kinolyyli)-6-hepten-1-oiinihappo	27
	7-(4-fenyyl-2-kinolyyli)heptanoiinihappo	36
	2,2-dimetyyli-6-[(4-fenyyl-2-kinolyyli)tio]- heksanoiinihappo	33
	6-[(4-(2-metoksifenyyl)-2-kinolyyli)oksi]-2,2- dimetyyliheksanoiinihappo	36
10	6-[(6-metoksi-4-fenyyl-2-kinolyyli)oksi]heksanoiini- happo	30
	natrium-8-[(4-fenyyl-2-kinolyyli)tio]oktanoaatti	31
	6-[(6-fenyyl-4-(3,4-dimetoksifenyyl)-2-pyridyyli]- oksi]heksanoiinihappo	21
15	6-[(6-fenyyl-4-(4-karboksifenyyl)-2-pyridyyli)oksi]- heksanoiinihappo	32
	6-[(6-fenyyl-4-(3,5-dimetoksifenyyl)-2-pyridyyli]- oksi]heksanoiinihappo	50
20	6-[(5,6-difenyyl-2-pyridyyli)oksi]heksanoiinihappo	15
	6-[(5,6-bis-(4-metoksifenyyl)-2-pyridyyli)oksi]- heksanoiinihappo	37
	6-[4,5-bis-(4-kloorifenyyl)-2-pyrimidyylioksi]heksanoiini- happo	48
25	7-(4,5-difenyyl-2-pyrimidyylioksi)heptanoiinihappo	22
	6-(4,5-difenyyl-2-pyrimidyylioksi)heksanoiinihappo	35

Tämän keksinnön suojapiiriin kuuluvilla yhdisteillä on lisäksi se etu, että niiden toksisuus on hyvin pientä. Hiirillä on kyetty osoittamaan, että toksinen annos suun kautta annettuna on tavallisesti yli 200 mg/kg.

5 Tämän keksinnön mukaisten yhdisteiden tehokkuus voidaan määrittää muilla tutkimuksilla, jollaisia ovat seuraavat tutkimukset. Määrittämistä, jolla mitataan LTB₄:n sitoutumista marsun polymorfonukleaarisolujen membraaniin, voidaan käyttää niiden yhdisteiden määrittämiseen, joiden
10 ominaisuuksiin kuuluu sitoutuminen LTB₄-reseptoriin. Tässä määrittämisessä aktiiviset yhdisteet voidaan sitten määrittää LTB₄:n aiheuttaman marsun peritoneaalisten PMN-solujen aggregaatiota mittaavassa määrittämisessä. Yhdisteen antagonistinen aktiivisuus voidaan määrittää LTB₄:llä indusoidussa aggregaatiomäärittämisessä. Marsussa LTB₄:llä aiheutettuun rakkulaan perustuvaa määrittämisestä käytetään in vivo
15 -aktiivisuuden määrittämiseen.

³H-LTB₄:n sitoutumista marsun polymorfonukleaaristen leukosyyttien membraaniin inhiboivien yhdisteiden
20 määrittäminen

Tutkittavien yhdisteiden esikäsittely

Yhdisteet liuotetaan konsentraatioon, joka ylittää 100-kertaisesti tutkimuksessa käytettävän suurimman halutun konsentraation. Yhdisteistä valmistetaan sellaiset sarjalaimennokset, jotka kaikki ylittävät 100-kertaisesti
25 tutkimuksessa käytettävän halutun konsentraation. Yhdisteet liuotetaan tyyppillisesti DMSO:hon. Jos yhdisteet ovat liukenemattomia DMSO:hon, ne solubilisoidaan kuumentamalla tai käsittelemällä liuoksia ultraäänellä. Yhdisteet voidaan myös liuottaa etanoliin.
30

DMSO:n ja etanolin lopulliset konsentraatiot määrittämisessä voivat olla jopa 1 % ja 2 % (v/v) eikä näillä konsentraatioilla ei ole mitattavia vaikutuksia spesifiseen sitoutumiseen.

Membraanireseptorifraktion valmistus

Polymorfonukleaaristen leukosyyttien (PMN) käsille-
saamiseksi injektoidaan 25 - 30 urospuoliseen Hartley-mar-
suun (250 - 350 g) 6 ml 8-%:ista natriumkaseinaattiliuos-
5 ta. 18 - 24 tuntia myöhemmin marsut tapetaan dekapitoimal-
la. Peritoneaaliontelot huuhdellaan 15 ml:lla eristyspus-
kuria. Solut kootaan talteen ja sentrifugoidaan 200 x g:n
voimalla 10 minuutin ajan. Kontaminoivat punasolut voidaan
10 poistaa hajottamalla ne hypotonisessa liuoksessa. Solut
suspendoidaan uudelleen eristyspuskuriin ja sentrifugoi-
daan edellä kuvatulla tavalla. Ne suodatetaan harsokankaan
läpi ja sentrifugoidaan uudestaan. Saatu solunappi suspen-
doidaan 3 ml:aan ultraäänikäsittelypuskuria, solut laske-
taan ja niiden konsentraatio säädetään arvoon 1×10^8 so-
15 lua/ml. Suspensio hajotetaan jäällä, käyttäen viittä 30
sekunnin mittaista käsittelyä, joiden välillä pidetään
1 minuutin pituiset tauot. Homogenaatti sentrifugoidaan
200 x g:n voimalla 10 minuutin ajan 4 °C:ssa. Supernatan-
tista otetut näytteet pipetoidaan suurella nopeudella toi-
20 mivan sentrifugin putkiin (1 putki kolmea marsua kohti).
Putket sentrifugoidaan 49 000 x g:n voimalla 4 °C:ssa 15
minuutin ajan. Saadut napit suspendoidaan uudelleen käyt-
tämällä kolmea viiden sekunnin mittaista käsittelyjaksoa
ultraäänellä, joiden välillä pidetään 20 sekunnin pituiset
25 tauot. Suspensio sentrifugoidaan 50 000 x g:n voimalla
4 °C:ssa 20 minuutin ajan. Saadut napit varastoidaan
-70 °C:ssa korkeintaan kolme kuukautta.

Sitoutumismäärityksessä tapahtuvaa käyttöä varten
nappi sulatetaan huoneenlämmössä ja se suspendoidaan
30 9 ml:aan määrityspuskuria (ultraäänikäsittely voi olla
tarpeellinen).

Sitoutumismääritys

Kunkin määritysputken (16 x 100 mm) sisältö on seuraava:

345 ml määrityspuskuria

5 5 ml tutkittavaa yhdistettä tai liuotinta

50 ml ^3H -LTB₄ (0,50 nM)

100 ml proteiini valmistetta (0,2 mg)

10 Inkuboinnit suoritetaan 30 °C:ssa 40 minuutin ajan vesihauteella. Reaktiot aloitetaan lisäämällä (^3H)-LTB₄-liuosta. Näytteet kootaan talteen Brandel M24 -mallisella solujen talteenottolaitteella sitoutumismäärityksiä varten. Putket on pestävä yhteensä 19 ml:lla kylmää pesupuskuria.

15 Suodattimet siirretään 7 ml:n muovisiin tuike-laskijapulloihin, joihin on lisätty 6,0 ml asianmukaista tuikenestettä (esim. Scintiverse^R). 12 tunnin tasapainotumisen jälkeen lasketaan radioaktiivisuus nestetuikelaskijalla, jonka säädöt on asetettu sopiviksi tritiumille.

20 Tarvittavien kontrollimääritysputkien sisältö on seuraava:

(a) Kokonaissitoutuminen: tutkittava yhdiste jätetään kokonaan pois; tämän tilalla käytetään puskuria.

(b) Epäspesifinen sitoutuminen: Käytetään leimalla varustamatonta ligandia konsentraatiossa 1 mM.

25 (c) Liuotinkontrollit: Mikäli tutkittava yhdiste on liuotettu liuottimeen, tarvitaan sekä kokonaissitoutumista että epäspesifistä sitoutumista varten kontrolleja, jotka sisältävät liuotinta mutta eivät tutkittavaa yhdistettä.

Laskutoimitukset:

30 Spesifinen sitoutuminen määritetään sellaiseksi määräksi radioaktiivista ligandia, jonka sitoutumisen ehkäisee 1000-kertainen ylimäärä leimalla varustamatonta ligandia, tämä on toisin sanoen sellainen kokonaissitoutuminen, josta on vähennetty epäspesifinen sitoutuminen.

Tämä toiminnallinen määritelmä vahvistetaan kokonaissitoutumisen Scatchard-tutkimuksella.

5 Spesifisen sitoutumisen inhibitio määritellään tutkittavan yhdisteen aikaansaamana vähenemisenä spesifisessä sitoutumisessa,

$$\frac{SB_c - SB_r}{SAB_c} \times 100$$

10

jossa SB_c on spesifinen sitoutuminen tutkittavan yhdisteen puuttuessa ja SB_r on spesifinen sitoutuminen tutkittavan yhdisteen läsnä ollessa. I_{50} -arvot (spesifisen sitoutumisen 50-%:iseen inhibitioon tarvittavat konsentraatiot) määritetään analysoimalla tutkittavan yhdisteen eri konsentraatioissa havaittu spesifinen sitoutuminen graafisesti.

15

Tämän tutkimuksen tulokset osoittavat, että tämän keksinnön mukaisilla yhdisteillä on arvokkaita sitoutumiso ominaisuuksia, jotka kohdistuvat LTB_4 -reseptoriin ja jotka ovat käyttökelpoisia tulehdustilojen ja yliherkkyysoireiden hoidossa.

20

LTB_4 :llä aiheutettu rakkulan muodostuminen marsussa LTB_4 :llä on osuus soluvälitteisesti aiheutuneessa tulehduksessa. LTB_4 :n aiheuttama PMN- ja makrofagisolujen kemokineesi ja kemotaksia ovat vaikuttaneet sen yhdistämiseen akuuttien tulehdusreaktioiden vaikutuksiin verisuonissa.

25

Tässä tutkimuksessa muodostuu marsun selkänahkaan rakkula injektoitaessa siihen intradermaalisesti 0,1 ml LTB_4 -liuosta, jonka konsentraatio on 10 mg/ml. Rakkula visualisoidaan ruiskuttamalla suonensisäisesti etukäteen indikaattorina toimivaa 1-%:sta Evan's Blue -väriainetta. LTB_4 :n lisäystä seuraavan 2 tunnin inkuboinnin jälkeen marsut tapetaan tukehduttamalla ne CO_2 :lla. Niiden selkänahka tarkastetaan ja käsiteltyjen kohtien halkaisijoita verra-

30

35

taan kontrollina toimineella kantaja-aineella ruiskutettujen kohtien halkaisijoihin.

Marsujen esikäsittely ja kohtelu

5 Marsut on pidettävä erillään 5 - 7 päivää ennen tutkimusta. Päivää ennen tutkimusta marsujen selkä ja takaraajat ajellaan karvattomiksi varoen samalla ihon leikkaantumista. Ajelun jälkeen marsut pidetään paastolla, mutta niille annetaan vettä.

10 Tutkimuspäivänä marsut punnitaan ja ne merkitään musteella numeroilla 1 - 5 niiden tunnistamiseksi omassa ryhmässään. Ryhmät muodostetaan satunnaistamalla.

Yhdisteiden esikäsittely ja niiden antaminen eläimille

15 Kantaja-aineina suun kautta annettavien yhdisteiden annosteluun ovat polyetyleeniglykoli (PEG 400) (2 ml/kg) ja metocel (0,5 % w/v) (10 ml/kg). Tutkittavien yhdisteiden yhtenäisen suspendoitumisen tai liukenemisen tapahtuminen varmistetaan suorittamalla ultraäänikäsittely Branson-ultraäänilaitteella. Parenteraalisesti annosteltavat
20 yhdisteet liuotetaan fysiologiseen suolaliuokseen 0,1 N HCl:n ja 0,1 N NaOH:n avulla ja säätämällä tämän jälkeen pH lähelle neutraalia arvoa.

25 Vaikkakin tutkittavat yhdisteet annostellaan tavallisesti suun kautta, voidaan käyttää muita annosteluteitä, kuten suonensisäistä, intraperitoneaalista tai ihonalaista annostelua.

Leukotrieeni-B₄:n esikäsittely intradermaalista injeksiota varten

30 LTB₄ on saatavilla käyttöön etanoliin valmistettuna kantaliuoksena (50 mg/ml) ja sitä säilytetään -80 °C:ssa ennen käyttöönottoa. Sopivan suuruinen erä kantaliuosta pipetoidaan ampullista 10 ml:n lasipulloon pasteuripipetillä. Kantaliuos haihdutetaan tämän jälkeen kuivaksi joltamalla sen pintaan keskeytyksettä hitaasti argonkaasua.

Fosfaatilla puskuroituun fysiologiseen suolaliuokseen juuri valmistettuun 0,25-%:iseen naudan albumiini-liuokseen kuplitetaan argonkaasua kyllästymispisteeseen asti (noin 5 minuuttia). Haihdutettu LTB_4 :n kantaliuoserä rekonstituoidaan tämän jälkeen tällä argonilla kyllästytyllä kantaja-aineella siten, että lopulliseksi käyttökonsentraatioksi saadaan 10 mg/ml. Kumikorkilla suljettua LTB_4 -kantaliuospulloa pidetään tutkimuksen aikana vetisellä jäähauteella.

10 **Evan's Blue -väriliuoksen esikäsitteily**

Koska Evan's Blue on helposti havaittava plasma-proteiineihin sitoutuva markkeri, se on valittu tutkimuksen suorittajan apuvälineeksi tutkimuksessa syntyvien rakkuloiden mittauksiin. Evan's Blue -väriaine liuotetaan 15 1-%:seksi liuokseksi 0,9-%:iseen fysiologiseen suolaliuokseen. 1,25 cm:n mittaisilla nro 27:n neuloilla varustettujen ja 1-%:sella väriaineliuoksella täytettyjen 1 ml:n kertakäyttöisten muoviruiskujen lukumäärä määräytyy tutkimukseen mukaan otettavien eläinten lukumäärän perusteella.

20 **Kokeen suoritusvaiheet**

Tutkittavat yhdisteet tai niitä vastaavat kontrollit annetaan suun kautta käyttäen 7,5 cm:n pituisia nro 16:n annosteluputkia. Välittömästi annostelun jälkeen marsuihin ruiskutetaan suonensisäisesti 1 ml 1-%:ista Evan's Blue -väriainetta vasemman tai oikean ajellun takaraajan varvaslaskimoon. Tämä ruiskutus suoritetaan parhaiten käyttämällä 1 ml:n muoviruiskua, jossa on 1,25 cm:n pituinen nro 27:n neula. Välittömästi Evan's Blue -ruiskutuksen jälkeen marsuihin ruiskutetaan ihon alle kumpaankin ajellulla alueella ja selän keskiviivalla olevaan kahteen kohtaan 0,1 ml tehtyä argonilla kyllästettyä LTB_4 -liuosta (1 mg/0,1 ml). Kolmanteen kohtaan ruiskutetaan kantaja-ainekontrolliksi ihonalaisesti argonilla kyllästettyä 0,25-%:ista naudan albumiinia fosfaatilla puskuroidussa 35 fysiologisessa suolaliuoksessa.

Kahden tunnin kuluttua käsittelystä marsut tapetaan antamalla niiden hengittää hiilidioksidia. Hiilidioksidi annetaan yhdistämällä kaasusäiliöstä tuleva kumiletku muovipussiin, joka sisältää häkissä olevan marsuryhmän. Tu-

5

kehtuminen tapahtuu noin viiden minuutin aikana. Marsujen kuoltua niiden selkäpuoleinen iho tarkastetaan tulokseksi saatujen rakkuloiden kahden toisiaan vastaan kohtisuoraan suuntautuvan halkaisijan mittaamiseksi. Kunkin rakkulan pinta-ala määritetään kaavasta: pinta-

10

ala = πr^2 .

Laskutoimitukset ja tilastolliset tunnusluvut

Kustakin marsusta lasketaan niiden kahdesta ruiskutuskohtasta saatujen rakkuloiden pinta-alojen keskiarvo korjattuna sillä rakkulan pinta-alaan syntyneellä vaikutuksella, joka oli fosfaatilla puskuroituun fysiologiseen suolaliuokseen valmistetun 0,25-%:isen naudan albumiinin ruiskutuksen aiheuttama. Tämän jälkeen lasketaan kunkin käsittelyryhmän pinta-alan keskiarvo ja tätä vastaava keskiarvo.

15

Tutkittavalla yhdisteellä suoritettuna käsittelyn aiheuttama prosentuaalinen inhibitio kantaja-aineella käsitellyn kontrollirakkulan pinta-alasta laskettiin käyttäen seuraavaa yhtälöä:

20

25

$$\frac{\text{Rakkulan keskimääräinen pinta-ala}_{\text{[kontrolli]}} - \text{Rakkulan keskimääräinen pinta-ala}_{\text{[käsitelty]}}}{\text{Rakkulan keskimääräinen pinta-ala}_{\text{[kontrolli]}}}$$

Useiden annosten käyttöön perustuvissa kokeissa voidaan 50-%:isen inhibition (ED_{50}) aiheuttava tutkittavan yhdisteen annos laskea vastetta kuvaavasta regressioyhtälöstä (y):n prosentuaalisena inhibitiona ja annoksen (x) logaritmina ja arvioimalla (ED_{50}) yhtälöstä $\hat{y}(50) = bx + m$, jossa

30

35

\hat{y} = 50-%:inen inhibitio

x = tutkittavan yhdisteen annos

b = annosvastesuoran kulmakerroin ja

m = annosvastesuoran leikkauspiste

ED_{50} :n 95-%:iset luotettavuusrajat lasketaan regressioyhtälöstä käyttämällä Litchfieldin ja Wilcoxonin menetelmää, jossa:

$$\begin{aligned} 5 \quad ED_{25} &= \hat{y}(25) = bx + m, \\ ED_{75} &= \hat{y}(75) = bx + m \text{ ja} \end{aligned}$$

$$10 \quad S = \frac{(ED_{75}/ED_{50}) + (ED_{50}/ED_{25})}{2}$$

jossa S on kulmakerroinfunktio, jota on käytetty rajakerroin fED_{50} 2,77/ \sqrt{N} laskemiseksi käyttäen $fED_{50} = S \cdot 2,77$ on estimaattori, N on kaikkiin annoksiin käytettyjen eläinten lukumäärän neliöjuuri ja fED_{50} on kerroin, jota on käytetty ED_{50} :n ylä- (RU) ja ala- (RL) -rajojen määrittämiseen seuraavasti: $RU = ED_{50} \times fED_{50}$ ja $RL = ED_{50} - fED_{50}$. Tutkittavalla yhdisteellä tehdystä käsittelystä johtuvan mahdollisen inhibition tilastollinen merkitsevyys voidaan laskea koetuloksista käyttämällä Studentin t-testiä (kaksipuolinen testi).

Validiteetti- ja spesifisyystutkimukset

Käsittelyyn käytettävä LTB_4 :n annos, jonka suuruus oli 1 mg/0,1 ml/kohde, valittiin käytettäväksi tutkimuksiin, joissa määritettiin saadun rakkulan muodostumisen toistettavuus, herkkyys ja suorituksen esteettömyys. Tutkimuksissa on käynyt ilmi, että LTB_4 :n aiheuttamien rakkuloiden koko on suoraan verrannollinen annettuun annokseen.

Rutiinimäärityksen kestoajaksi valittiin tutkimukseen 2 tunnin inkubointiaika intradermaalisesti annetun LTB_4 -annoksen jälkeen. Inkuboinnin kesto koskevat tutkimukset antoivat todisteita siitä, että kahden tunnin päätepisteessä saatiin mitattavissa olevia ja toistettavia rakkuloita.

35 Tässä tutkimuksessa käytetyistä tämän keksinnön mukaisista yhdisteistä saatujen tulosten tarkastelu viit-

taa siihen, että niillä on arvokkaita ominaisuuksia LTB_4 -antagonisteina.

Vielä yksi tutkimus, jota voidaan käyttää tämän keksinnön mukaisten yhdisteiden LTB_4 :lle antagonististen aktiivisuuksien ilmentämiskyvyn määrittämisessä, on seuraavanlainen:

Marsun polymorfonukleaaristen leukosyyttien aggregaatiomääritys

Marsun PMN-solujen eristys

10 Kahteen urospuoliseen marsuun (250 - 300 g), jotka on nukutettu kevyesti CO_2 :lla tai eetterillä, injektoidaan intraperitoneaalisesti 6 ml 6-%:ista Na-kaseinaattia (fysiologisessa suolaliuoksessa). Seuraavana päivänä (18 - 24 tuntia injektion jälkeen) eläimet tapetaan dekapitoimalla tai käyttämällä CO_2 :n yliannosta ei-kliinisten laboratorioden tutkimusmenetelmien SOP:n mukaan.

15 Eläimistä erotetaan vatsanahan keskiviivan kohdalla oleva alue ja vatsaonteloon injektoidaan 13 ml Hanksin puskuriliuosta (tämän koostumus on 500 ml 1 mM EDTA/500 ml Hanks-puskuria) sekä 2 ml 7-%:ista natriumsitraattia. Marsua heilutellaan edestakaisin viisi kertaa. Vatsaontelon seinämän keskiviivan vasemmalle puolelle tehdään pieni aukko (välttämättä katkaisemasta selvästi havaittavia verisuonia). Liekissä pyöristetyllä pasteurpipetillä pipetoidaan vatsaontelosta saadut puskurit sekä solut kahteen pes-
25 tyyn Nalgene (Oak Ridge) -sentrifugiputkeen (kumpaankin putkeen tulee puolet puskurista ja soluista). Putket täytetään tämän jälkeen 50 ml:n tilavuuteen lisäämällä niihin vielä sitraatti-Hanks -puskuria ja ne sentrifugoidaan nopeudella 4 000 kierrosta minuutissa 10 minuutin ajan.

30 Solunapit suspendoidaan uudelleen 1 ml:aan sitraatti-Hanks-puskuria ja ne laimennetaan 50 ml:n tilavuuteen samalla puskurilla. Soluja inkuboidaan 30 minuuttia huoneenlämmössä Hema-Tek-näytteensekoittajalla. Solut suodatetaan kahden harsokangaskerroksen läpi 50 ml:n muovisiin

dekanterilaseihin PMN-solujen yhteenkerääntymien poistamiseksi ja ne siirretään tämän jälkeen uusiin pestyihin 50 ml:n Nalgene-sentrifugiputkiin.

5 Solut sentrifugoidaan 5 minuutin ajan, ne suspendoidaan uudelleen 50 ml:aan tuoretta puskuria, sentrifugoidaan uudelleen ja suspendoidaan tämän jälkeen uudelleen 3 ml:aan Hanksin puskuria, johon ei ole lisätty sitraattia. (Sentrifugoinnin jälkeen solut suspendoidaan aina uudelleen ensiksi 1 ml:aan haluttua tuoretta puskuria).

10 50-kertaisesti laimennettu erä pestyistä soluista lasketaan käyttäen mikroskooppia ja hemosytometriä.

PMN-solut lasketaan seuraavasti:

1. Laimennetaan 50 ml soluja 450 ml:aan Hanksin puskuria.

15 2. Laimennetaan 50 ml laimennosta (1) seoksella, jossa on 150 ml Hanksin puskuria sekä 50 ml toluidiini-sineä (laimennus on kokonaisuudessaan 50-kertainen). Laimennosta (2) lisätään hemosytometriin 10 ml ja solut lasketaan 16 suuresta neliöstä (laskettu tilavuus = 1 ml).

20 Hemosytometrissä käytetty suurennos on 40-kertainen. Värjäytymättömät solut ovat PMN-soluja.

Laskutoimitus: lasketun solumäärän oletetaan olevan 149 solua.

$$25 \quad \frac{\text{laskettujen solujen lkm/ml} \times \text{laimennuskerroin} \times 2 \text{ ml}}{\text{haluttu lopullinen solukonsentraatio}} = \frac{\text{tarvittava lopullinen puskuri tilavuus/ml}}{\text{soluja}}$$

$$\text{soluja/ml} = 149/0,0001 = 1\,490\,000 \text{ solua/ml}$$

$$30 \quad \frac{1,49 \times 10^6 \times 50 \times 1}{3 \times 10^7} = \frac{7,45 \times 10^8}{3 \times 10^7} = 2,48 \text{ ml/ml laskettuja soluja}$$

35 Solut täytyy siten laimentaa 2,48-kertaisesti Hanksin puskurilla ($2,48 \times 3 = 7,44$ ml; $7,44 - 3,0 = 4,44$; lisätään 4,44 ml puskuria 3 ml:aan pestyjä soluja). Tästä saadaan

7,44 ml soluja, joiden konsentraatio on 3×10^7 solua millilitrassa.

Laitteen asetukset

5 Kyvetit, jotka sisältävät 1×10^7 solua/ml (166 ml PMN-soluja sekä 334 ml puskuria), sekä niissä olevat siipimagneetit asetetaan aggregaatiomittauslaitteen näytekuoppiin. Piirturipaperin nopeus säädetään nopeudelle 30 cm/h. Vaimennussäätö käännetään keskialueelle ja piirturin mV-alueasetukset lasketaan näyttämään täyttää poikkeamaa 50 mV:n alueelle. Painetaan aggregaatiomittauslaitteen punaista nollauspainiketta ja tehdään merkintä piirturikynien tarkasta asemasta. Kutakin aggregaatiomittauslaitteen kyvettiasemaa vastaavaa vasemmanpuoleista "PPP"-säättökiekkoa käännetään vasempaan tai oikeaan siten, että 10 niihin liittyvät piirturikynät kohdistuvat tarkasti punaista nollauspainiketta painaen merkittyihin paikkoihin. Sähköiset piirit on nyt "tasapainotettu". Pieniä tasapainotussäätöjä lukuunottamatta ei kynien asemiin saa enää tehdä muita muutoksia "PPP"-säättökiekkoja säätämällä.

20 Aggregaatiomittauslaitteesta poistetaan yksi siinä oleva kyvetti ja huomioidaan piirturikynän (positiivinen) suunta. Kyvetti pannaan takaisin paikoilleen. Piirturikynää siirretään piirturin nollaussäättökiekkoa käyttäen positiiviseen suuntaan piirturipaperin 95 %:n viivalle. 25 Kynät eivät saa liikkua punaista nollauspainiketta painettaessa. Kynät eivät myöskään saa liikkua muutettaessa täyttää poikkeamaa vastaavan herkkyysalueen suuruus 20 tai 10 mV:ksi (laite jätetään herkkyydelle 10 mV).

30 PMN-solujen yhteenkerääntymisen tulisi aiheuttaa piirturin kynän siirtymisen piirturipaperilla "negatiiviseen" suuntaan. Vastaavat säädöt tehdään aggregaatiomittauslaitteen toiseen kanavaan, mutta piirturin kynä nol-lataan piirturipaperin toiselle puolelle. Lopuksi nol-lauspainikkeen painamisesta joko piirturissa tai aggregaatiomittauslaitteessa eivät piirturin kynät saa liikkua 35

enempää kuin 1 tai 2 mm. Laitteen ollessa asetettuna tällä tavoin saadaan solujen aggregaatiosta johtuva piirturikynän poikkeama maksimaaliseksi.

Aggregaatiotutkimukset

- 5 Kyvettiin, joka sisältää 334 ml puskuria ja siipimagneetit, lisätään 166 ml PMN-soluja, 10 m $\text{Ca}^{++}/\text{Mg}^{++}$ (70/et mM; 1,4/0,7 mM lopullinen) ja 5 ml 10 mM sytokalasiini- β , aggregaatiomittauslaitteen annetaan lämmitä (37 °C) 5 minuutin ajan ja tämän jälkeen lisätään 1 ml tutkittavaa
- 10 yhdistettä DMSO:ssa tai pelkästään DMSO-kantaja-ainetta. Mahdollisia yhdisteen aiheuttamia vaikutuksia seurataan 2 minuutin ajan, tämän jälkeen lisätään 5 ml annos agonistia (LTB_4 , PAF jne.) ja vastetta seurataan ainakin 2 minuutin ajan. Tässä määrittämisessä käytetyt agonistien standardikonsentraatiot ovat arakidonihappo, 6 mM; LTB_4 , 0,3 nM; PAF, 30 pM; ja FMLP, 0,6 nM.

- 20 Aggregaatio kvantitoidaan määrittämällä ilmoitettu piirturin viivan keskimääräinen maksimaalinen poikkeama millimetreinä 1 minuutin tai tätä lyhyemmän ajankohdan kohdalla LTB_4 :n lisäyksen jälkeen. Kontrollina käytetyllä arakidonihapolla voi maksimaalinen vaste kehittyä jonkin verran tätä hitaammin.

- 25 Aggregaatiomittauslaitteen kussakin piirturikanavassa on käytettävä tämän omaa kontrolliaggregaatiiosarjaa. Kaikki yhdisteet on tutkittava ainakin kaksi kertaa kussakin halutussa konsentraatiossa. Havaittu inhiboiva aktiivisuus ilmoitetaan tästä kanavasta määritettynä ja kontrolleihin verrattuna havaittuna keskimääräisenä prosentuaalisena muutoksena (inhibitiona). Kontrolleihin on
- 30 kuuluttava asianmukaiset liuotinta sisältävät nollanäytteet.

Edellisen kokeen tulokset osoittavat sen, että tämän keksinnön suojapiiriin kuuluvilla yhdisteillä on LTB_4 :ää inhiboivaa aktiivisuutta.

Tämä keksintö liittyy myös farmaseuttisiin koostumuksiin, jotka käsittävät yleisen kaavan I mukaista tuotetta tai tämän suolaa yhdistettynä vaihtoehtoisesti mihin tahansa yhteensopivaan tuotteeseen, joka voi olla inertti tai fysiologisesti aktiivinen. Tämän keksinnön mukaisia yhdisteitä voidaan koostumuksen muodossa antaa hoidettavalle nisäkkäälle useissa eri muodoissa, jotka sopivat valittuun antotapaan, toisin sanoen parenteraaliseen, oraaliseen, rektaaliseen tai paikalliseen antotapaan. Parenteraaliseen annostelutapaan kuuluu tässä suhteessa seuraavia annosteluteitä käyttäen suoritettu annostelu: suonensisäinen, intramuskulaarinen, ihonalainen, intraokulaarinen, intrasynoviaalinen ja epiteelin läpi tapahtuva annostelu, mukaanlukien transdermaalinen, oftalmisen, sublinguaalinen ja bukkiaalinen; paikallisesti tapahtuva annostelu, mukaanlukien oftalmisen, okulaarinen ja inhalatio nenän kautta sisäänpuhalluksen ja aerosolin avulla, ja rektaaliseen annostelutapaan kuuluu systeeminen annostelu.

Aktiivisia yhdisteitä voidaan annostella suun kautta, esimerkiksi inertin laimentimen kanssa sulavan ja syötävän kantaja-aineen kanssa tai se voidaan sulkea kovakuorisiin tai pehmytkuorisiin gelatiinikapseleihin tai puristaa tableteiksi tai yhdistää suoraan ruokavalion mukaiseen ravintoon. Suun kautta tapahtuvaa terapeutista annostelua varten voidaan aktiivinen yhdiste lisätä lisääaineeseen ja käyttää syötävien tablettien, suussa pidettävien tablettien, trokeiden, kapselien, eliksiirien, suspensioiden, siirappien ja kiekkojen muodossa ja muissa näitä vastaavissa muodoissa. Suun kautta annettavaksi tarkoitettuina kiinteinä koostumuksina voidaan käyttää tabletteja, pilleireitä, jauheita tai rakeita. Näiden koostumusten ja valmisteiden tulisi sisältää ainakin 0,1 % aktiivista yhdistettä. Koostumusten ja valmisteiden osuus prosenttiyksikköinä voi tietenkin vaihdella ja se voi olla esteettä mikä

tahansa osuus, joka mikä tahansa välillä noin 2 - noin 6 % yksikön painosta. Tällaisissa terapeuttisesti käyttökel-
 poisissa koostumuksissa olevan aktiivisen yhdisteen määrä
 on sopivan annoksen aikaansaamiseen tarvittava määrä. Tä-
 5 män keksinnön mukaiset edulliset koostumukset ja valmis-
 teet valmistetaan siten, että suun kautta otettava yksik-
 köannosmuoto sisältää noin 50 mg:sta 300 mg:aan aktiivista
 yhdistettä.

Tabletit, trokeet, pillerit, kapselit ja muut näitä
 10 vastaavat muodot voivat myös sisältää seuraavia aineita:
 sideainetta, kuten tragakanttikumia, arabikumia, maissi-
 tärkkelystä tai gelatiinia; lisäaineita, kuten dikalsium-
 fosfaattia, hajoamista edistävää ainetta, kuten maissi-
 tärkkelystä, perunatärkkelystä, algiinihappoa ja muita
 15 näitä vastaavia aineita; voiteluaineita, kuten magnesium-
 stearaattia; voidaan myös lisätä makeutusainetta, kuten
 sakkaroosia, laktoosia tai sakkariinia tai aromiainetta,
 kuten piparminttua, gaulteriaöljyä tai kirsikka-aromia.
 Kun yksikköannosmuoto on kapseli, se voi sisältää edelli-
 20 sen tyyppisten materiaalien lisäksi nestemäistä kantaja-
 ainetta. Niissä voi esiintyä myös useita erilaisia mate-
 riaaleja päällysteinä tai aineina, jotka muokkaavat annos-
 yksikön fysikaalista muotoa jollakin muulla tavalla. Tab-
 letit, pillerit tai kapselit voidaan esimerkiksi päällysy-
 25 tää sellakalla, sokerilla tai kummallakin näistä. Siirappi
 tai eliksiiri voi sisältää aktiivista yhdistettä, makeu-
 tusaineena olevaa sakkaroosia, säilyteaineena olevia me-
 tyyli- ja propyyli- ja propyyli- ja propyyli- ja propyyli- ja propyyli-
 30 annosmuodon valmistamiseen käytettyjen materiaalien on
 oltava tietenkin farmaseuttisesti puhtaita ja olennaisesti
 myrkyttömiä käytetyissä määrissä. Aktiivinen yhdiste voi-
 daan lisäksi yhdistää ainetta jatkuvasti vapauttaviin pre-
 paraatteihin ja formulaatioihin.

Parenteraaliseen annosteluun tarkoitetut koostumukset voivat olla vesipitoisia tai vedettömiä steriilejä liuoksia, suspensioita tai emulsioita. Vapaana emäksenä tai farmakologisesti hyväksyttävänä suolana olevasta aktiivisesta aineesta voidaan valmistaa liuoksia veteen sekoittamalla tämä sopivaan pinta-aktiiviseen aineeseen, kuten hydroksipropyyliselluloosaan. Liuottimeksi tai mediumiksi voidaan käyttää propyleeniglykolia, polyetyleeniglykolia, kasvisöljyä, erityisesti oliiviöljyä, ja injektoitavia orgaanisia estereitä, esimerkiksi etyylioleaattia. Nämä koostumukset voivat myös sisältää adjuvantteja, erityisesti kostutus-, emulgointi- tai dispergointiaineita. Dispersio voidaan myös valmistaa glyseroliin, nestemäisiin polyetyleeniglykoleihin ja näistä aineista ja öljyistä valmistettuihin seoksiin. Tavallisissa varastoinnissa ja käytössä esiintyvissä olosuhteissa nämä valmisteet sisältävät säilyteainetta mikro-organismien kasvun ehkäisemiseksi. Sterilointi voidaan suorittaa useilla eri tavoilla, esimerkiksi käyttäen bakteriologista suodatinta, yhdistämällä koostumukseen sterilointiaineita, säteilyttämällä tai kuumentamalla. Ne voidaan myös valmistaa steriilien kiinteiden koostumusten muotoon, joka on tarkoitettu liuotettavaksi käyttöhetkellä steriiliin veteen tai mihin tahansa injektoitavaan steriiliin mediumiin.

Rektaaliseen annosteluun tarkoitetut koostumukset ovat suppositorioita tai rektaalikapseleita, jotka voivat sisältää aktiivisen aineen lisäksi lisäaineita, kuten kaa-kaovoita tai Suppocire-tuotetta. Paikallisannosteluun tarkoitetut koostumukset voivat olla esimerkiksi voiteita, pomadoja tai lotionoja.

Injektiokäyttöön soveltuviin farmaseuttisiin annostelumuotoihin kuuluvat steriilien injektoitavien liuosten tai dispersioiden ex tempore -valmistukseen soveltuvat steriilit vesipitoiset liuokset tai dispersiot ja steriilit jauheet. Kaikissa tapauksissa annostelumuodon on olta-

va steriili ja sen on oltava siinä määrin nestemäistä, että se on käsiteltävissä vaivatta ruiskulla. On toivottavaa, että se on pysyvä valmistus- ja varastointiolosuhteissa ja siihen on lisättävä säilöntäaineita suojaamaan sitä mikro-organismeista, kuten bakteereista ja sienistä, aiheutuvalta kontaminaatiolta. Kantaja-aine voi olla liuotin tai dispergointimedium, joka sisältää esimerkiksi vettä, etanolia, polyolia (esimerkiksi glyserolia, propyleeniglykolia ja nestemäistä polyetyleeniglykolia ja näitä vastaavia aineita), näiden sopivia seoksia ja kasvisöljyjä. Sopiva juoksevuus voidaan saada säilymään esimerkiksi käyttämällä päällystettä, kuten lesitiiniä, säilyttämällä vaadittava partikkelikoko dispersioiden ollessa kyseessä ja käyttämällä pinta-aktiivisia aineita. Mikro-organismien vaikutusta voidaan torjua käyttämällä antibakteriaalisia ja antifungaalisia aineita, esimerkiksi parabenejä, klooributanolia, fenolia, sorbiinihappoa, timerosalia ja muita näitä vastaavia aineita. Monissa tapauksissa on edullista lisätä koostumukseen isotonisia aineita, esimerkiksi soke-reja tai natriumkloridia. Injektoitavien koostumusten absorption tapahtuminen pitkähkön ajan kuluessa saadaan aikaan käyttämällä absorptiota viivästäviä aineita, esimerkiksi aluminiummonostearaattia ja gelatiinia.

Steriilit injektoitavat liuokset valmistetaan lisäämällä vaadittava määrä aktiivista yhdistettä sopivaan liuottimeen yhdessä tarvittavien edellä lueteltujen muiden aineosien kanssa, jonka jälkeen suoritetaan sterilointi suodattamalla. Dispersiot valmistetaan tavallisesti yhdistämällä eri tavoin steriloitu aktiivinen ainesosa steriiliin kantaja-aineeseen, joka sisältää perusdispersiomediumin ja edellä luetelluista aineista valitut tarvittavat muut aineosat. Steriilien injektoitavien liuosten valmistukseen tarvittavien steriilien jauheiden tapauksessa edulliset menetelmät ovat valmistus vakuumikuivauksella ja kylmäkuivausmenetelmällä, josta saadaan aktiivisen aineen

ohella mitä tahansa muuta haluttua aineosaa sisältävä jauhe käyttämällä tämän steriilisuodatettua liuosta.

Tämän keksinnön mukaiset tuotteet voivat ihmisiä hoidettaessa olla erityisen käyttökelpoisia tulehduspe-
 5 räisten sairauksien hoidossa. Nämä voivat tämän vuoksi osoittautua käyttökelpoisiksi luu-nivel-sairauksissa hoidettaessa nivelreumaa, reumaattista polyartriittia, spondylartriittia, kihtiä, artroosia ja kondrokalsinoosia sekä muissa tulehduksellisissa tautitiloissa, jotka kohdistuvat
 10 keuhkoihin, ruuansulatuskanavaan (haavainen paksusuolitulehdus, maksatulehdus, kirroosi, paksusuolen sairaudet, Crohnin tauti), ihoon (psoriaasi, herpes, akne, eryteema, ekseema, dermatiitti), silmiin ja nenätiehyisiin sekä suuonteloon ja hampaisiin. Niitä voidaan myös käyttää nasaa-
 15 listen ja bronkiaalisten allergioiden (astma) hoidossa. Tämän keksinnön mukaiset tuotteet voivat myös olla käyttökelpoisia siirteiden paikoilleen asettamiseen liittyvissä tulehduksissa parantamalla niiden yhteensopivuutta ympäröivän kudoksen kanssa. Ne voivat myös olla osallisina
 20 immunologisen järjestelmän säätelyssä (autoimmuunisairaudet), iskemiassa ja perfuusion uudelleen alkamisessa (erityisesti sydänlihaksen). Nämä tuotteet voivat myös vaikuttaa hyödyllisesti liikalämmön ja kivun hoidossa.

Hoitavan lääkärin tehtävänä on määrittää tämän keksinnön mukaisten terapeuttisten aineiden annos, joka so-
 25 veltuu parhaiten sairauden ehkäisyyn tai hoitoon ja jonka suuruus määräytyy annostelumuodon ja tietyn nimenomaisen valitun yhdisteen sekä tietyn nimenomaisen hoidettavan potilaan mukaan. Hoitava lääkäri pyrkii tavallisesti
 30 aloittamaan hoidon pienin annoksin nostoen annosta vähitellen kunnes vallitsevissa olosuhteissa saavutetaan optimaalinen vaikutus. Terapeuttinen annos on tavallisesti alueella 0,1 - 100 M/päivä tai noin 0,1 mg:sta noin 50 mg:aan ruumiinpainokiloa kohti päivässä annoksen olles-
 35 sa mahdollisesti tätäkin suurempi, vaikkakin annosteluun

voidaan käyttää useita erilaisia annosyksiköitä. Suun kautta tapahtuvaan annosteluun tarvitaan suurempia annoksia. Hoitava lääkäri määrää tavallisesti sopivimmaksi katsomansa annoksen hoidettavan potilaan iästä, painosta ja muista tälle ominaisista tekijöistä riippuen.

Tämän keksinnön mukaiset terapeutit yhdisteet voidaan annostella nisäkkäälle sellaisenaan tai yhdistettynä edellä mainittuihin farmaseuttisesti hyväksyttäviin kantaja-aineisiin yhdisteiden osuuden määräytyessä yhdisteen liukoisuuden ja kemiallisen luonteen, valitun annostelutien ja tavallisen farmaseuttisen käytännön perusteella.

Seuraavat esimerkit kuvaavat tämän keksinnön mukaisia koostumuksia.

Esimerkki A

Seuraavan koostumuksen mukaisia aktiivisen tuotteen tabletteja valmistetaan tavanomaista menettelytapaa noudattaen:

20	2,2-dimetyyli-6-[(4,6-difenyyli-2-pyridyyli)-oksi]heksanoiinihappo	100 mg
	tärkkelys	332 mg
	silika	120 mg
	magnesiumstearaatti	12 mg

Esimerkki B

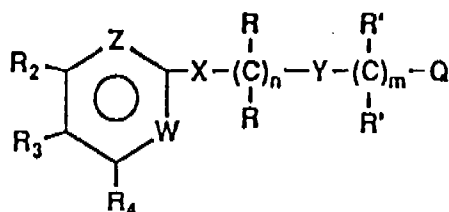
Seuraavan koostumuksen mukaisia aktiivisen tuotteen tabletteja valmistetaan tavanomaista käytäntöä noudattaen:

25	5-{2,2-dimetyyli-5-[(4,6-difenyyli-2-pyridyyli)oksi]pentyyli}-[1H]-tetratsoli	100 mg
	tärkkelys	332 mg
30	silika	120 mg
	magnesiumstearaatti	12 mg

Patenttivaatimukset:

1. Menetelmä yhdisteen valmistamiseksi, jolla on kaava:

5



10 jossa

m on 1 - 8, n on 0 - 8 ja n + m on 2 - 8;

X on S, O, NR", CR'R', CR'=CR', CO-NR", NR"-CO, CHR'-O tai sidos;

15 Y on S, O, NR", CR'R', CR'=CR', CO-NR", NR"-CO, CO, CR'-OH, fenyleeni, naftyleeni tai tyyppiä sisältävä syklee-

niryhmä, jolla on kaava , jossa Y₁ ja

The diagram shows a six-membered ring with a circle inside. It has substituents Y₁, Y₂, and R. A (CH₂)_p group is also attached to the ring.

20 Y₂ ovat toisistaan riippumatta CR' tai N, ja on pidettävä selvänä sitä, että ryhmistä Y₁ ja Y₂ ainakin toinen on N, p on 1 - 3, e on 0 tai 1 ja e on 0 silloin kun Y₁ on N;

W ja Z ovat N silloin, kun n + m on 2 - 6;

W ja Z ovat CR' silloin, kun n + m on 2 - 8;

25 ryhmistä W ja Z on toinen N ja toinen CR' silloin, kun n + m on 2 - 8;

30 R ja R' ovat toisistaan riippumatta R₁ tai R₁-alempi alkyyli tai vierekkäiset R ja/tai R'-ryhmät tai vierekkäiset R'- ja R"-ryhmät voivat yhdessä muodostaa ryhmän -(CH₂)_y-, jossa y on 2 - 4, jolloin näistä muodostuu 4 - 6-jäseninen rengas, ja samaan asemaan liittyneet R- ja/tai R'-ryhmät voivat yhdessä muodostaa spirosubstituentin -(CH₂)_z-CH₂-, jossa z on 0 - 4, tai alkylidenyyli-

substituentin =CHR₅, jossa R₅ on vety tai alkyyli;

R" voi myös olla vety, alkyyli tai aralkyyli;

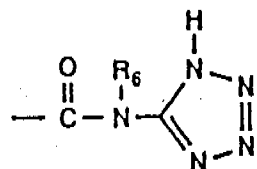
R_1 on vety, alkyyli, alkenyyli, sykloalkyyli, ar-
alkyyli, aryyli, hydroksi, alkoksi, aryylioksi, aralkoksi,
asyyli, halogeeni, amino, mono- ja dialkyyliamino, aral-
kyyliamino, asyyliamino, karboksi, karbalkoksi, karbamyyli
5 tai mono- ja dialkyylikarbamyli;

R_2 , R_3 ja R_4 ovat toisistaan riippumatta R_1 , R_1 -alem-
pi alkyyli-, tai mahdollisesti substituoitu mono- tai bi-
syklinen aryyli- tai heteroaryyliryhmä, joka sisältää 5 -
12 atomia, jossa kukin mainitun ryhmän käsittävä rengas
sisältää 0 - 2 heteroatomia, jotka ovat N, O tai S, pitäen
10 selvänä sitä, että mainitut heteroatomit eivät ole viki-
naalisia happi- ja/tai rikkiatomeja, ja lisäksi pitäen
selvänä sitä, että ryhmistä R_2 , R_3 tai R_4 ainakin yksi on
mainittu aryyli- tai heteroaryyliryhmä;

15 tai R_2 ja R_3 tai R_3 ja R_4 voivat yhdessä sen renkaan
kanssa, johon ne ovat kiinnittyneet, muodostaa vaihtoeht-
oisesti substituoidun fuusioidun bisyklisen [5,6]-,
[6,6]- tai [7,6]-rengassysteemin, jonka kummassakin ren-
kaassa voi olla 0 - 2 heteroatomia, jotka ovat N, O tai S,
20 pitäen selvänä sitä, että mainitut heteroatomit eivät ole
vikinaalisia happi- ja/tai rikkiatomeja;

R_4 voi myös olla $X_1-(CH_2)_t-R_3$ pitäen selvänä sitä,
että R_3 on mainittu mono- tai bisyklinen aryylirengassys-
teemi, X_1 on S, O, NR'', CR'R' tai CO ja t on 1 - 4; ja

25 Q on COOR₆, COOM, CONR₇R₇, CN tai CONHSO₂R₆, tai tet-
ratsolyyli, jossa voi olla substituentteina alkyyli, kar-
boksialkyyli tai karbalkoksialkyyli, ja



, jossa R_6 on vety, alkyyli tai aralkyyli,

R_7 on vety, alkyyli, aralkyyli tai sykloalkyyli, M on me-
talli- tai ammoniumsuola ja R_7 ja R_7 muodostavat yhdessä
35 3 - 6-jäsenisen renkaan, jolloin kun ryhmät R_2 ja R_3 kes-

kenään ja R_3 ja R_4 keskenään muodostavat fuusioituneen renkaan, niin R_7 on vety,

jolloin on pidettävä selvänä, että

alkyyli tarkoittaa tyydyttynyttä alifaattista hiilivetyä, joka on joko haara- tai suoraketjuinen ja alempi alkyyli tarkoittaa alkyyliä, jossa on 1 - 6 hiiliatomia;

alkenyylit tarkoittavat hiilivetyä, joka on ainakin yhdestä kohdasta tyydyttymätön ja joka voi olla haarautunut tai suoraketjuinen, ja jossa on 2 - noin 6 hiiliatomia;

alkoksi tarkoittaa (alempi alkyyli)-O-ryhmää;

sykloalkyyli tarkoittaa tyydyttynyttä syklistä alifaattista hiilivetyrengasta, jossa on 3 - 6 hiiliatomia;

aryyli tarkoittaa osittain tai täydellisesti tyydyttymätöntä karbosyklistä tai heterosyklistä aromaattista rengasta;

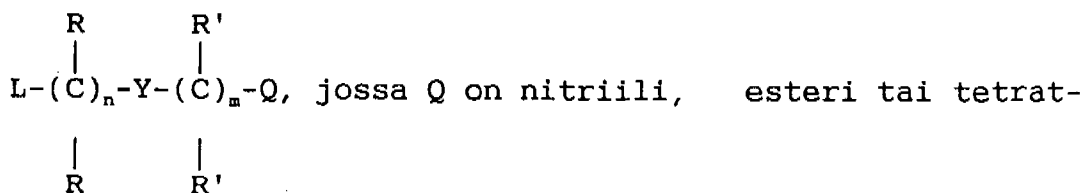
aralkyyli tarkoittaa alkyyli-ryhmää, jossa substituenttina on aryyli-radikaali;

halogeeni tarkoittaa halogeeniatomia;

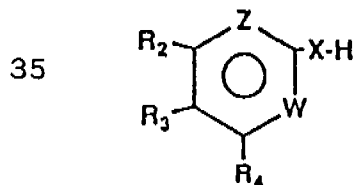
asyyli tarkoittaa ryhmää, joka on peräisin alkaanihaposta, josta on saatu poistamalla tästä hydroksyyli-ryhmä;

tai tämän farmaseuttisesti hyväksyttävän suolan valmistamiseksi,

a) annetaan yhdisteen, jolla on kaava



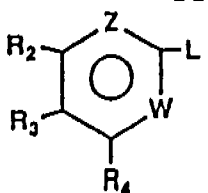
solyyli ja L on poistuva ryhmä, reagoita emäksisessä väliaineessa yhdisteen kanssa, jolla on kaava



b) annetaan hydroksi-, tioli- tai aminoyhdisteen,

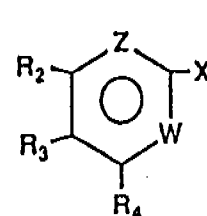
5 jolla on kaava
$$\text{H-X}-\begin{array}{c} \text{R} \\ | \\ (\text{C})_n \\ | \\ \text{R} \end{array}-\text{Y}-\begin{array}{c} \text{R}' \\ | \\ (\text{C})_m \\ | \\ \text{R}' \end{array}-\text{Q}$$
, jossa Q on nitrili,

esteri tai tetratsolyyli, reagoida yhdisteen kanssa, jolla

10 on kaava  , jossa L on poistuva ryhmä,

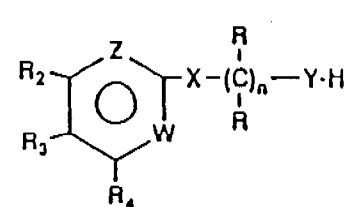
15 c) annetaan yhdisteen, jolla on kaava
$$\text{H-Y}-\begin{array}{c} \text{R}' \\ | \\ (\text{C})_m \\ | \\ \text{R}' \end{array}-\text{Q}$$
,

jossa Q on nitrili, esteri tai tetratsolyyli, reagoida emäksisessä väliaineessa yhdisteen kanssa, jolla on kaava

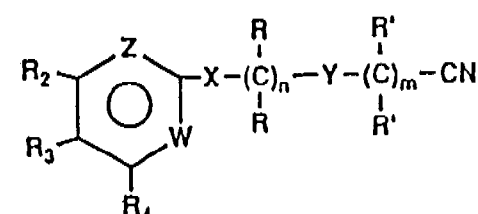
20  , jossa L on poistuva ryhmä,

25 d) annetaan yhdisteen, jolla on kaava
$$\text{L}-\begin{array}{c} \text{R}' \\ | \\ (\text{C})_n \\ | \\ \text{R}' \end{array}-\text{Q}$$
,

jossa Q on nitrili, esteri tai tetratsolyyli ja L on poistuva ryhmä, reagoida hydroksi-, tioli- tai aminoyh-

30 disteen kanssa, jolla on kaava  ,

35 e) muunnetaan nitrili, jolla on yleinen kaava:

40 

hapoksi, amidiksi tai 5-tetratsolyyliryhmäksi sinänsä tunnetulla tavalla siten, että tällä ei ole vaikutusta muualle molekyylissä, ja

5 f) haluttaessa valmistaa yhdiste, jossa Q on karboksiryhmä, saatu esteri muunnetaan hapoksi ja/tai saatu tuote muunnetaan tarvittaessa suolaksi.

2. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että

10 m on 1 ja n on 1 - 7;
 X on S tai O;
 Y on O tai CH₂;
 Z on N ja W on CR';
 R ja R' ovat toisistaan riippumatta vety tai alkyyli;

15 R₂ ja R₄ ovat toisistaan riippumatta vety tai aryyli-ryhmä, joka on fenyyli, tienyyli tai furyyli ja joka voi olla substituoitu 1 tai 2 substituentilla, jotka ovat toisistaan riippumatta alkyyli, alkoksi, metyleenidioksi, halogeeni, trifluorimetyyli, alkyylitio, nitro, amino,
 20 mono- tai dialkyyliamino, asetamido, trifluoriasetamido tai bentsamido, jolloin ryhmistä R₂ ja R₄ ainakin yksi on mainittu aryyli-ryhmä;

25 R₃ on vety tai se voi yhdessä R₂:n kanssa muodostaa fuusioidun bentseenirenkaan, jossa voi vielä muina substituentteina olla halogeeni, alkyyli tai alkoksi; ja

Q on sellainen COOR₆, COONa, CONR₇R₇ tai tetratsolyyli, jossa R₆ ja R₇ ovat toisistaan riippumatta vety tai alkyyli.

3. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että

30 m on 2 - 7 ja n on 0;
 X on sidos;
 Y on S tai O;
 W ja Z ovat N;
 35 R on vety;

R' on muista osapuolista riippumatta vety tai $(CH_2)_x-R_1$, jossa x on 0 - 2 ja jossa R_1 on vety, alkyyli, aralkyyli, aryyli tai halogeeni;

5 R_2 , R_3 ja R_4 ovat toisistaan riippumatta vety tai aryyliiryhmä, joka on fenyyli, tienyyli tai furyyli ja joka voi olla substituoitu 1 tai 2 substituentilla, jotka ovat toisistaan riippumatta alkyyli, alkoksi, hydroksi, asetoksi, bentsoyylioksi, metyleenidioksi, etyleenidioksi, aminometyleenioksi, aminovinyleeni, halogeeni, halogeenialkyyli, alkyylitio, nitro, amino, mono- tai dialkyylia-

10 amino, asetamido, ureido, trifluoriasetamido tai bent-

15 amido tai aryyliiryhmä, joka on imidatsoli, tiatsoli tai pyridyyli ja joka voi olla substituoitu 1 tai 2 substituentilla, jotka ovat toisistaan riippumatta alkyyli, alkoksi, hydroksi, asetoksi, bentsoyylioksi, halogeeni, halogeenialkyyli, alkyylitio, nitro, amino, mono- tai dialkyylia-

20 amino, asetamido, trifluoriasetamido tai bentsamido, pitäen selvänä sitä, että ryhmistä R_2 , R_3 tai R_4 ainakin yksi on mainittu aryyliiryhmä; tai

20 R_3 voi yhdessä R_2 :n kanssa muodostaa fuusioidun bentseenirenkaan, jossa muina substituentteina voi vielä olla halogeeni, alkyyli tai alkoksi; ja

25 Q on $COOR_6$, $COONa$, $CONR_7R_7$ tai tetratsolyyli, jossa R_6 on vety tai alkyyli, ja R_7 on vety, tai silloin, kun R_3 yhdessä R_2 :n kanssa mahdollisesti muodostavat fuusioidun bentseenirenkaan, niin se voi olla alkyyli silloin, kun $n + m < 5$.

4. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että

30 m on 2 - 8 ja n on 0

X on sidos;

Y on S tai O;

Z on N ja W on CR';

R on vety;

R' on muista osapuolista riippumatta vety tai $(\text{CH}_2)_x\text{-R}_1$, jossa x on 0 - 2 ja jossa R_1 on vety, alkyyli, aralkyyli, aryyli tai halogeeni;

5 R_2 , R_3 ja R_4 ovat toisistaan riippumatta vety tai alkyyli, tai aryyli, nimittäin fenyyli, tienyyli tai furyyli, joka voi olla substituoitu 1 tai 2 substituentilla, jotka ovat toisistaan riippumatta alkyyli, alkoksi, hydroksi, asetoksi, bentsoyylioksi, metyleenidioksi, etyleenidioksi, aminometyleenioksi, aminovinyleeni, halogeeni, 10 halogeenialkyyli, alkyylitio, nitro, amino, mono- tai dialkyyliamino, asetamido, ureido, trifluoriasetamido tai bentsamido tai aryyliiryhmä, joka on imidatsoli, tiatsoli tai pyridyyli ja joka voi olla substituoitu 1 tai 2 substituentilla, jotka ovat toisistaan riippumatta alkyyli, 15 alkoksi, hydroksi, asetoksi, bentsoyylioksi, halogeeni, halogeenialkyyli, alkyylitio, nitro, amino, mono- tai dialkyyliamino, asetamido, trifluoriasetamido tai bentsamido, jolloin ryhmistä R_2 , R_3 ja R_4 ainakin yksi on mainittu aryyliiryhmä ja useampi kuin yksi mainituista aryyliiryhmistä on orto-asemassa toisiinsa nähden; ja

20 Q on sellainen COOR_6 , COONa , CONR_7R_7 tai tetratsolyyli, jossa R_6 ja R_7 ovat toisistaan riippumatta vety tai alkyyli.

25 5. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että

m on 2 - 8 ja n on 0;

X on S tai O;

Y on sidos;

Z on N ja W on CR' ;

30 R on vety;

R' on muista osapuolista riippumatta vety tai $(\text{CH}_2)_x\text{-R}_1$, jossa x on 0 - 2 ja R_1 on vety, alkyyli, aralkyyli, aryyli tai halogeeni;

35 R_2 , R_3 ja R_4 ovat toisistaan riippumatta vety, R' tai aryyliiryhmä, joka on fenyyli, tienyyli tai furyyli ja

joka voi olla substituoitu 1 tai 2 substituentilla, jotka ovat toisistaan riippumatta alkyyli, alkoksi, metyleenidioksi, halogeeni, halogeenialkyyli, alkyylitio, nitro, amino, mono- tai dialkyyliamino, asetamido, trifluoriasetamido tai bentsamido, jolloin ryhmistä R_2 , R_3 ja R_4 ainakin yksi on mainittu aryylliryhmä; ja

Q on sellainen COOR_6 , COONa , CONR_7R , tai tetratsolyyli, jossa R_6 ja R_7 ovat toisistaan riippumatta vety tai alkyyli.

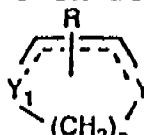
6. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että

n on 0 - 4, m on 0 - 5 ja $n + m$ on 0 - 6;

X on S, O, $\text{CR}'=\text{CR}'$ tai $\text{CHR}'-\text{O}$;

Y on fenyyli tai heterosyklinen rengas, jolla on

15

kaava  , jossa Y_1 ja Y_2 ovat toisistaan riippu-

matta CR' tai N ja on pidettävä selvänä, että ryhmistä Y_1 ja Y_2 ainakin toinen on N, ja p on 1 - 3;

20

Z on N ja W on CR' ;

R ja R' ovat toisistaan riippumatta vety tai $(\text{CH}_2)_x\text{-R}_1$, jossa x on 0 - 2;

R_1 on vety, alkyyli, aralkyyli, aryyli tai halogeeni;

25

R_2 on vety, alkyyli, sykloalkyyli tai aryylliryhmä, joka on fenyyli, tienyyli tai furyyli ja joka voi olla substituoitu 1 tai 2 substituentilla, jotka ovat toisistaan riippumatta alkyyli, alkoksi, metyleenidioksi, halogeeni, halogeenialkyyli, alkyylitio, nitro, amino, mono- tai dialkyyliamino, asetamido, trifluoriasetamido tai bentsamido;

30

R_3 on vety;

R_4 on vety tai aryylliryhmä, joka on fenyyli, tienyyli tai furyyli ja joka voi olla substituoitu 1 tai 2 substituentilla, jotka ovat toisistaan riippumatta alkyyli,

35

alkoksi, metyleenidioksi, halogeeni, halogeenialkyyli, alkyylitio, nitro, amino, mono- tai dialkyyliamino, asetamido, trifluoriasetamido tai bentsamido; pitäen selvänä sitä, että ainakin ryhmistä R_2 ja R_4 on ainakin toinen määrätty aryyli-ryhmä; ja

Q on sellainen COOR_6 , COONa , CONR_7 , tai tetratsolyyli, jossa R_6 ja R_7 ovat toisistaan riippumatta vety tai alkyyli.

7. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, tunnettu siitä, että

m on 1 - 4 ja n on 1 - 5;

X on S tai O;

Y on $\text{CO-NR}''$, $\text{NR}''\text{-CO}$, CO tai $\text{CR}'\text{OH}$;

Z on N ja W on CR' ;

R on vety;

R' on muista osapuolista riippumatta vety tai $(\text{CH}_2)_x\text{-R}_1$, jossa x on 0 - 2;

R'' on vety, alkyyli tai aralkyyli;

R_1 on vety, alkyyli, aralkyyli, aryyli tai halogeeni;

R_2 on vety, alkyyli, sykloalkyyli tai aryyli-ryhmä, joka on fenyyli, tienyyli tai furyyli ja joka voi olla substituoitu 1 tai 2 substituentilla, jotka ovat toisistaan riippumatta alkyyli, alkoksi, metyleenidioksi, halogeeni, halogeenialkyyli, alkyylitio, nitro, amino, mono- tai dialkyyliamino, asetamido, trifluoriasetamido tai bentsamido;

R_3 on vety;

R_4 on vety tai aryyli-ryhmä, joka on fenyyli, tienyyli tai furyyli ja joka voi olla substituoitu 1 tai 2 substituentilla, jotka ovat toisistaan riippumatta alkyyli, alkoksi, metyleenidioksi, halogeeni, halogeenialkyyli, alkyylitio, nitro, amino, mono- tai dialkyyliamino, asetamido, trifluoriasetamido tai bentsamido pitäen selvänä

sitä, että ryhmistä R_2 ja R_4 ainakin toinen on mainittu aryyliiryhmä; ja

5 Q on sellainen COOR_6 , COONa , CONR_7R_7 tai tetratsolyyli, jossa R_6 ja R_7 ovat toisistaan riippumatta vety tai alkyyli.

8. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että

$m + n$ on välillä 2 ja 8;

X on S, O, CR'R' tai CR'=CR';

10 Y on CR'R';

Z ja W ovat CR';

R on muista osapuolista riippumatta vety tai alkyyli;

15 R' on muista osapuolista riippumatta vety, alkyyli, aralkyyli, aryyli tai halogeeni;

20 R_2 on vety, alkyyli, sykloalkyyli tai aryyliiryhmä, joka on fenyyli, tienyyli tai furyyli ja joka voi olla substituoitu 1 tai 2 substituentilla, jotka ovat toisistaan riippumatta alkyyli, alkoksi, metyleenidioksi, halogeeni, halogeenialkyyli, alkyylitio, nitro, amino, mono- tai dialkyyliamino, asetamido, trifluoriasetamido tai bentsamido;

R_3 on vety tai alkyyli;

25 R_2 ja R_3 voivat yhdessä muodostaa fuusioituneen bentseenirenkaan, jossa substituenttina voi olla substituoidun tai substituomattoman R_1 -ryhmän sisältävä mono- tai bisyklinen aryylirengas ja/tai muina substituentteina esiintyvät halogeeni, alkyyli, alkoksi tai aralkoksi;

30 R_4 on vety tai aryyliiryhmä, joka on fenyyli, tienyyli tai furyyli ja joka voi olla substituoitu 1 tai 2 substituentilla, jotka ovat toisistaan riippumatta alkyyli, alkoksi, metyleenidioksi, halogeeni, halogeenialkyyli, alkyylitio, nitro, amino, mono- tai dialkyyliamino, asetamido, trifluoriasetamido tai bentsamido pitäen selvänä sitä,

että ryhmistä R_2 ja R_4 ainakin toinen on mainittu aryyli-ryhmä; ja

Q on sellainen $COOR_6$, $COONa$, $CONR_7R_7$ tai tetratsolyyli, jossa R_6 on vety tai alkyyli; ja

5 R_7 on vety tai silloin, kun R_3 yhdessä R_2 :n kanssa mahdollisesti muodostavat fuusioidun bentseenirenkaan, niin se voi olla alkyyli silloin, kun $m + n < 5$.

9. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että

10 $m + n$ on välillä 2 ja 7;

X on S , O , $CR'R'$ tai $CR'=CR'$;

Y on $CR'R'$;

Z on N tai CR' ja W on CR' ;

R on vety;

15 R' on muista osapuolista riippumatta vety, alkyyli, aralkyyli, aryyli tai halogeeni;

R'' on vety tai alkyyli;

20 R_2 on vety, alkyyli, sykloalkyyli, halogeeni tai aryyli-ryhmä, joka on fenyyli, tienyyli tai furyyli ja joka voi olla substituoitu 1 tai 2 substituentilla, jotka ovat toisistaan riippumatta alkyyli, alkoksi, metyleenidioksi, halogeeni, halogeenialkyyli, alkyylitio, nitro, amino, mono- tai dialkyyliamino, asetamido, trifluoriasetamido tai bentsamido;

25 R_3 on vety tai aryyli-ryhmä, joka on fenyyli, tienyyli tai furyyli ja joka voi olla substituoitu 1 tai 2 substituentilla, jotka ovat toisistaan riippumatta alkyyli, alkoksi, metyleenidioksi, halogeeni, halogeenialkyyli, alkyylitio, nitro, amino, mono- tai dialkyyliamino, asetamido, trifluoriasetamido tai bentsamido, jolloin ryhmistä R_2 ja R_4 ainakin toinen on mainittu aryyli-ryhmä;

30 R_4 on $X_1-(CH_2)_q-R_3$, jossa X_1 on O , NR'' , $CR'R'$ tai CO ja q on 1 - 4; ja

35 Q on $COOR_6$, $COONa$, $CONR_7R_7$ tai tetratsolyyli, jossa R_6 ja R_7 ovat toisistaan riippumatta vety tai alkyyli.

10. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, tunnettu siitä, että ainakin yksi ryhmistä R_2 , R_3 tai R_4 on substituoitu tai substituimaton mono- tai bisyklinen aryyli- tai heteroaryyliryhmä tai R_2 ja R_3 yhdessä tai R_3 ja R_4 yhdessä ovat fuusioitu rengas ja tämä voi olla vaihtoehtoisesti substituoitu ja jossa mainittu substituoitu on toisista riippumatta alkyyli, alkoksi, hydroksi, asetoksi, bentsoyylioksi, metyleenidioksi, etyleenidioksi, aminometyleenoksi, aminovinyleeni, halogeeni, halogeenialkyyli, tio, alkyylitio, nitro, amino, mono- ja dialkyyliamino, sykloalkyyliamino, asetamido, ureido, trifluoriasetamido, bentsamido, karboksi, karbalkoksi, karbaralkoksi, karbamyyli, mono- ja dialkyylikarbamyyli tai aryylikarbamyyli.

11. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, tunnettu siitä, että valmistettava tuote on 2,2-dimetyyli-6-[(4,6-difenyyli-2-pyridyyli)oksi]heksanoiinihappo, 2-etyyli-6-[(4,6-difenyyli-2-pyridyyli)oksi]heksanoiinihappo, 2-etyyli-2-metyyli-6-[(4,6-difenyyli-2-pyridyyli)oksi]heksanoiinihappo, 2-metyyli-6-[[4-(3,4-metyleenidioksisifenyyli)-6-fenyyli-2-pyridyyli]oksi]heksanoiinihappo tai 5-[1,1-dimetyyli-5-[(4,6-difenyyli-2-pyridyyli)oksi]pentyyli]-[1H]-tetratsoli tai tämän farmaseuttisesti hyväksyttävä suola.

12. Menetelmä patenttivaatimuksesta 1 määritellyn yhdisteen valmistamiseksi, jossa yhdisteessä oleva R_2 ja/tai R_4 sisältää aminosubstituentin, tunnettu siitä, että muutetaan patenttivaatimuksen 1 mukaisesti saatu tuote, jossa mainittu ryhmä sisältää nitrosubstituentin, millä tahansa tunnetulla menetelmällä, jolla nitror ryhmä muunnetaan aminoryhmäksi, aiheuttamatta muutoksia muualla molekyylissä ja mahdollisesti muutetaan saatu tuote suolaksi.

13. Menetelmä patenttivaatimuksessa 1 määritellyn yhdisteen valmistamiseksi, jossa yhdisteessä oleva R_2

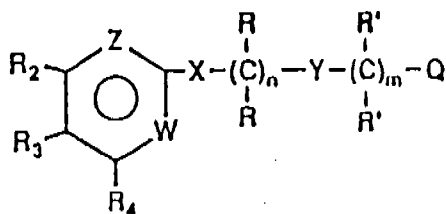
ja/tai R_4 sisältää alkyyliamino- tai dialkyyliaminosubstituentin, t u n n e t t u siitä, että muutetaan patenttivaatimuksen 1 mukaisesti saatu tuote, jossa mainittu ryhmä sisältää aminosubstituentin, millä tahansa aminoryhmän tunnetulla alkylointimenetelmällä, aiheuttamatta muutoksia muualla molekyyllissä ja mahdollisesti muutetaan saatu tuote suolaksi.

14. Menetelmä patenttivaatimuksessa 1 määritellyn yhdisteen valmistamiseksi, jossa yhdisteessä oleva R_1 ja/tai R_2 sisältää bentsoyyliamino- tai trifluoriasetamidosubstituentin t u n n e t t u siitä, että muutetaan patenttivaatimuksen 1 mukaisesti saatu tuote, jossa mainittu ryhmä sisältää aminosubstituentin, millä tahansa aminoryhmän tunnetulla asylointimenetelmällä, aiheuttamatta muutoksia muualla molekyyllissä.

Patentkrav:

1. Förfarande för framställning av en förening med formeln

5



10 där

m är 1 - 8, n är 0 - 8 och n + m är 2 - 8;

X är S, O, NR", CR'R', CR'=CR', CO-NR", NR"-CO, CHR' eller en bindning;

15

Y är S, O, NR", CR'R', CR'=CR', CO-NR", NR"-CO, CO, CR'-OH, fenylen, naftylen eller en kväveinnehållande

cyklengrupp med formeln $-(O)_e - \begin{array}{c} R \\ | \\ \text{---} \text{---} \text{---} \text{---} \text{---} \text{---} \\ / \quad | \quad \backslash \\ Y_1 \quad (CH_2)_p \quad Y_2 \end{array}$, där Y₁ och Y₂

20

där Y₁ och Y₂ oberoende av varandra är CR' eller N, och där det är underförstått att åtminstone endera av grupperna Y₁ och Y₂ är N, p är 1 - 3, e är 0 eller 1 och e är 0 när Y₁ är N;

W och Z är N när n + m är 2 - 6;

W och Z är CR' när n + m är 2 - 8;

25

endera av grupperna W och Z är N och den andra CR' när n + m är 2 - 8;

30

R och R' oberoende av varandra är R₁ eller R₁-lägre alkyl eller där de intill varandra liggande grupperna R och/eller R' eller de intill varandra liggande grupperna R' och R" tillsammans kan bilda en grupp -(CH₂)_y-, där y är 2 - 4, varvid dessa bildar en 4 - 6-(ledad) ring, och de i samma position kopplade grupperna R och/eller R' tillsammans kan bilda en spirosubstituent -CH₂-(CH₂)_z-CH₂-, där z är 0 - 4, eller alkylidenylsubstituent =CHR₅, där R₅ är 35 väte eller alkyl;

R" även kan vara väte, alkyl eller aralkyl;

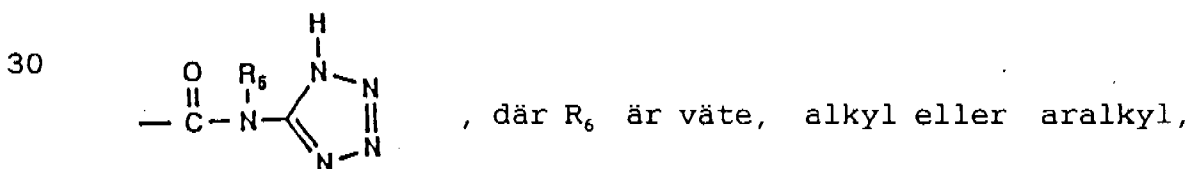
R₁ är väte, alkyl, alkenyl, cykloalkyl, aralkyl, aryl, hydroxi, alkoxi, aryloxi, aralkoxi, acyl, halogen, amino, mono- och dialkylamino, aralkylamino, acylamino, 5 karboxi, karbalkoxi, karbamyl eller mono- och dialkylkarbamyl;

R₂, R₃ och R₄ oberoende av varandra är R₁, R₁-lägre alkyl eller möjligen en substituerad mono- eller bicyklisk aryl- eller heteroarylgrupp som innehåller 5 - 12 atomer, 10 i vilken ringen i vardera av de nämnda grupperna innehåller 0 - 2 heteroatomer vilka är N, O eller S, underförstått att nämnda heteroatomer inte är vikinala syre- och/eller svavelatomer och dessutom underförstått att av grupperna R₂, R₃ eller R₄ åtminstone en är nämnda aryl- eller heteroarylgrupp; 15

eller R₂ och R₃ eller R₃ och R₄ kan tillsammans med den ring till vilken de är kopplade alternativt bilda ett substituerat fusionerat bicykliskt [5,6]-, [6,6]- eller [7,6]-ringsystem, där det i vardera ringen kan finnas 0 - 20 2 heteroatomer som är N, O eller S, underförstått att nämnda heteroatomer inte är vikinala syre- och/eller svavelatomer;

R₄ kan även vara X₁-(CH₂)_t-R₃ underförstått att R₃ är nämnda mono- eller bicykliska arylringsystem, X₁ är S, O, NR", CR'R' eller CO och t är 1 - 4; och 25

Q är COOR₆, COOM, CONR₇R₇, CN, CONHSO₂R₆, tetrazolyl eller tetrazolyl med substituenterna alkyl, karboxialkyl eller karbalkoxialkyl, och



R₇ är väte, alkyl, aralkyl eller cykloalkyl, M är ett metall- eller ammoniumsalt och R₇ och R₇ tillsammans bildar 35

en 3 - 6-ledad ring, underförstått att när grupperna R_2 och R_3 sinsemellan och R_3 och R_4 sinsemellan bildar en fusionerad ring är R_7 väte,

varvid det är underförstått, att

5 alkyl betyder ett mättat alifatiskt kolväte med antingen förgrenad eller rak ked, och lägre alkyl betyder en alkyl med 1 - 6 kolatomer;

alkenyl betyder ett kolväte med åtminstone ett omättnadsställe och vilket kolväte kan ha förgrenad eller 10 rak ked och som har från 2 till ca 6 kolatomer;

alkoxi betyder en (lägre alkyl)-O-grupp;

cykloalkyl betyder en mättad cyklisk alifatisk kolvätering med 3 - 6 kolatomer

15 aryl betyder en delvis eller helt omättad karbo-cyklisk eller heterocyklisk aromatisk ring;

aralkyl betyder en alkylgrupp som är substituerad med en arylradikal;

halogen betyder en halogenatom;

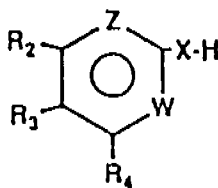
20 acyl betyder grupp som deriverats ur en alkansyra genom att avlägsna syrans hydroxylgrupp; eller framställning av ett farmaceutiskt godtagbart salt av denna,

25 a) låter en förening med formeln $L-(\overset{\text{R}}{\underset{\text{R}}{\text{C}}})_n-\text{Y}-(\overset{\text{R}'}{\underset{\text{R}'}{\text{C}}})_m-\text{Q}$,

där Q är en nitril, en ester eller entetrazolyl och L är en avgående grupp, i ett basiskt medium reagera med

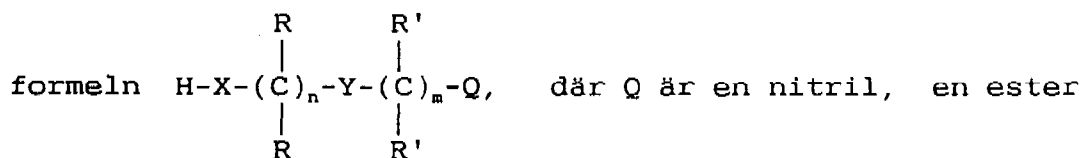
30

förening med formeln

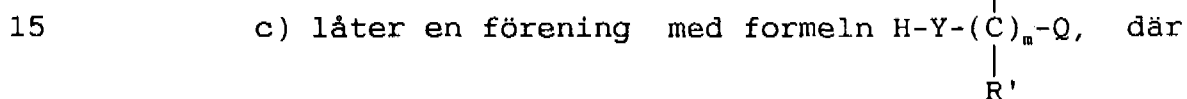
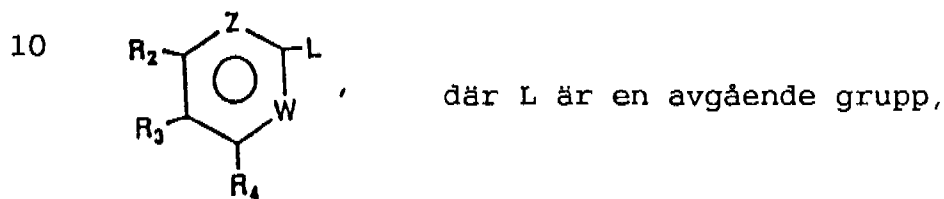


35

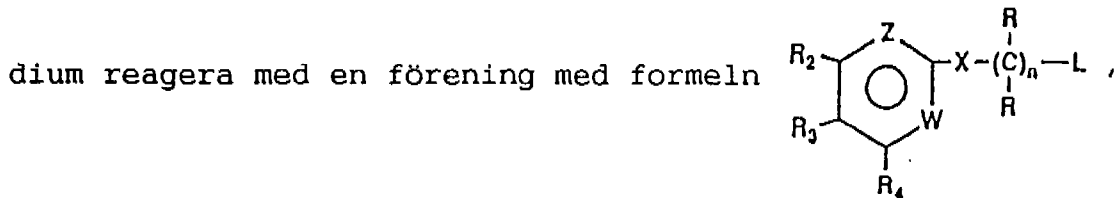
b) låter en hydroxi-, tiol- eller aminoförening med



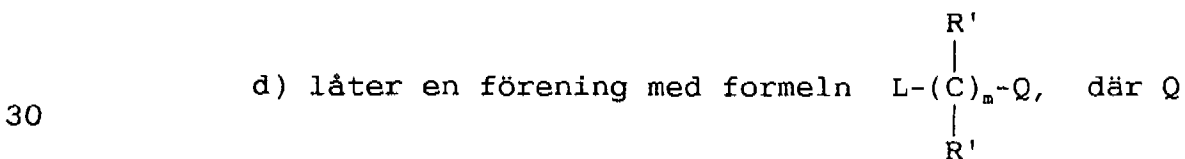
eller en tetrazolyl reagera med en förening med formeln



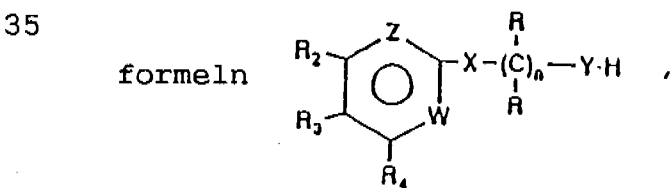
20 Q är en nitril, ester eller tetrazolyl, i ett basiskt me-



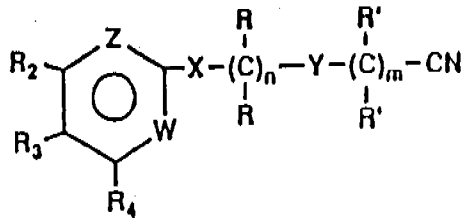
där L är en avgående grupp,



är en nitril, ester eller tetrazolyl och L är en avgående grupp, reagera med hydroxi-, tiol- eller aminoförening med



e) konverterar en nitril med den allmänna formeln:



5

på i och för sig känt sätt till en syra, amid eller en 5-tetrazolylgrupp, utan att påverka molekylen på något annat ställe, och

10

f) när det är önskvärt framställa en förening där Q är en karboxigrupp, konverterar den erhållna estern till en syra och/eller den erhållna produkten vid behov konverteras till ett salt.

15

2. Förfarande enligt patentkrav 1, k ä n n e - t e c k n a t därav, att

m är 1 och n är 1 - 7;

X är S eller O;

Y är O eller CH₂;

20

Z är N och W är CR';

R och R' oberoende av varandra är väte eller alkyl;

R₂ och R₄ oberoende av varandra är väte eller en arylgrupp som är fenyl, tienyl eller furyl, och som kan vara substituerad med 1 - 2 substituenten, som oberoende av varandra är alkyl, alkoxi, metylendioxi, halogen, trifluormetyl, alkyltio, nitro, amino, mono- eller dialkyl-amino, acetamido, trifluoroacetamido eller benzamido, underförstått att åtminstone en av grupperna R₂ och R₄ är nämnda arylgrupp;

25

R₃ är väte eller så kan den tillsammans med R₂ bilda en fusionerad benzenring som kan ytterligare kan vara substituerad med halogen, alkyl eller alkoxi; och

30

Q är COOR₆, COONa, CONR₇R₈, eller tetrazonyl, där R₆ och R₇ oberoende av varandra är väte eller alkyl.

3. Förfarande enligt patentkrav 1, k ä n n e -
t e c k n a t därav, att

m är 2 - 7 och n är 0;

X är en bindning;

5 Y är S eller O;

W och Z är N;

R är väte;

R' oberoende av övriga delar är väte eller $(CH_2)_x-$
R₁, där x är 0 - 2 och där R₁ är väte, alkyl, aralkyl, aryl
10 eller halogen;

R₂, R₃ och R₄ oberoende av varandra är väte eller en
arylgrupp som är fenyl, tienyl eller furyl, och som kan
vara substituerad med 1 - 2 substituenten, som oberoende
av varandra är alkyl, alkoxi, hydroxi, acetoxi, benzoyl-
15 oxi, metylendioxi, etylendioxi, aminometylenoxi, amino-
vinylen, halogen, halogenalkyl, alkyltio, nitro, amino,
mono- eller dialkylamino, acetamido, ureido, trifluoro-
acetamido eller benzamido eller en arylgrupp som är
imidazol, tiazol eller pyridyl och som kan vara subs-
20 tituerad med 1 - 2 substituenten, som oberoende av
varandra är alkyl, alkoxi, hydroxi, acetoxi, benzoyloxi,
halogen, halogenalkyl, alkyltio, nitro, amino, mono- eller
dialkylamino, acetamido, trifluoroacetamido eller benz-
amido, underförstått att åtminstone en av grupperna R₂, R₃
25 eller R₄ är nämnda arylgrupp; eller

R₃ tillsammans med R₂ kan bilda en fusionerad
benzenring som kan ytterligare kan vara substituerad med
halogen, alkyl eller alkoxi; och

Q är COOR₆, COONa, CONR₇R₇ eller tetrazolyl, där R₆
30 är väte eller alkyl och R₇ är väte eller kan, då R₃ till-
sammans med R₂ eventuellt bildar en fusionerad benzenring,
vara alkyl då $n + m < 5$.

4. Förfarande enligt patentkrav 1, k ä n n e -
t e c k n a t därav, att

35 m är 2 - 8 och n är 0

X är en bindning

Y är S eller O

Z är N och W är CR';

R är väte;

5 R' oberoende av övriga delar är väte eller $(\text{CH}_2)_x\text{-R}_1$, där x är 0 - 2 och där R_1 är väte, alkyl, aralkyl, aryl eller halogen;

R_2 , R_3 och R_4 oberoende av varandra är väte, alkyl eller en arylgrupp som är fenyl, tienyl eller furyl, och
10 som kan vara substituerad med 1 - 2 substituenten, som oberoende av varandra är alkyl, alkoxi, hydroxi, acetoxi, benzoyloxi, metylendioxi, etylendioxi, aminometylenoxi, aminovinyl, halogen, halogenalkyl, alkyltio, nitro, amino, mono- eller dialkylamino, acetamido, ureido, tri-
15 fluoroacetamido eller benzamido eller en arylgrupp som är imidazol, tiazol eller pyridyl och som kan vara substituerad med 1 - 2 substituenten, som oberoende av varandra är alkyl, alkoxi, hydroxi, acetoxi, benzoyloxi, halogen, halogenalkyl, alkyltio, nitro, amino, mono- eller
20 dialkylamino, acetamido, trifluoroacetamido eller benzamido, underförstått att åtminstone en av grupperna R_2 , R_3 eller R_4 är nämnda arylgrupp och att flera än en av nämnda arylgrupper är i orto-ställning i avseende å varandra; och

25 Q är COOR_6 , COONa , CONR_7 , eller tetrazolyl, där R_6 och R_7 oberoende av varandra är väte eller alkyl.

5. Förfarande enligt patentkrav 1, k ä n n e -
t e c k n a t därav, att

m är 2 - 8 och n är 0

X är S eller O;

30 Y är en bindning;

Z är N och W är CR';

R är väte;

35 R' oberoende av övriga delar är väte eller $(\text{CH}_2)_x\text{-R}_1$, där x är 0 - 2 och R_1 är väte, alkyl, aralkyl, aryl eller halogen;

R_2 , R_3 och R_4 oberoende av varandra är väte, R' eller en arylgrupp som är fenyl, tienyl eller furyl, och som kan vara substituerad med 1 - 2 substituenten, som oberoende av varandra är alkyl, alkoxi, metylendioxi, halogen, halogenalkyl, alkyltio, nitro, amino, mono- eller dialkylamino, acetamido, trifluoroacetamido eller benzamido, underförstått att åtminstone en av grupperna R_2 , R_3 eller R_4 är nämnda arylgrupp; och

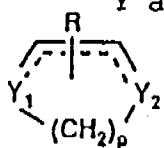
Q är $COOR_6$, $COONa$, $CONR_7R_7$ eller tetrazolyl, där R_6 och R_7 oberoende av varandra är väte eller alkyl.

6. Förfarande enligt patentkrav 1, k ä n n e - t e c k n a t därav, att

n är 0 - 4, m är 0 - 5 och $n + m$ är 0 - 6;

X är S, O, $CR'=CR'$ eller $CHR'-O$;

Y är fenyl eller en heterocyklisk ring med formeln



, där Y_1 och Y_2 oberoende av varandra är CR' eller N och det är underförstått att åtminstone endera av grupperna Y_1 och Y_2 är N, och p är 1 - 3;

Z är N och W är CR' ;

R och R' är oberoende av varandra väte eller $(CH_2)_x-R_1$, där x är 0 - 2;

R_1 är väte, alkyl, aralkyl, aryl, eller halogen;

R_2 är väte, alkyl, cykloalkyl, eller en arylgrupp som är fenyl, tienyl, eller furyl och som kan vara substituerad med 1 - 2 substituenten som oberoende av varandra är alkyl, alkoxi, metylendioxi, halogen, halogenalkyl, alkyltio, nitro, amino, mono- eller dialkylamino, acetamido, trifluoroacetamido eller benzamido;

R_3 är väte;

R_4 är väte eller en arylgrupp som är fenyl, tienyl eller furyl, och som kan vara substituerad med 1 - 2 substituenten, som oberoende av varandra är alkyl, alkoxi, metylendioxi, halogen, halogenalkyl, alkyltio, nitro,

amino, mono- eller dialkylamino, acetamido, trifluoroacetamido eller benzamido; underförstått att åtminstone endera av grupperna R_2 och R_4 är nämnda arylgrupp; och

5 Q är $COOR_6$, $COONa$, $CONR_7R_7$ eller tetrazolyl, där R_6 och R_7 oberoende av varandra är väte eller alkyl.

7. Förfarande enligt patentkrav 1, k ä n n e - t e c k n a t därav, att

m är 1 - 4 och n är 1 - 5;

X är S eller O;

10 Y är $CO-NR''$, $NR''-CO$, CO eller $CR'OH$;

Z är N och W är CR' ;

R är väte;

R' oberoende av övriga delar är väte eller $(CH_2)_x-$
15 R_1 , där x är 0 - 2

R'' är väte, alkyl eller aralkyl;

R_1 är väte, alkyl, aralkyl, aryl, eller halogen;

R_2 är väte, alkyl, cykloalkyl, eller en arylgrupp som är fenyl, tienyl, eller furyl och som kan vara substituerad med 1 - 2 substituenten som oberoende av varandra
20 är alkyl, alkoxi, metylendioxi, halogen, halogenalkyl, alkyltio, nitro, amino, mono- eller dialkylamino, acetamido, trifluoroacetamido eller benzamido;

R_3 är väte;

R_4 är väte eller en arylgrupp som är fenyl, tienyl eller furyl, och som kan vara substituerad med 1 - 2 substituenten, som oberoende av varandra är alkyl, alkoxi, metylendioxi, halogen, halogenalkyl, alkyltio, nitro, amino, mono- eller dialkylamino, acetamido, trifluoroacetamido eller benzamido; underförstått att åtminstone
25 endera av grupperna R_2 och R_4 är nämnda arylgrupp; och

Q är $COOR_6$, $COONa$, $CONR_7R_7$ eller tetrazolyl, där R_6 och R_7 oberoende av varandra är väte eller alkyl.
30

8. Förfarande enligt patentkrav 1, k ä n n e - t e c k n a t därav, att

35 $m + n = 2 - 8$;

X är S, O, CR'R' eller CR'=CR';

Y är CR'R';

Z och W är CR';

R oberoende av övriga delar är väte eller alkyl

5 R' oberoende av övriga delar är väte, alkyl, aralkyl, aryl eller halogen;

R₂ är väte, alkyl, cykloalkyl, eller en arylgrupp som är fenyl, tienyl, eller furyl och som kan vara substituerad med 1 - 2 substituenten som oberoende av varandra är alkyl, alkoxi, metylendioxi, halogen, halogenalkyl, alkyltio, nitro, amino, mono- eller dialkylamino, acetamido, trifluoroacetamido eller benzamido;

10

R₃ är väte eller alkyl;

R₂ och R₃ tillsammans kan bilda en fusionerad benzenring som kan vara substituerad med en substituerad eller en osubstituerad mono- eller bicyklisk arylring som innehåller en R₁-grupp och vilken fusionerad benzenring ytterligare kan vara substituerad med halogen, alkyl, alkoxi eller aralkoxi;

15

R₄ är väte eller en arylgrupp som är fenyl, tienyl eller furyl, och som kan vara substituerad med 1 - 2 substituenten, som oberoende av varandra är alkyl, alkoxi, metylendioxi, halogen, halogenalkyl, alkyltio, nitro, amino, mono- eller dialkylamino, acetamido, trifluoroacetamido eller benzamido underförstått att åtminstone endera av grupperna R₂ och R₄ är nämnda arylgrupp; och

20

Q är COOR₆, COONa, CONR₇R₇ eller tetrazolyl, där R₆ är väte eller alkyl; och

25

R₇ är väte eller kan, då R₃ tillsammans med R₂ eventuellt bildar en fusionerad benzenring, vara alkyl då $m + n < 5$.

30

9. Förfarande enligt patentkrav 1, k ä n n e - t e c k n a t därav, att

$m + n = 2 - 7$;

35 X är S, O, CR'R' eller CR'=CR';

Y är CR'R';

Z är N eller CR' och W är CR';

R är väte;

R' oberoende av övriga delar är väte, alkyl, aralkyl, aryl eller halogen;

R" är väte eller alkyl;

R₂ är väte, alkyl, cykloalkyl, halogen eller en arylgrupp som är fenyl, tienyl, eller furyl och som kan vara substituerad med 1 - 2 substituenten som oberoende av varandra är alkyl, alkoxi, metylendioxi, halogen, halogenalkyl, alkyltio, nitro, amino, mono- eller dialkylamino, acetamido, trifluoroacetamido eller benzamido;

R₃ är väte eller en arylgrupp som är fenyl, tienyl eller furyl, och som kan vara substituerad med 1 - 2 substituenten, som oberoende av varandra är alkyl, alkoxi, metylendioxi, halogen, halogenalkyl, alkyltio, nitro, amino, mono- eller dialkylamino, acetamido, trifluoroacetamido eller benzamido underförstått att åtminstone endera av grupperna R₂ och R₄ är nämnda arylgrupp;

R₄ är X₁-(CH₂)_q-R₃, där X₁ är O, NR", CR'R' eller CO och q är 1 - 4; och

Q är COOR₆, COONa, CONR₇R₇ eller tetrazolyl, där R₆ och R₇ oberoende av varandra är väte eller alkyl.

10. Förfarande enligt patentkrav 1, k ä n n e t e c k n a t därav, att åtminstone en av grupperna R₂, R₃ eller R₄ är en substituerad eller en osubstituerad mono- eller bicyklisk aryl- eller hetero-arylgrupp eller R₂ och R₃ tillsammans eller R₃ och R₄ tillsammans är en fusionerad ring och denna kan vara alternativt substituerad och där nämnda substitution oberoende av andra är alkyl, alkoxi, hydroxi, acetoxi, benzoyloxi, metylendioxi, etylendioxi, aminometylenoxi, aminovinylen, halogen, halogenalkyl, tio, alkyltio, nitro, amino, mono- och dialkylamino, cykloalkylamino, acetamido, ureido, trifluoroacetamido, benzamido, karboxi, karb-

alkoxi, karbaralkoxi, karbamyl, mono- och dialkylkarbamyl eller arylkarbamyl.

11. Förfarande enligt patentkrav 1, k ä n n e t e c k n a t därav, att produkten som framställs är 2,2-
 5 dimetyl-6-[(4,6-difenyl-2-pyridyl)oxi]hexanoinsyra, 2-etyl-6-[(4,6-difenyl-2-pyridyl)oxi]hexanoinsyra, 2-etyl-2-metyl-6-[(4,6-difenyl-2-pyridyl)oxi]hexanoinsyra, 2-metyl-6-
 10 { [4-(3,4-metylendioxifenyl)-6-fenyl-2-pyridyl]oxi }-hexanoinsyra eller 5-{1,1-dimetyl-5-[(4,6-difenyl-2-pyridyl)oxi]pentyl}-[1H]-tetrazol eller ett farmaceutiskt acceptabelt salt därav.

12. Förfarande för framställning av en i patentkrav 1 definierad förening i vilken R_2 och/eller R_4 innehåller en aminosubstituent, k ä n n e t e c k n a t därav, att
 15 den enligt patentkrav 1 åstadkomna produkten, i vilken nämnda grupp innehåller en nitrosubstituent, modifieras med vilken som helst känd metod för att modifiera en nitrogrupp till en aminogrupp, utan att man åstadkommer förändringar annorstädes i molekylen och att man
 20 eventuellt modifierar den erhållna produkten till ett salt.

13. Förfarande för framställning av en i patentkrav 1 definierad förening i vilken R_2 och/eller R_4 innehåller en alkylamino-eller en dialkylaminoaminosubstituent,
 25 k ä n n e t e c k n a t därav, att den enligt patentkrav 1 åstadkomna produkten, i vilken nämnda grupp innehåller en aminosubstituent, modifieras med vilken som helst känd metod för alkylering av en aminogrupp, utan att man åstadkommer förändringar annorstädes i molekylen och att
 30 man eventuellt modifierar den erhållna produkten till ett salt.

14. Förfarande för framställning av en i patentkrav 1 definierad förening i vilken R_1 och/eller R_2 innehåller en benzoylamino-eller en trifluoroacetamidsubstituent,
 35 k ä n n e t e c k n a t därav, att den enligt patentkrav

