



F1000090075B

**(B) (11) KUULUTUSJULKAISU
UTLAGGNINGSSKRIFT**

90075

C (45) Patentti myönnetty
Patentti julkaistu 27.12.1993

(51) Kv.1k.5 - Int.cl.5

C 07D 341/00, 413/10, 409/10

SUOMI-FINLAND**(FI)****Patentti- ja rekisterihallitus
Patent- och registerstyrelsen**

(21) Patentihakemus - Patentansökning	873116
(22) Hakemispäivä - Ansökningsdag	14.07.87
(24) Alkuperäisyys - Löpdag	14.07.87
(41) Tullut julkiseksi - Blivit offentlig	16.01.88
(44) Nähtävöksiannon ja kuul.julkaisun pvm. - Ansökan utlagd och utl.skriften publicerad	15.09.93
(32) (33) (31) Etuoikeus - Prioritet	
15.07.86 JP 61-166167 P	

(71) Hakija - Sökande

1. Nihon Nohyaku Co., Ltd., 1-2-5, Nihonbashi, Chuo-ku, Tokyo, Japan, (JP)

(72) Keksiminen - Uppfinnare

1. Nagamine, Masashi, 4-6 Maruhashicho, Nishinomiya-shi, Japan, (JP)
 2. Hiraga, Kunikazu, 4-2-305, Shiginonishi-3-chome, Joto-ku, Osaka, Japan, (JP)
 3. Sakai, Atsushi, 5-6, Hondacho, Kawachinagano-shi, Japan, (JP)
 4. Uchida, Matazaemon, 14-22, Daishicho, Kawachinagano-shi, Japan, (JP)

(74) Asiamies - Ombud: Oy Kolster Ab

(54) Keksinön nimitys - Uppfinningens benämning

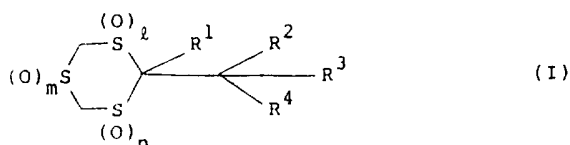
Menetelmä terapeuttisesti aktiivisten, 2-asemassa substituoitujen 1,3,5-tritiaanijohdannaisien valmistamiseksi
Förfarande för framställning av ett terapeutiskt aktivt 1,3,5-tritianderivat substituerat i position 2

(56) Viitejulkaisut - Anförda publikationer

FI C 78082 (C 07D 309/30), US A 3084100 (424-35)

(57) Tiivistelmä - Sammandrag

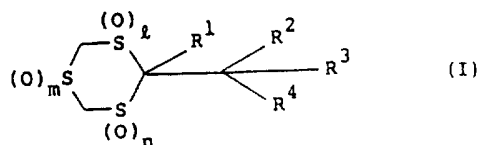
Keksinön kohteena on 1,3,5-tritiaani-johdannaisia, joita edustaa yleinen kaava (I)



jossa R¹ on vety; R² on vety, hydroksi tai imidatsolyyli-ryhmä tai R², yhdessä R¹:n kanssa, muodostaa kaksoissidoksen tritiaanirenkaan hiiliatomin ja sen hiiliatomin välillä, johon R³ ja R⁴ ovat sitoutuneet; R³ on mahdollisesti substituoitu fenyyl-, heteroaromaattinen ryhmä, polysyklinen kondensoitu rengasryhmä, substituoitu-C₁-C₅-alkyyli-ryhmä, jolla on ftalaali-imido-1-yyli-ryhmä tai fenoksifenyyliryhmä substituenttina tai halogeenistyyli-ryhmä; tai R³, yhdessä R²:n kanssa, muodostaa C₁-C₉-alkylideeniryhmän; R⁴ on vety, mahdollisesti substituoitu C₁-C₈-alkyyli, C₁₅-C₂₀-alkenyyl-, mahdollisesti substituoitu fenyyl- tai halogeenistyyli-ryhmä; tai R³ ja R⁴, yhdessä hiiliatomin kanssa, johon ne ovat sitoutuneet, muodostavafluoren-9-ylideeniryhmän, jolloin kukin l, m ja n on 0 tai kokonaisluku 1 tai 2; ja R⁴ on muu ryhmä kuin fenyyliryhmä silloin kun R³ on fenyyliryhmä.

Keksintö koskee myös menetelmää näiden yhdisteiden valmistamiseksi.

Uppfinningen avser 1,3,5-tritanderivat med den allmänna formeln (I)

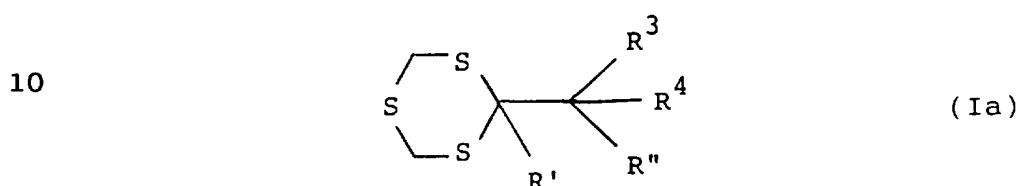


där R^1 är väte; R^2 är väte, hydroxi eller en imidazolylgrupp; eller R^2 , tillsammans med R^1 , bildar en dubbelbindning mellan tritianringens kolatom och kolatomen, vid vilken R^3 och R^4 är bundna; R^3 är väte, en eventuellt substituerad fenyl; en heteroaromatisk grupp, en polycyklisk kondenserad ringgrupp, en substituerad C_1-C_5 -alkylgrupp, som har en ftalimido-1-ylgrupp eller en fenoxifenylgrupp som substituent, eller en halogenstyrylgrupp; eller R^3 , tillsammans med R^2 , bildar en C_1-C_9 -alkylidengrupp; R^4 är väte, en eventuellt substituerad C_1-C_8 -alkylgrupp, en $C_{15}-C_{20}$ -alkenylengrupp, en eventuellt substituerad fenyl eller en halogenstyrylgrupp; eller R^3 och R^4 , tillsammans med kolatomen, vid vilken de är bundna, bildar en fluoren-9-ylidengrupp, varje l , m och n är 0 eller ett heltal 1 eller 2; och R^4 är en annan grupp än en fenylgrupp, då R^3 är en fenylgrupp.

Uppfinningen avser även ett förfarande för framställning av dessa föreningar.

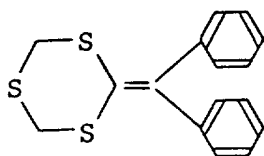
Menetelmä terapeuttisesti aktiivisten, 2-asemassa substituoitujen 1,3,5-tritiaanijohdannaisten valmistamiseksi

- 5 Tämän keksinnön kohteena on menetelmä 2-asemassa substituoitujen 1,3,5-tritiaanijohdannaisten valmistamiseksi, joilla on kaava

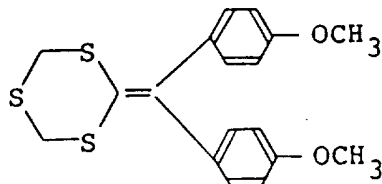


- jossa R' on H ja R'' on OH tai R' ja R'' yhdessä muodostavat
 15 lisäsidoksen, R³ on fenyyli, joka on mahdollisesti substituoitu yhdellä tai kahdella substituentilla, joka on bromi, kloori, fluori, C₁₋₄-alkyyli, C₁₋₅-alkoksi, morfolino, trifluorimetyyli, sykloheksyyli, fenyyli, bromifenyyli, fenyyli-
 20 metyyli, dimetyyliamino, imidatsolyyli, fenyyli-tio, fenyyli-sulfinyyli, nitro, sykloheksyylioksi, etyyli-
 oksikarbonyylipropylioksi ja/tai fenoksi, jonka fenyyliosa on mahdollisesti substituoitu fluorilla, kloorilla, metyyli-
 25 lillä tai metoksilla, ja R⁴ on C₁₋₅-alkyyli, metoksime-
 tyyli, trifluorimetyyli tai fenyyli, joka on mahdollisesti substituoitu yhdellä tai kahdella substituentilla, joka on
 30 bromi, fluori, kloori, trifluorimetyyli ja/tai C₁₋₄-alkyyli, sillä ehdolla, etteivät R³ ja R⁴ samanaikaisesti tar-
 koita substituoimatonta fenyyliä. Nämä kaavan Ia mukaiset yhdisteet ovat valtimon kovettumista vastustavia tai veren
 runsasrasvaisuutta vastustavia aineita.

Yhdisteistä, jotka ovat sukua yleisen kaavan Ia mukaisille yhdisteille, tunnetaan yhdiste A [Tetrahedron Letter 31 (1976) 2731 - 2734] ja yhdiste B (US-patentti-julkaisu 3 525 751):



(A)



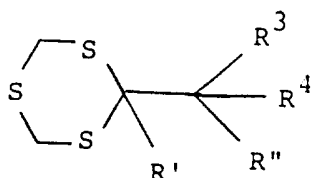
(B)

mutta niiden käytöstä tiedetään ainoastaan, että yhdis-
teellä B on estrogeeniaktiivisuutta.

GB-patenttijulkaisusta 860 303 tunnetaan veren ko-
lesterolipitoisuuksia alentava aine klofibraatti (2-(4-
kloorifenoksi)-2-metyylipropaanihapon etyyliesteri), jonka
ominaisuuksia ovat Hassan, M. M. A. ja Elazzouny, A. A.
kuvanneet yksityiskohtaisesti julkaisussa Analytical Pro-
files of Drug Substances, volyymi 11, Florey, K., toim.,
Academic Press, New York, 1982), s. 197 - 224. Klofibraat-
ti on jäljempänä esitetyissä vertailukokeissa käytetty
yhdiste C.

Laajan tutkimuksen tuloksena tämän keksinnön teki-
jät havaitsivat, että yleisen kaavan I mukaisilla triti-
aanijohdannaisilla oli kolesterolia alentava vaikutus ja
veren runsasrasvaisuutta vastustavaa aktiivisuutta, ja ne
olivat hyödyllisiä valtimon kovettumista vastustavina ja
veren runsasrasvaisuutta vastustavina aineina.

Siten esillä oleva keksintö koskee menetelmää te-
rapeuttisesti aktiivisten yhdisteiden valmistamiseksi,
joilla on yleinen kaava



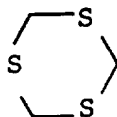
(Ia)

jossa

R' on H ja R" on OH tai R' ja R" yhdessä muodostavat lisäsidoksen, R³ on fenyyli, joka on mahdollisesti substituoitu yhdellä tai kahdella substituentilla, joka on bromi, kloori, fluori, C₁₋₄-alkyyli, C₁₋₅-alkoksi, morfolino, trifluorimetyyli, sykloheksyyli, fenyyli, bromifenyyli, fenyylime-
 5 metyyli, dimetyyliamino, imidatsolyyli, fenyyliitio, fenyyliisulfinyyli, nitro, sykloheksyylioksi, etyylioksikarbo-
 nyylipropyylioksi ja/tai fenoksi, jonka fenyyliosaa on mah-
 dollisesti substituoitu fluorilla, kloorilla, metyyllillä
 10 tai metoksilla, ja R⁴ on C₁₋₅-alkyyli, metoksimetyyli, tri-
 fluorimetyyli tai fenyyli, joka on mahdollisesti substi-
 tuoitu yhdellä tai kahdella substituentilla, joka on bro-
 mi, fluori, kloori, trifluorimetyyli ja/tai C₁₋₄-alkyyli,
 sillä ehdolla, etteivät R³ ja R⁴ samanaikaisesti tarkoita
 15 substituoimatonta fenyyliä, jolloin menetelmälle on tun-
 nusomaista, että

a) annetaan emäksen vaikuttaa yhdisteeseen, jolla on kaava

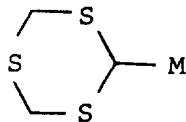
20



(II)

25

vedettömässä inertissä liuottimessa, ja saatetaan sitten saatu suola, jolla on kaava



30

jossa M on alkalimetallikationi, reagoimaan yhdisteen kanssa, jolla on yleinen kaava

35



(III)

jossa R^3 ja R^4 ovat edellä määriteltäviä, ja haluttaessa käsitellään saatua kaavan Ia mukaista yhdistettä, jossa R' on H ja R'' on hydroksyyli, hapolla, jolloin saadaan kaavan Ia mukaista yhdistettä, jossa R' ja R'' yhdessä muodostavat

5 lisäsidoksen, tai

b) kaavan Ia mukaisen yhdisteen valmistamiseksi, jossa R' ja R'' yhdessä muodostavat lisäsidoksen, annetaan emäksen vaikuttaa yhdisteeseen, jolla on yleinen kaava

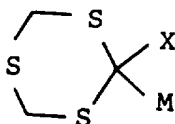
10



15

jossa X on trimetyylisilyyli-, trifenyylisilyyli-, dialkyyllifosforyyli-, tributyylistannyyli- tai klooritriphenyyllifosfoniumryhmä, vedettömässä inertissä liuottimessa ja saatetaan sitten saatu suola, jolla on kaava

20



25

jossa M on alkalimetallikationi, reagoimaan yhdisteen kanssa, jolla on yleinen kaava



30

jossa R^3 ja R^4 ovat edellä määriteltäviä.

Yksityiskohtaisesti, menetelmävaihtoehdossa a) kaavan Ia mukainen yhdiste voidaan saada antamalla emäksen vaikuttaa 1,3,5-tritiaaniin vedettömässä inertissä liuot-

35

timessa 1,3,5-tritiaanin muuttamiseksi alkalimetallisuo-

lakseen (II), ja sitten hitaasti tiputtaen siihen liuosta, joka on valmistettu liuottamalla yleisen kaavan III mukaista yhdistettä vedettömään inerttiin liuottimeen.

Näissä reaktioissa käyttökelpoisina liuottimina ovat edullisia aproottiset vesipitoiset inertit liuottimet ja esimerkkeinä voidaan mainita esimerkiksi hiilivedyt, kuten n-heksaani, sykloheksaani, iso-oktaani, bentseeni ja vastaavat, ja eetterit, kuten dietyylieetteri, dioksaani, tetrahydrofuraani, dimetoksietaani ja vastaavat.

Emäs voi olla n-butyylilitium, sek-butyylilitium, tert-butyylilitium, fenyyllilitium, litiumdi-isopropyylimidi, litiumdisykloheksyyliamidi, litiumheksametyylidisi-latsidi, natriumhydridi, kaliumhydridi jne.

Käytetty määrä emästä on ekvimolaarinen 1,3,5-tritiaanin kanssa. Reaktiolämpötila valitaan alueelta $-78 - 50^{\circ}\text{C}$, edullisesti alueelta $-78 - 20^{\circ}\text{C}$. Vaikka reaktio-aika vaihtelee riippuen vastaavasta reaktiolämpötilasta ja reaktion mittakaavasta, se voidaan valita alueelta 30 minuuttia - 48 tuntia.

Saatettaessa reaktiot tapahtumaan jokaisen reaktion lähtöaineita käytetään ekvimolaarisessa määrässä, koska reaktio on ekvimolaarinen reaktio, vaikka jompaa kumpaa niistä voidaan käyttää ylimäärin.

Menetelmävaihtoehdon a) lisäreaktiossa kaavan Ia mukainen yhdiste, jossa R' ja R'' muodostavat lisäsidoksen, voidaan saada poistamalla vesi yleisen kaavan Ia mukaisesta yhdisteestä, jossa R' on H ja R'' on OH, (Ia') käyttäen happoa inertissä liuottimessa.

Tässä reaktiossa käyttökelpoisena liuottimena voidaan käyttää mitä tahansa liuotinta, joka ei estä reaktiota, ja esimerkkejä voivat olla hiilivedyt, kuten bentseeni, tolueeni, klooribentseeni ja vastaavat, halogenoidut hiilivedyt, kuten dikloorimetaani, kloroformi ja vastaavat, eetterit, kuten dioksaani, tetrahydrofuraani ja

vastaavat, ja esterit, kuten etyyliasettaatti ja vastaavat. Happo voi olla esimerkiksi p-tolueenisulfonihappo, metaanisulfonihappo, kamferisulfohnihappo ja trifluorietikkahappo. Käytetty hapon määrä on katalyyttinen määrä suhteessa yleisen kaavan Ia' mukaiseen yhdisteeseen.

Reaktiolämpötila valitaan alueelta huoneen lämpötilasta liuottimen kiehumispisteeseen. Vaikka reaktioaika vaihtelee riippuen reaktiolämpötilasta ja reaktion mitta-kaavasta, se yleensä valitaan väliltä 5 minuuttia - 24 tuntia.

Yksityiskohtaisesti, menetelmävaihtoehdossa b) yleisen kaavan Ia mukainen yhdiste, jossa R' ja R" muodostavat lisäsidoksen, (Ia") voidaan saada antamalla emäksen vaikuttaa yleisen kaavan IV mukaiseen yhdisteeseen vedet-
tömässä inertissä liuottimessa tämän yhdisteen muuttami-
seksi alkalimetallisuolakseen (V) ja hitaasti tiputtaen
siihen liuosta, joka on valmistettu liuottamalla yleisen
kaavan III mukaista yhdistettä inerttiin liuottimeen.

Käyttökelpoisena liuottimena jokaisessa näistä reaktiosta voidaan käyttää mitä tahansa liuotinta, joka ei estä reaktiota, ja esimerkiksi ne, joita käytettiin menetelmävaihtoehdossa a), voivat olla esimerkkeinä. Emäksenä voivat esimerkinomaisesti olla ne, joita käytettiin menetelmävaihtoehdossa a).

Reaktiolämpötila valitaan alueelta -78 - 50 °C, edullisesti alueelta -78 - 20 °C. Vaikka reaktioaika vaihtelee riippuen vastaavasta reaktiolämpötilasta ja reaktion mittakaavasta, se voidaan valita alueelta 30 minuuttia - 48 tuntia.

Saatettaessa reaktiot tapahtumaan reaktion lähtöaineita jokaista reaktiota varten käytetään ekvimolaarisissa määrissä, koska reaktio on ekvimolaarinen reaktio, vaikka jompaa kumpaa voidaan käyttää ylimäärin.

Keksinnön mukaisella menetelmällä saadut halutut yhdisteet voidaan erottaa tavalliseen tapaan ja puhdistaa

sellaisilla menetelmillä kuin uudelleenkiteyttäminen, pylväskromatografia jne.

Yleisen kaavan Ia mukaisilla 1,3,5-tritiaanijohdannaissilla on niin alhainen myrkyllisyys, että jopa annettaessa mainittua johdannaista hiirelle tai rotalle annoksena 300 mg/kg/päivä useiden perättäisten päivien aikana, hiiri tai rotta ei osoita myrkytysoireita tai -tiloja.

Yleisen kaavan Ia mukaiset yhdisteet ovat hyödyllisiä lääkkeinä valtimon kovettumisen ja veren runsasrasvaisuuden parantamisessa. Esimerkiksi on tunnettua, että veren runsasrasvaisuutta voidaan kokeellisesti aiheuttaa terveessä koe-eläimessä antamalla sille ravintoa, joka sisältää suuren määrän kolesterolia, neutraalia rasvaa jne., ja havaittiin, että joillakin yleisen kaavan Ia mukaisilla yhdisteillä on merkittävää kolesterolia alentavaa vaikutusta ja merkittävää neutraalirasvan pienentämisvaikutusta koe-eläimissä, jotka kärsivät kokeellisesti aiheutetusta veren runsasrasvaisuudesta, suun kautta tai ruoansulatuskanavan ulkopuolisesti annettuna. Täten mainitut yhdisteet ovat hyödyllisiä veren runsasrasvaisuuden vastaisina aineina. Lisäksi näiden farmakologisten vaikutusten perusteella mainitut yhdisteet ovat myös hyödyllisiä vähennettäessä valtimon kovettumista, joka aiheutuu veren runsasrasvaisuudesta, ja aivohalvauksen ja sydäninfarktin estämisessä.

Valtimon kovettuminen, erityisesti valtimon hauraskovetus, aiheutuu lipidin sakkautumisesta valtimon seinämiin, mikä aiheuttaa liikakasvua ja kovettumista.

Valtimon kovettuminen estää veren virtaamisen ja hapen kulkeutumisen kudoksiin. Erityisesti aivoissa ja sydämessä tämä on tunnettu niin kutsuttuna "isokeemisenä sairaustilana", nimittäin aivoinfarktin ja sydäninfarktin suurimpana vaaratekijänä. Lisäksi valtimon kovetus vähentää valtimoiden joustavuutta ja aiheuttaa aivoverenvuodon. Täten tämän keksinnön mukaisesti valmistettujen yhdisteiden veren lipidiä pienentävä vaikutus on tehokas myös val-

timon kovettumista alentavana ja täten yhdisteet ovat käyttökelpoisia aivohalvauksen estämisessä.

5 Lisäksi tämän keksinnön mukaisesti valmistettujen yhdisteiden on havaittu vaikuttavan pienentävästi veren kolesteroliin estämällä kolesterolin absorptiota suoleen ja vähentämällä kolesterolin synteesiä ja edistään kolesterolin erittymistä maksasta.

10 Niinpä termi "lääkkeitä veren runsasrasvaisuuden parantamiseksi" käytettynä tässä julkaisussa tarkoittaa lääkkeitä veren runsasrasvaisuuden parantamiseksi ja siitä aiheutuvien erilaisten tautien estämiseksi ja/tai parantamiseksi, hyödyntämällä edellä kuvattuja farmakologisia vaikutuksia.

15 Yleisen kaavan Ia mukaisia yhdisteitä voidaan käyttää sellaisinaan lääkkeinä veren runsasrasvaisuuden ja valtimon kovetuksen hoidossa. On myös mahdollista muodostaa nämä seoksiksi farmaseuttisesti hyväksyttävien liuottimien ja/tai muiden farmakologisesti aktiivisten aineosien kanssa farmaseuttisen tavan mukaisesti. Lisäksi ne
20 voidaan muodostaa annosyksikkömuotoihin. Tällaisia lääkemuotoja ovat jauheet, granulaatit, tabletit, rakeet, kapselit, pillerit, suspensiot, liuokset, emulsiot, ampulit, injektiot, isotooniset liuokset jne.

25 Tämän keksinnön mukaisesti valmistetun yhdisteen muodostaminen lääkinnälliseksi koostumukseksi käsittää suoritusmuodon, jossa yleisen kaavan Ia mukainen yhdiste yhdistetään koostumukseksi seoksen muodossa farmaseuttisesti hyväksyttävien laimentimien kanssa. Termi "laimentimet" tässä käytettynä tarkoittaa muita aineita kuin yleisen kaavan Ia mukaista yhdistettä. Laimentimena voi olla
30 mikä tahansa kiinteistä aineista, puolijähmeistä aineista, liuoksista ja suolensisäisistä kapseleista ja tällaisia ovat erilaiset aineet, esimerkiksi täyteaineet, jatkoaineet, sideaineet, kostuttimet, hienonnusaineet, pinta-aktiiviset aineet, voiteluaineet, hajotusaineet, puskuriliuokset, makua parantavat aineet, hajua vähentävät aineet,
35

väriaineet, hajusteet, säilöntäaineet, apuliuottimet, liuottimet, päällysteaineet, sokeripäällysteet jne. Mutta laimennusaineet eivät rajoitu tähän. Näitä aineita käytetään pelkästään tai seoksena. Tällaisia farmaseuttisesti hyväksyttäviä laimentimia käytetään joissakin tapauksissa seoksena muiden farmakologisesti aktiivisten aineosien kanssa.

Lääkinnällinen koostumus, jossa käytetään tämän keksinnön mukaisesti valmistettua yhdistettä, voidaan valmistaa millä tahansa tunnetulla menetelmällä. Esimerkiksi aktiivinen aineosa sekoitetaan farmaseuttisesti hyväksyttävän laimentimen kanssa antamaan esimerkiksi rakeita ja sitten näin saatu koostumus muodostetaan esimerkiksi tableteiksi. Kun lääkinällistä koostumusta käytetään ruoansulatuskanavan ulkopuolisina lääkkeinä, se tulee steriloida. Mikäli on tarpeen, se saatetaan tehdä isotoniseksi veren suhteen.

Tässä keksinnössä, koska edellä esitetyn yleisen kaavan Ia mukaiset yhdisteet sinänsä ovat käyttökelpoisia lääkkeinä veren runsasrasvaisuuden ja valtimon kovetuksen hoidossa, aktiivista aineosaa on koostumuksessa yleensä määränä 0,01 - 100 paino-%.

Kun tämän keksinnön mukaisesti valmistettu yhdiste muodostetaan annosyksikkövalmisteeiksi, yksittäiset farmaseuttiset osuudet, jotka käsittävät tämän valmisteon, voivat olla joko eri muodoissa tai samassa muodossa, ja usein käytetään esimerkiksi sellaisia muotoja kuin tabletit, granulaatit, pillerit, jauheet, rakeet, kapselit ja ampulit.

Lääkkeitä, jotka sisältävät tämän keksinnön mukaisesti valmistettua yhdistettä, veren runsasrasvaisuuden ja valtimon kovettumisen parantamiseksi voidaan käyttää ihmisille ja eläimille estämään ja parantamaan veren runsasrasvaisuutta ja valtimon kovettumista menetelmällä, joka on tavallinen tällaisessa esto- ja parantamishoidossa. Niitä annetaan suun kautta tai ruoansulatuskanavan ulko-

puolisesti. Oraalinen antomuoto käsittää kielenalusantomuodon. Ruoansulatuskanavan ulkopuolinen antomuoto käsittää antomuodon injektioilla (käsittäen esimerkiksi ihonalaisen injektion, lihaksensisäisen injektion, laskimonsisäisen injektion ja tiputuksen).

Tämän keksinnön mukaisesti valmistettua yhdistettä sisältävä lääkeannos vaihtelee riippuen eri tekijöistä, kuten kohteen lajista (eläimet tai ihmiset), sen herkkyydestä, iästä, sukupuolesta ja elopainosta, antotiestä, antamisajasta ja vaikutuksesta, sairauden tilasta, kohteen fyysisestä kunnosta, farmaseuttisen valmisteiden ominaisuuksista, käytetystä valmisteesta, aktiivisen aineosan lajista jne.

Täten joissakin tapauksissa pienempi annos kuin seuraavassa kuvattu minimiannos on riittävä ja joissakin tapauksissa tarvitaan annos, joka on suurempi kuin seuraavassa kuvattu maksimiannos.

Suuren annoksen ollessa kyseessä useina kertoina päivässä tapahtuva antaminen on edullinen.

Jotta saataisiin eläimille tehokkaita tuloksia, kerta-annos aktiivista aineosaa on edullisesti 0,1 - 500 mg, edullisesti 0,1 - 30 mg/kg elopainoa päivässä annettaessa suun kautta, samalla kun ruoansulatuskanavan ulkopuolisesti annettaessa se on edullisesti 0,01 - 250 mg, edullisesti 0,1 - 25 mg/kg elopainoa päivässä.

Jotta saataisiin ihmisille tehokkaita tuloksia, ottaen huomioon herkkyysero, turvallisuus jne. verrattuna tehokkaaseen annokseen eläimille, annos ihmisille näyttää olevan edullinen esimerkiksi seuraavilta alueilta: oraalisen antomuodon tapauksessa 0,1 - 200 mg, edullisesti 0,5 - 50 mg/kg elopainoa/päivä ja ruoansulatuskanavan ulkopuolisessa antomuodossa 0,01 - 100 mg, edullisesti 0,1 - 25 mg/kg elopainoa/päivä.

Seuraavassa esitetään tämän keksinnön mukaisesti valmistettujen yhdisteiden koe-esimerkkejä.

Koe-esimerkki 1Plasman lipidin vähentymisvaikutus hiiressä

Koemenetelmä: Kuuden päivän ikäisiä urospuolisia hiiriä pidettiin seitsemän päivää korkeakolesterolisella ruokavaliolla ja jokaista testattavaa yhdistettä annettiin suun kautta joka päivä 100 - 300 annoksena mg/kg/päivä. Kontrolliryhmälle annettiin normaali ruokavalio ja niille annettiin suun kautta pelkästään liuosta, jota käytetään yhdisteiden antamisessa. Loppuunsaatetun korkeakolesterolisen ruokavalion syöttämisen jälkeen hiiristä kerättiin vesi ja plasma erotettiin verestä. Plasman kokonaiskolesterolipitoisuus (p-TC) mitattiin modifioidulla Zak-Henlymenetelmällä ja testattavan yhdisteen kolesterolia pienentävä vaikutus laskettiin seuraavan yhtälön avulla ja ilmoitettiin p-TC-vähentymisprosenttina:

$$\text{p-TC pienentymisprosentti} = \frac{TC_{HCD} - TC_{\text{käsiteltyt}}}{TC_{HCD} - TC_{\text{kontrolli}}} \times 100$$

jossa TC_{HCD} , $TC_{\text{käsiteltyt}}$ ja $TC_{\text{kontrolli}}$ tarkoittavat seuraavaa:

TC_{HCD} : korkeakolesterolipitoisen ruokavalion saaneen ryhmän kokonaiskolesterolipitoisuus.

$TC_{\text{käsiteltyt}}$: tämän keksinnön mukaisesti valmistettua kutakin yhdistettä saaneen ryhmän kokonaiskolesterolipitoisuus.

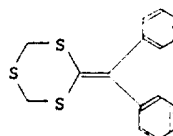
$TC_{\text{kontrolli}}$: kontrolliryhmän kokonaiskolesterolipitoisuus.

Saadut tulokset on esitetty taulukossa 1.

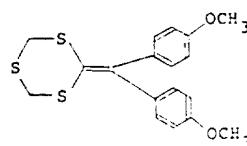
Taulukko 1

5	Yhdiste nro	Kolesterolin vähentymisprosentti	
		100 mg/kg	300 mg/kg
10	2		34,3
	3		26,4
	9	54,8	52,2
	16	24,8	
	18	82,4	91,9
15	20	62,0	
	21	55,0	50,5
	24		39,9
	26	49,2	92,7
	28		80,1
20	29	76,3	60,1
	34	41,9	133,1
	35	25,7	
	36	56,3	
	37	35,8	45,3
25	38		87,9
	39		68,6
	40		30,5
	42	52,6	
	44	40,6	
30	45		106,8
	48	66,2	
	50		61,9
	53		30,4
	57		119,4
35	58		81,0
	60		49,7
	67	74,6	
	68	12,4	
	74		64,2
40	76		14,0
	Vertailuyhdiste A	0	0
	Vertailuyhdiste B	0	0

Huom. Vertailuyhdiste A:



Vertailuyhdiste B:



Koe-esimerkki 2Seerumin lipidiä vähentävä vaikutus (rotassa)

Koemenetelmä: Korkeakolesterolipitoista ruokavaliota (HCD) annettiin neljän viikon ikäisille urospuolisille Wistar-rotua oleville rotille seitsemän päivän ajan. Neljäntenä päivänä ruokinnan aloittamisesta verta imettiin laskimopunoksesta silmänpohjasta kapillaariputken (hepariinikäsitelty, 75 mm, Drummond Scientific) avulla ilman paastoa ja plasma erotettiin verestä. Plasman kokonaiskolesterolipitoisuus (p-TC) ennen käsiteltävän yhdisteen antamisen aloittamista mitattiin, ja eläimet jaettiin ryhmiin p-TC-arvojen hajonnan jokaisessa ryhmässä minimoimiseksi. Jokainen käsiteltävä yhdiste ja vertailuyhdiste suspendoitiin yksittäisesti 2-%:iseen (paino/tilav.) vesipitoiseen arabikumiliuokseen pitoisuutena 0,2 - 0,6 % tai 0,6 - 6,0 % (paino/tilav.) ja kutakin näin valmistettua suspensiosta annettiin joka päivä määränä 5 ml/kg/päivä viimeisenä neljänä päivänä edellä mainitusta seitsemästä päivästä. Jauhemaista ruokaa annettiin suun kautta kontrolliryhmälle seitsemän päivän aikana, niille annettiin 2-%:ista vesipitoista arabikumiliuosta yhdenmukaisesti neljänä viimeisenä näistä seitsemästä päivästä. 16 tunnin paaston jälkeen kahdeksan tuntia viimeisen testattavan yhdisteen antamisen jälkeen verta imettiin päävaltimosta eetterinukutuksen aikana ja seerumi erotettiin verestä ja analysoitiin lipidin suhteen. Seerumin kokonaiskolesterolipitoisuus (p-TC) mitattiin modifioidulla Zac-Henly-menetelmällä ja testattavan yhdisteen kolesterolia alentava vaikutus laskettiin seuraavan yhtälön avulla ja ilmoitettiin TC-vähentymisprosenttina:

$$\text{TC-vähentymis-} = \frac{\text{TC}_b - \text{TC}_c}{\text{TC}_b - \text{TC}_a} \times 100$$

prosentti

jossa TC_a = kontrolliryhmän kokonaiskolesterolipitoisuus;

TC_b = korkeakolesteroliruokavaliota saaneen ryhmän kokonaiskolesterolipitoisuus;

TC_c = kutakin tämän keksinnön mukaisesti valmistettua yhdistettä saaneen ryhmän kokonaiskolesterolipitoisuus.

5 Saadut tulokset on esitetty taulukossa 2.

Taulukko 2

10	Yhdiste	Kolesterolin vähentymisprosentti	
		10 mg/kg	30 mg/kg
15	9	25	51
	12	29	19
	24	29	52
	26	56	84
	27	-8	27
20	28	24	19
	32	40	14
	52	32	64
	64	49	51
	66	-16	42
25	67	34	62
	74	48	60
Vertailu-yhdiste C		30 mg/kg -60	300 mg/kg 73

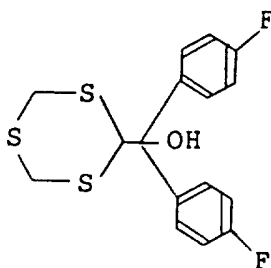
30 Huom. Vertailuyhdiste C: $(CH_3)_2CO-\text{C}_6\text{H}_4-\text{Cl}$
 $\quad \quad \quad |$
 $\quad \quad \quad COOC_2H_5$

35 Kuten taulukoista 1 ja 2 näkyy, tämän keksinnön mukaisesti valmistetuilla yhdisteillä on kolesterolia alentavaa vaikutusta ja niillä on veren runsasrasvaisuutta vastustavaa aktiivisuutta.

Seuraavaksi esitetään esimerkkejä keksinnön mukaisesta menetelmästä kaavan Ia mukaisten 1,3,5-tritiaanijohdannaisten valmistamiseksi.

Esimerkki 1

2-[bis(4-fluorifenyyli)hydroksimetyyli]-1,3,5-tritiaani (yhdiste nro 6)

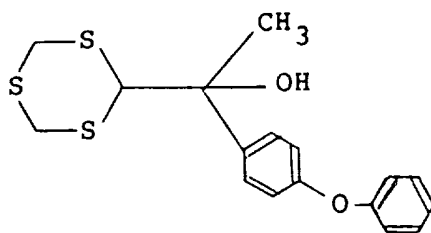


30 ml:aan vedetöntä tetrahydrofuraania suspendoitiin 2,6 g 1,3,5-tritiaania ja 12 ml 1,6 M n-butyylilitiumia lisättiin tipoittain argonatmosfäärissä n. -20 °C:n lämpötilassa. Tipoittain lisäämisen jälkeen saatua seosta sekoitettiin kaksi tuntia. Sitten reaktioseos jäädytettiin n. -60 °C:seen ja sitten siihen lisättiin tipoittain liuos, jossa oli 4,4 g 4,4'-difluoribentsofenonia liuotettuna 100 ml:aan tetrahydrofuraania. Tipoittain lisäyksen jälkeen reaktiolämpötila nostettiin hitaasti 0 °C:seen. Ylimääräisen yhden tunnin sekoittamisen jälkeen 0 °C:ssa näin saatu reaktioseos kaadettiin jääveteen ja saatu seos uutettiin kloroformilla. Uute pestiin kyllästetyllä vesipitoisella natriumkloridiliuoksella, kuivattiin sitten vedettömällä magnesiumsulfaatilla ja liuotin poistettiin tislamalla alennetussa paineessa. Näin saatu raakatuote uudelleenkiteytettiin eetteri-heksaanista, jolloin saatiin 5,58 g haluttua yhdistettä.

Saanto 81,5 %, sp. 124,0 - 125 °C.

Esimerkki 2

2-[1-(4-fenoksifenyyli)-1-hydroksietan-1-yyli]-
1,3,5-tritiaani (yhdiste nro 12)

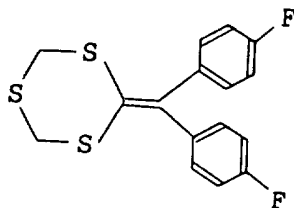


30 ml:aan vedetöntä tetrahydrofuraania suspendoi-
 tiin 2,6 g 1,3,5-tritiaania ja 12 ml 1,6 M n-butyylilitiu-
 mia lisättiin tipoittain argonatmosfäärissä n. -20 °C:n
 lämpötilassa. Loppuun suoritettua tipoittain lisäämisen
 jälkeen saatua seosta sekoitettiin kaksi tuntia. Sitten
 reaktioseos jäähdytettiin n. -60 °C:seen ja sitten siihen
 lisättiin tipoittain liuos, jossa oli 4,0 g 4-fenoksiase-
 tofenonia liuotettuna 10 ml:aan tetrahydrofuraania. Lop-
 puun suoritettua tipoittain lisäämisen jälkeen reaktioläm-
 pötila kohotettiin hitaasti 0 °C:seen. Näin saatua seosta
 sekoitettiin 0 °C:ssa vielä yksi tunti. Sen jälkeen suori-
 tettiin sama käsittely kuin esimerkissä 1, jolloin saatiin
 raakatuote, joka sitten puhdistettiin piihappogeelipylväs-
 kromatografisesti (kloroformi), jolloin saatiin 3,4 g ha-
 luttua yhdistettä.

Saanto 70,0 %, sp. 70,0 - 71,0 °C.

Esimerkki 3

2-(4,4'-difluoribentsyhydrylideeni)-1,3,5-tritiaani
 (yhdiste nro 26)

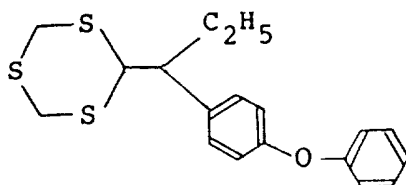


Seosta, jossa oli 2,0 g 2-[bis(4-fluorifenyyli)-hydroksimetyyli]-1,3,5-tritiaania, 0,2 g p-tolueenisulfonihappoa ja 50 ml bentseeniä, kuumennettiin palautusjäähdyttään 15 minuuttia Dean-Stark-palautusjäähdytyslauhduttimen avulla. Jäähdyttämisen jälkeen seos uutettiin etyyliasetaatilla ja uute pestiin kyllästetyllä vesipitoisella natriumvetykarbonaattiliuoksella. Pesty uute kuivatettiin vedettömällä magnesiumsulfaattilla ja liuotin poistettiin tislaamalla alennetussa paineessa, jolloin saatiin aine, joka uudelleenkiteytettiin sykloheksaanista, jolloin saatiin 1,7 g haluttua yhdistettä.

Saanto 80,7 %, sp. 153,0 - 153,5 °C.

Esimerkki 4

2-[1-(4-fenoksifenyyli)propan-1-yyli]-1,3,5-tritiaani (ei kaavan Ia mukainen yhdiste)



10 ml:aan vedetöntä dikloorimetaania liuotettiin 1,0 g 2-[1-(4-fenoksifenyyli)propan-1-ylideeni]-1,3,5-tritiaania ja 0,67 g trietyylisilaania ja liuos, joka oli valmistettu liuottamalla 1 ml trifluorietikkahappoa 5 ml:aan dikloorimetaania, lisättiin tipoittain huoneen lämpötilassa. Saatua liuosta sekoitettiin yön yli. Natriumkarbonaattijauheen lisäämisen jälkeen saatu seos pestiin vedellä ja kuivatettiin vedettömällä natriumsulfaattilla. Liuotin poistettiin tislaamalla ja jäännös puhdistettiin piihappogeelipylväskromatografisesti (kloroformi:heksaani, 2:1), jolloin saatiin 0,91 g haluttua yhdistettä. Saanto 90,5 %, pasta.

Seuraavissa taulukoissa 3-a ja 3-b on lueteltu yleisen kaavan Ia mukaisten yhdisteiden tyypillisiä esi-

merkkejä, mutta tämä keksintö ei ole rajoittunut näihin. Tällöin taulukossa 3-a esitetään kaavan Ia mukaisia yhdisteitä, joissa R' on H ja R'' on OH, eli kaavan Ia' mukaisia yhdisteitä ja taulukossa 3-b esitetään kaavan Ia mukaisia yhdisteitä, joissa R' ja R'' yhdessä muodostavat lisäsidoksen, eli kaavan Ia'' mukaisia yhdisteitä.

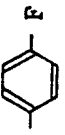
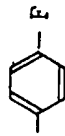
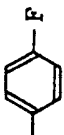
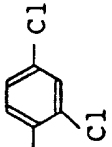
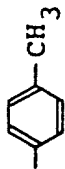
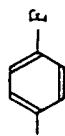
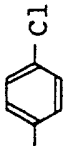
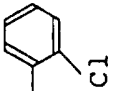
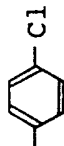
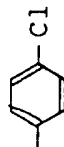
Taulukko 3-a



Yhdiste nro	R ³	R ⁴	Fysikaaliset ominaisuudet (sulamispiste tai taitekerroin)
1			sp. 133,0 - 133,5°C
2			sp. 134,0 - 135,0°C
3			sp. 139,0 - 140,5°C
4			sp. 172,0 - 173,0°C
5			sp. 133,0 - 134,5°C

jatkuu

Taulukko 3-a (jatkuu)

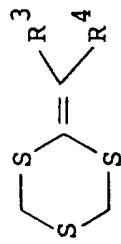
Yhdiste nro	R ³	R ⁴	Fysikaaliset ominaisuudet (sulamispiste tai taitekerroin)
6			sp. 124,0 - 125,0°C
7			sp. 132,5 - 133,5°C
8			sp. 116,0 - 118,0°C
9			sp. 162,0 - 163,0°C
10			sp. 145,0 - 147,0°C

jatkuu

Taulukko 3-a (jatkuu)

Yhdiste nro	R ³	R ⁴	Fysikaaliset ominaisuudet (sulamispiste tai taite- kerroin)
11		C ₃ H ₇ -i	sp. 93,5 - 95,0°C
12		CH ₃	sp. 70,0 - 71,0°C
13		C ₂ H ₅	$n_D^{18,5}$ 1,6204

Taulukko 3-b

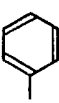
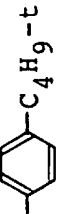
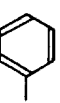
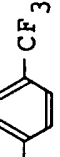
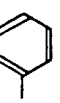
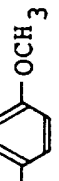
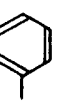
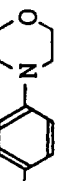
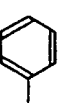


Yleinen kaava Ia":

Yhdiste nro	R ³	R ⁴	Fysikaaliset ominai- suudet (sulamispiste tai taitekerroin)
14			sp. 148,0 - 149,0°C
15			sp. 119,0 - 120,0°C
16			sp. 157,0 - 157,5°C
17			sp. 86,0 - 88,0°C
18			sp. 159,0 - 160,0°C

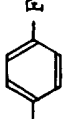
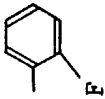
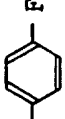
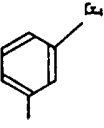
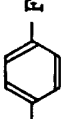
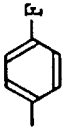
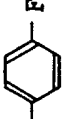
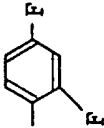
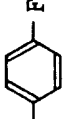
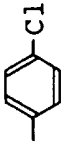
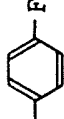
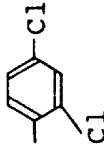
jatkuu

Taulukko 3-b (jatkuu)

Yhdiste nro	³ R	⁴ R	Fysikaaliset ominaisuudet (sulamispiste tai taitekerroin)
19			sp. 113,0 - 115,0°C
20			sp. 133,0 - 134,0°C
21			sp. 144,0 - 145,0°C
22			sp. 151,0 - 152,0°C
23			sp. 203,0 - 205,0°C

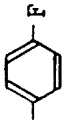
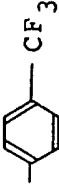
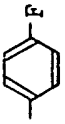
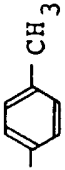
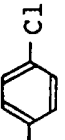
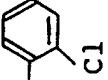
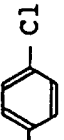
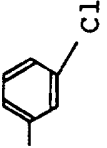
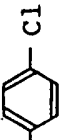
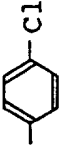
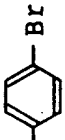
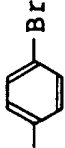
jatkuu

Taulukko 3-b (jatkuu)

Yhdiste nro	R ³	R ⁴	Fysikaaliset ominai- suudet (sulamispiste tai taitekerroin)
24			sp. 103,0 - 104,0°C
25			sp. 87,0 - 88,0°C
26			sp. 153,0 - 153,5°C
27			sp. 125,0 - 127,0°C
28			sp. 150,0 - 150,5°C
29			sp. 107,0 - 108,0°C

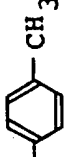
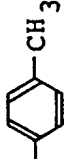
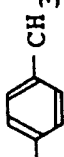
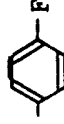
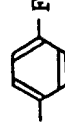
jatkuu

Taulukko 3-b (jatkuu)

Yhdiste nro	R^3	R^4	Fysikaaliset ominais- suudet (sulamispiste tai taitekerroin)
30			sp. 179,0 - 180,0°C
31			sp. 170,0 - 171,5°C
32			sp. 96,0 - 97,5°C
33			sp. 109,0 - 110,5°C
34			sp. 160,0 - 160,5°C
35			sp. 203,0 - 204,0°C

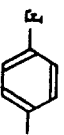
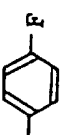
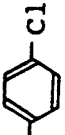
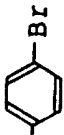
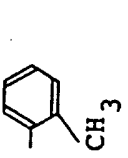
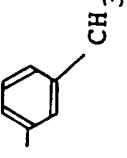
jatkuu

Taulukko 3-b (jatkuu)

Yhdiste nro	R ³	R ⁴	Fysikaaliset ominai- suudet (sulamispis- te tai taitekerroin)
36			sp. 159,5 - 160,0°C
37			sp. 145,0 - 146,0°C
38		CH ₃	n _D ^{23.5} 1,6898
39		CF ₃	sp. 81,0 - 82,0°C
40		CH ₃	sp. 57,0 - 58,0°C
41		C ₂ H ₅	sp. 81,0°C

jatkuu

Taulukko 3-b (jatkuu)

yhdiste nro	R ³	R ⁴	Fysikaaliset ominaisuudet (sulamispiste tai taitekerroin)
42		C ₃ H ₇ -n	sp. 84,0 - 85,0°C
43		C ₅ H ₁₁ -n	sp. 69,0°C
44		CH ₃	sp. 81,5 - 83,0°C
45		CH ₃	sp. 102,0 - 102,5°C
46		CH ₃	sp. 80,5 - 82,0°C
47		CH ₃	sp. 42,0 - 44,5°C

jatkuu

Taulukko 3-b (jatkuu)

Yhdiste nro	R ³	R ⁴	Fysikaaliset ominaisuudet (sulamispiste tai taitekerroin)
48		CH ₃	sp. 82,5 - 83,0°C
49		CH ₃	sp. 107,0 - 109,0°C
50		CH ₃	sp. 99,0 - 100,0°C
51		CH ₃	sp. 153,5 - 154,5°C
52		CH ₃	sp. 48,0 - 50,0°C
53		CH ₃	sp. 109,0 - 110,5°C

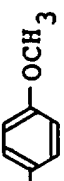
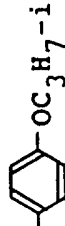
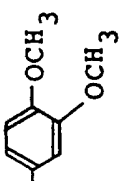
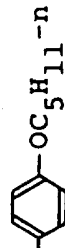
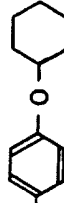
jatkuu

Taulukko 3-b (jatkuu)

Yhdiste nro	R ³	R ⁴	Fysikaaliset ominaisuudet (sulamispiste tai taitekerroin)
54		CH ₃	sp. 114,0 - 115,0°C
55		CH ₃	sp. 123,0 - 125,5°C
56		CH ₃	sp. 49,5 - 51,5°C
57		CH ₃	sp. 97,0 - 97,5°C
58		CH ₃	sp. 110,0 - 112,0°C

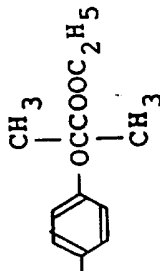
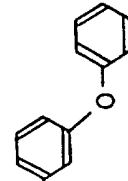
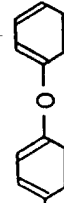
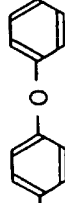
jatkuu

Taulukko 3-b (jatkuu)

Yhdiste nro	R ³	R ⁴	Fysikaaliset ominaisuudet (sulamispiste tai taitekerroin)
59		CH ₃	sp. 95,0 - 96,5°C
60		CH ₃	sp. 63,5 - 64,5°C
61		CH ₃	sp. 104,0 - 104,5°C
62		CH ₃	sp. 59,0 - 60,5°C
63		CH ₃	sp. 70,0 - 71,0°C

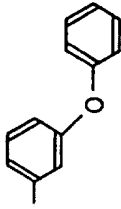
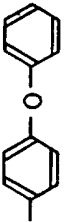
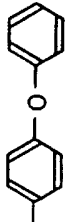
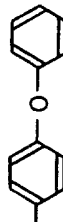
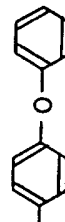
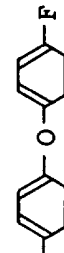
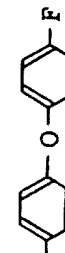
jatkuu

Taulukko 3-b (jatkuu)

Yhdiste nro	R ³	R ⁴	Fysikaaliset ominai- suudet (sulamispiste tai taitekerroin)
64		CH ₃	$n_D^{18.5} 1,6061$
65		CH ₃	Pasta
66		CH ₃	sp. 90,0 - 90,5°C
67		C ₂ H ₅	sp. 57,0 - 58,0°C
68		C ₃ H _{7-n}	sp. 48,0 - 51,0°C

jatkuu

Taulukko 3-b (jatkuu)

Yhdiste nro	R ³	R ⁴	Fysikaaliset ominaisuudet (sulamispiste) tai taitekerroin)
69		C ₄ H ₉ -n	Pasta
70		C ₄ H ₉ -n	n _D ^{23.5} 1,6445
71		C ₄ H ₉ -i	n _D ^{23.0} 1,6488
72		C ₅ H ₁₁ -n	sp. 57,0 - 59,0°C
73		CF ₃	sp. 81,0 - 83,0°C
74		CH ₃	sp. 66,0 - 67,0°C
75		C ₂ H ₅	sp. 87,5 - 88,0°C

jatkuu

Taulukko 3-b (jatkuu)

Yhdiste nro	R ³	R ⁴	Fysikaaliset ominaisuudet (sulamispiste tai taitekerroin)
76		CH ₃	Pasta
77		CH ₃	sp. 91,5 - 92,8°C
78		CH ₃	sp. 54,5 - 55,5°C
79		-CH ₂ OCH ₃	²² n _D 1,6557
80		CH ₃	sp. 93,5 - 95,0

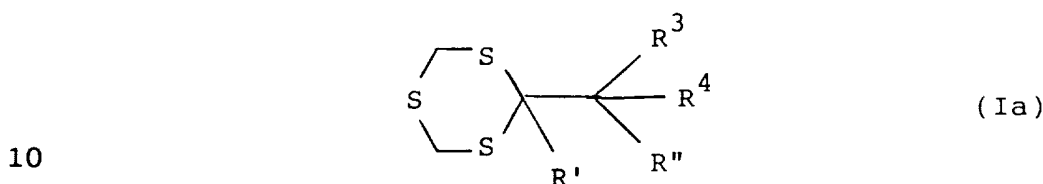
Seuraavassa taulukossa 4 esitetään NMR-spektritiedot yhdisteille, joiden fysikaaliset ominaisuudet ilmoitetaan termillä "pasta".

Taulukko 4

5	Yhdiste nro	NMR CDCl ₃ TMS	(ppm)
	65	2,17 (3H, S), 3,95 (2H, S), 4,13 (2H, S) 6,75 - 7,6 (9H, m)	
10	70	0,85 (3H, t), 1,0 - 1,5 (4H, m), 2,6 (2H, t), 3,9 (2H, s), 4,1 (2H, S), 6,7 - 7,5 (9H, m)	
15	76	2,18 (3H, S), 3,93 (2H, S), 4,12 (S, 2H) 6,73 - 7,50 (8H, m)	

Patenttivaatimukset

1. Menetelmä terapeuttisesti aktiivisen, 2-asemassa
 substituoidun 1,3,5-tritiaanijohdannaisen valmistamiseksi,
 5 jolla on yleinen kaava



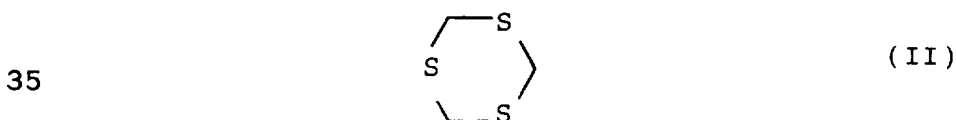
jossa

R' on H ja R'' on OH tai R' ja R'' yhdessä muodosta-
 vat lisäsidoksen,

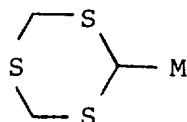
15 R³ on fenyyli, joka on mahdollisesti substituoitu
 yhdellä tai kahdella substituentilla, joka on bromi, kloo-
 ri, fluori, C₁₋₄-alkyyli, C₁₋₅-alkoksi, morfolino, trifluori-
 metyyli, sykloheksyyli, fenyyli, bromifenyyli, fenyylime-
 20 tyyli, dimetyyliamino, imidatsolyyli, fenyyllitio, fenyyli-
 sulfinyyli, nitro, sykloheksyylioksi, etyylioksikarbonyy-
 lipropyylioksi ja/tai fenoksi, jonka fenyyliosaa on mahdol-
 lisesti substituoitu fluorilla, kloorilla, metyyllillä tai
 metoksilla, ja

25 R⁴ on C₁₋₅-alkyyli, metoksimetyyli, trifluorimetyyli
 tai fenyyli, joka on mahdollisesti substituoitu yhdellä
 tai kahdella substituentilla, joka on bromi, fluori, kloo-
 ri, trifluorimetyyli ja/tai C₁₋₄-alkyyli, sillä ehdolla,
 etteivät R³ ja R⁴ samanaikaisesti tarkoita substituoi-
 maa fenyyliä, t u n n e t t u siitä, että

30 a) annetaan emäksen vaikuttaa yhdisteeseen, jolla
 on kaava



5



10



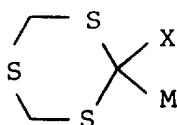
15

20



30

jossa X on trimetyylisilyyli-, trifenyylisilyyli-, dialkylifosforyyli-, tributyylitannyyli- tai klooritriphenyylifosfoniumryhmä, vedettömässä inertissä liuottimessa ja saatetaan sitten saatu suola, jolla on kaava



jossa M on alkalimetallikationi, reagoimaan yhdisteen kanssa, jolla on yleinen kaava

5



(III)

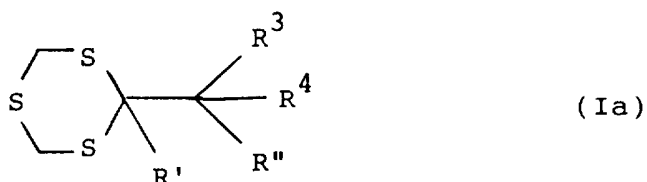
jossa R³ ja R⁴ ovat edellä määriteltyjä.

2. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, t u n-
n e t t u siitä, että valmistetaan tritiaanijohdannainen
10 2-[1-(4-fenoksifenyyli)propan-1-ylideeni]-1,3,5-tritiaani.

3. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, t u n-
n e t t u siitä, että valmistetaan tritiaanijohdannainen
2-(4,4'-difluoribentshydrylideeni)-1,3,5-tritiaani.

Patentkrav

1. Förfarande för framställning av ett terapeutiskt
aktivt 1,3,5-tritianderivat substituerat i position 2 och
med den allmänna formeln



i vilken

R' är H och R'' är OH eller R' och R'' tillsammans
bildar en tilläggsbindning,

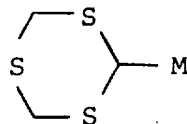
R³ är fenyl, som eventuellt är substituerad med en
eller två substituenten, som är brom, klor, fluor, C₁₋₄-
alkyl, C₁₋₅-alkoxi, morfolino, trifluormetyl, cyklohexyl,
fenyl, bromfenyl, fenylmetyl, dimetylamino, imidazolyl,
fenyltio, fenylsulfinyl, nitro, cyklohexyloxi, etyloxi-
karbonylpropyloxi och/eller fenoxi, vars fenyl del even-
tuellt är substituerad med fluor, klor, metyl eller meto-
xi, och

R⁴ är C₁₋₅-alkyl, metoximetyl, trifluormetyl eller
fenyl, som eventuellt är substituerad med en eller två
substituenten, som är brom, fluor, klor, trifluormetyl
och/eller C₁₋₄-alkyl, förutsatt, att R³ och R⁴ inte samti-
digt betyder osubstituerad fenyl, k ä n n e t e c k n a t
därav, att

a) en bas tillåts påverka en förening med formeln



i ett vattenfritt inert lösningsmedel, och därefter
bringas det erhållna saltet med formeln



5

i vilken M är en alkalimetallkatjon, att reagera med en förening med den allmänna formeln



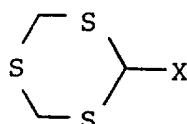
10

i vilken R^3 och R^4 är ovan definierade, och om så önskas, behandlas den erhållna föreningen med formeln Ia, i vilken R' är H och R'' är hydroxyl, med en syra, varvid erhållas en förening med formeln Ia, i vilken R' och R'' tillsammans bildar en tilläggsbindning, eller

15

b) för framställning av en förening med formeln Ia, i vilken R' och R'' tillsammans bildar en tilläggsbindning, en bas tillåts påverka en förening med den allmänna formeln

20

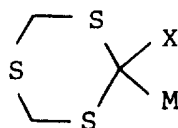


(IV)

25

i vilken X är en trimetylsilyl-, trifenylsilyl-, dialkylfosforyl-, tributylstannyl- eller klortrifenyfosfoniumgrupp, i ett vattenfritt inert lösningsmedel, och det erhållna saltet med formeln

30



35

i vilken M är en alkalimetallkatjon, bringas att reagera med en förening med den allmänna formeln



(III)

5

i vilken R³ och R⁴ är ovan definierade.

2. Förfarande enligt patentkrav 1, k ä n n e -
t e c k n a t därav, att tritianderivatet 2-[1-(4-fenoxi-
10 fenyl)propan-1-yliden]-1,3,5-tritian framställs.

3. Förfarande enligt patentkrav 1, k ä n n e -
t e c k n a t därav, att tritianderivatet 2-(4,4'-di-
fluorbentshydryliden)-1,3,5-tritian framställs.