

(19)



SUOMI - FINLAND

(FI)

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

(10) **FI 834400 A7**

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

(21) Patentihakemus - Patentansökan - Patent application **834400**

(51) Kansainvälinen patenttiluokitus - Internationell patentklassifikation -
International patent classification

C07C 65/24

C07C 59/66

C07C 69/76

C07C 69/66

C07C 43/23

C07C 47/575

C07C 49/84

C07C 93/00

C07C103/22

C07C101/72

C07C121/75

C07C149/32

C07D213/04

C07D217/00

C07D309/12

(22) Tekemispäivä - Ingivningsdag - Filing date **01.12.1983**

(23) Saapumispäivä - Ankomstdag - Reception date **01.12.1983**

(41) Tullut julkiseksi - Blivit offentlig - Available to the public **02.06.1984**

(43) Julkaisupäivä - Publiceringsdag - Publication date **12.06.2019**

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

01.12.1982 US 445876

(71) Hakija - Sökande - Applicant

1 •USV Pharmaceutical Corporation, 1 Scarsdale Road, Tuchahoe, NY 10707, AMERIKAN YHDYSVALLAT, (US)

(72) Keksijä - Uppfinnare - Inventor

1 •Musser, John H., TOWN UNKNOWN, AMERIKAN YHDYSVALLAT, (US)

2 •Chakraborty, Utpal Ranjan, United States, AMERIKAN YHDYSVALLAT, (US)

(74) Asiamies - Ombud - Agent

Kolster Oy Ab, Salmisaarenaukio 1, 00180 Helsinki

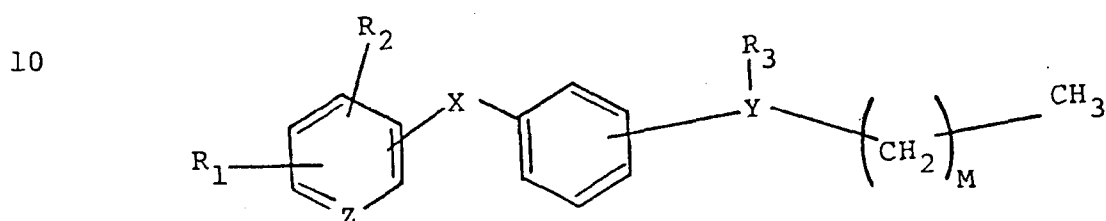
(54) Keksinnön nimitys - Uppfinningens benämning - Title of the invention

Tulehduksenvastaisia/allergianvastaisia yhdisteitä.

Antiinflammatoriska/antiallergiska föreningar.

Tulehduksenvastaisia/allergianvastaisia yhdisteitä

Keksinnön kohteena on uusia kemiallisia yhdisteitä, joilla on arvokas farmaseuttinen aktiivisuus. Erityisesti keksinnön kohteena on uusia lipoksigenaasi-inhibiittori-yhdisteitä, joilla on tulehduksenvastaisia ja allergianvastaisia vaikutuksia ja joilla on seuraava kaava:



- 15 sekä niiden farmaseuttisesti hyväksyttäviä suoloja, jossa kaavassa R_1 ja R_2 ovat itsenäisesti vety, alkyyli, karboksi, alkanoyylioksi, aroyylioksi, karboksialkyyli, karbalkoksi-alkyyli, karbalkoksi, alkanoyyli, formyyli, nitrili, amino, aminoalkyyli, alkyyliamino, karboksiamidi, halo, trihalome-
 20 tyyli, hydroksi, aryylioksi, nitro, sulfamoyyli, tio, alkyyli-tio, ja R_1 ja R_2 , kun ne otetaan yhdessä hiiliatomien kanssa, joihin ne ovat liittyneet, muodostavat fenyyli-renkaan;
 Z on CH tai N ; X on $-O-$, $-S-$, $>NR_4$, $-CH_2Z_1-$, $-CH=N-$, $-CH=CH-$, $-C=C-$, $>C=O$, $-CH_2Z_1CH_2-$ tai $-CH=CH-$;
 25 Y on $-CHCH_2-$, $-CH=CH-$, $-CHCHR_5-$ tai $-CH(C(R_5)_3)_2-$, kun R_3 on yksivalenssinen tai $-C-CH_2-$, kun R_3 on O ; R_3 on O , OH , OR_4 , SH , SR_4 , NH , HNR_4 tai $N(R_4)_2$; ja M on kokonais-luku väliltä $0-10$;
 jossa Z_1 on O , S tai NR_4 ; R_4 on H , alkyyli, pyranyyli tai
 30 aryyli ja R_5 on H , alkyyli tai fluori.

Alkyyli-ryhmät ryhmissä alkyylikarboksi, karboksialkyyli, alkyylikarboksialkyyli, alkyyliamiini, aminoalkyyli, alkoksi, karbalkoksi, alkyylikarbalkoksi, alkanoyyli, alkyyli-tio ja NR_4 ja CR_5 sisältävät 1-6 hiiliatomia ja niillä
 35 on joko suora tai haarautunut rakenne. Tällaisia ryhmiä

ovat metyyli, etyyli, propyyli, isopropyyli, butyyli, isobutyyli, amyli, isoamyli, heksyyli, vinyyli, alkyli, propenyli, etynyli jne.

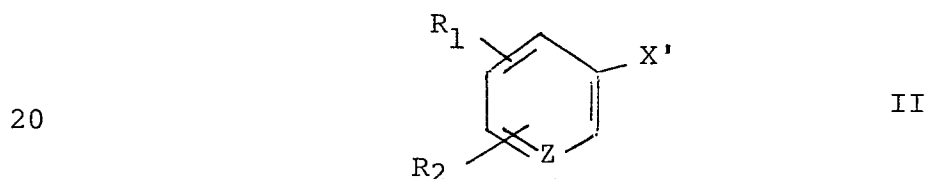
5 Halo-ryhmät halo:ssa ja trihalometyyliissä sisältävät halogeeneja F, Cl, Br tai I.

Aryyli-ryhmät aryyliissä, aryylikarboksissa ja aryylioksissa ovat fenyyli tai naftyyli.

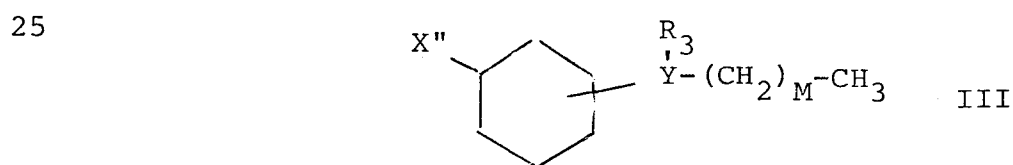
Edullisia yhdisteitä ovat ne, joissa: R_1 ja R_2 ovat itsenäisesti alkylikarboksi tai R_1 ja R_2 muodostavat
10 aromaattisen renkaan; alkyli-ryhmä alkylikarboksissa on metyyli; Z on CH tai N; X on CH_2Z_1 ; Z_1 on O; Y on $CHCH_2$; R_3 on OH tai HNR_4 ja M on kokonaisluku 2 tai 3.

Tämän keksinnön yhdisteet voidaan valmistaa erilaisin synteettisin menetelmin kuten seuraavassa esimerkinomai-
15 sesti esitetään:

1. Yhdiste, jolla on kaava II:



jossa X' on $-CH_2Hal$, Hal, OH, CH_2OH , SH tai CH_2SH ; kondensaatiolla yhdisteen kanssa, jolla on kaava III:



jossa X'' on $-CH_2Hal$, Hal, OH, CH_2OH , SH tai CH_2SH , poistamalla X' ja X'' tähteellä X, joka jää jäljelle kondensaation jälkeen, Tällaiset kondensaatioreaktiot ovat tunnettuja ja tapahtuvat esimerkiksi $-CH_2Hal$:n ja $-OH$:n välillä, jolloin halogeenivety poistuu ja muodostuu sillan muodostava ryhmä $-CH_2O-$ syntyneen tuotteen kahden renkaan väliin. Korvaamalla yksinkertaisesti $-CH_2Hal-$ halogeenilla syntyy dife-
35

nyylieetteri-rakenne (jossa X on -O-). Tämä reaktio tunnetaan Ullman-eetterisynteesinä. Analogisten rikkivälituotteiden korvaaminen antaa edellä mainittujen yhdisteiden (joissa X on -S- tai -CH₂S-) analogiset rikkiyhdisteet.

5 Tämän synteesitien eräässä muunnoksessa käytetään Grignard-reagenssia halogeenia sisältävän substituentin asemesta.

2. Kun X on tyydyttämätön hydrokarbyyli ($\overset{\text{H}}{\underset{|}{\text{C}}} = \overset{\text{H}}{\underset{|}{\text{C}}}$, tai $\text{-C}\equiv\text{C-}$), kondensoidaan yhdiste, jolla on kaava II, jossa
10 X' on vinyyli tai asetylenyyli, yhdisteen kanssa, jolla on kaava III, jossa X" on halogeeni, tavallisesti aktiivisen metallin (Na, Li jne.) läsnäollessa. Vaihtoehtoisesti X' ja X" voivat tietenkin olla päinvastoin ts. X' voi olla halogeeni ja X" tyydyttämätön hydrokarbyyli-ryhmä.

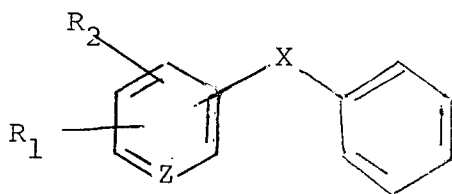
15 3. Kun X on -CH=N- , voivat X' ja X" olla -CHO ja NH_2 ja seurauksena on amiinin muodostuminen lopullisen tuotteen valmistuksessa.

4. Kun X on amidi tai esterisidos, ts. $\text{-COZ}_1\text{-}$, ovat X' ja X" tietenkin COOH ja Z_1H joko kaavassa II tai kaavassa
20 III, klassisilla esterin tai amidin muodostusmenetelmillä.

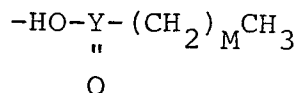
5. Kun X on karbonyyli, ts. C=O , ovat X' ja X" H ja asyloimisryhmä joko kaavassa II tai kaavassa III, klassisella ketonin muodostamisreaktiolla, esim. Friedl-Crafts-reaktiolla; tai vaihtoehtoisesti hapettamalla yhdiste,
25 jossa X on -CHOH- .

6. Kun X käsittää $\text{-NR}_4\text{-}$:n klassisin menetelmin muodostamalla difenyyliamiineja, mikä käsittää reaktion yhdisteen (jolla on kaava II tai III), jossa X' tai X" on
30 $\text{-NR}_4\text{H-}$, ja yhdisteen (jolla on kaava II tai III), jossa X' tai X" on halogeeni, välillä.

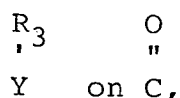
7. Vaihtoehtoisesti substituentti $\overset{\text{R}_3}{\underset{|}{\text{Y}}} - (\text{CH}_2)_m\text{CH}_3$ voidaan liittää yhdisteisiin, joilla on kaava IV:



käyttäen klassisia asylointi- tai alkylointi-kondensaatio-reaktioita. esimerkiksi, hapon asyloimis-johdannainen



Friedl-Crafts-katalyytin kanssa antamaan yhdisteitä, joissa



joista yhdisteitä, joissa R_3 on muu kuin O, voidaan valmistaa tunnetuin reaktioin, esim. pelkistämällä karbonyyli-happi -OH:ksi käyttäen litiumaluminiumhydridiä ja samankaltaisia pelkistimiä.

Substituentit R_1 ja R_2 voivat olla läsnä lähtövälituotteissa edellä esitetyissä synteeseissä tai vaihtoehtoisesti voidaan lisätä sopivilla substituimisreaktioilla käyttäen tässä mainittuja kaavan I lähtöyhdisteitä, joissa R_1 ja/tai R_2 ovat vety.

Kuvatut reaktiot toteutetaan käyttäen alaan perehtyneiden tuntemia klassisia orgaanisia reaktioita. Tietenkin reaktiokykyiset ryhmät, kun niitä on läsnä, tukitaan sopivin menetelmin kilpailevien tai sekundaaristen reaktioiden välttämiseksi.

Edellä esitetyt reaktiot saatetaan tapahtumaan orgaanisessa liuottimessa reaktiokykyisiä lähtöaineita varten lämpötiloissa huoneen lämpötilasta reaktioseoksen palautuslämpötilaan. Kondensaatioreaktioissa, joissa muodostuu halogeenivetyä, on läsnä halogeenivetyakseptori, ts. tavallisesti emäksinen yhdiste, kuten orgaaninen amiini, helpottamaan reaktiota. Niissä reaktioissa, joissa käytetään Friedl-Crafts-katalyyttiä, ovat aluminiumkloridi tai sinkkikloridi yleensä hyödyllisiä.

Lopputuotteet otetaan talteen reaktioseoksista ja puhdistetaan senjälkeen alalla tunnetuin menetelmin, esim. pylväskromatografisin menetelmin.

- 5 Keksintöä valaistaan lähemmin seuraavissa esimerkeissä. Nämä esimerkit on annettu ainoastaan valaisemiseksi eikä niitä tule pitää rajoittavina.

Esimerkki 1A

Metyyli-2-bromimetyylibentsoaatti

- 10 Vesivaipalla varustettuun immersiofotolyysiastiaan, joka oli varustettu N_2 -sisäänviennillä, tiputussuppiloilla ja palautusjäähdyttimellä, pantiin 1 litra hiilitetrakloridia ja 127 g (0,847 moolia) 2-metyylitoluaattia (Pfaltz ja Bauer M29200). Tiputussuppiloon pantiin liuos, jossa oli 400 ml hiilitetrakloridia ja 43,5 ml (0,849 moolia) bromia.
- 15 Senjälkeen kun liuos oli kumentunut palautumaan, bromiliuosta lisättiin hitaasti samalla kun liuosta säteililytettiin 600 W:n hehkulampulla. Senjälkeen kun bromiliuoksen lisääminen oli suoritettu loppuun, lamppu sammutettiin ja liuos jäähdytettiin. Hiilitetrakloridi poistettiin alennetussa paineessa. Syntynyt öljy kiteytettiin 250 ml:sta dietyylieetterin ja heksaanin (1:1) liuosta. Sakka koottiin ja pestiin heksaanilla antamaan 119 g (61 %) tuotetta.
- 20

Samalla tavalla kuin edellä käyttäen sopivia lähtöaineita valmistettiin seuraavat yhdisteet:

- 25 Metyyli-3-bromimetyylibentsoaatti;
Metyyli-4-bromimetyylibentsoaatti; ja
Metyyli-3-bromimetyylifenyyliasetaatti.

Esimerkki 1B

1-(3-Hydroksifenyyli)-1-pentanol

- 30 Kuivattuun 1 litran 3-kaulapulloon, joka oli varustettu N_2 -sisäänviennillä, palautusjäähdyttimellä, mekaanisella sekoittimella ja 500 ml:n tiputussuppilolla, pantiin 24,3 g (1,0 moolia) magnesiumia ja 50 ml vedetöntä eetteriä. Tähän lisättiin 15 g (0,11 moolia) 1-bromibutaania (Aldrich 23,988-7) ja yksi kide jodia. Tiputussuppiloon pantiin
- 35

122 g (0,89 moolia) 1-bromibutaania ja 100 ml vedetöntä
 eetteriä. Sen jälkeen kun reaktiopullon sisältö alkoi palau-
 tua, pullo jäähdytettiin vesi/jäähauteella ja bromibu-
 taaniliuosta lisättiin sellaisella nopeudella että yllä-
 5 pidettiin lievä palautuminen. Kun lisäys oli loppuun-
 suoritettu, reaktioseosta kuumennettiin palautusjäähdyt-
 täen puoli tuntia, jäähdytettiin sitten 0°C:seen jää/vesi-
 hauteella. Tiputussuppiloon pantiin sitten 38,0 g (0,311 moo-
 lia) 3-hydroksibentsaldehydiä (Aldrich H 1.980-8) ja 250 ml
 10 vedetöntä eetteriä. Tämä liete lisättiin 1 tunnin aikana.
 Lisäämisen jälkeen reaktioseoksen annettiin lämmitä huoneen
 lämpötilaan ja annettiin seistä yli yön. Reaktioseos neutra-
 loitiin 900 ml:lla 5-%:sta vesipitoista HCl. Reaktiose-
 osta uutettiin 2 x 500 ml:lla etyyliasetaatia, orgaaniset
 15 uutteet yhdistettiin, pestiin 1 litralla vettä, kuivatettiin
 vedettömällä natriumsulfaatilla ja haihdutettiin alenne-
 tussa paineessa. Raakatuote kiteytettiin uudelleen etyyli-
 asetaatista antamaan 44,0 g (79 %) 1-(3-hydroksifenyyli)-1-
 pentanolia, sp. 120-122°C.

20 Samalla tavalla kuin edellä käyttäen sopivia lähtö-
 aineita ja reagensseja valmistettiin seuraavat yhdisteet:

- 1-(3-Hydroksifenyyli)-1-heksanoli;
- 1-(2-hydroksifenyyli)-1-heksanoli;
- 2-(3-hydroksifenyyli)-2-hepteeni;
- 25 1-(4-hydroksifenyyli)-1-hekseeni; ja
- fenyyli-3- $\int$ 1-(hydroksi)heksyyli $\int$ bentsyylietteri.

Esimerkki 1C

Metyyli-2 $\int$ 3-(1-hydroksipentyyli) fenoksi $\int$ metyyli $\int$
bentsoaatti

30 Pyöreäpohjaiseen 1 litran kolmikaulapulloon pantiin
 45,2 g (0,197 moolia) metyyli-O-bromimetyylibentsoaattia,
 35,5 g (0,197 moolia) 1-(3-hydroksifenyyli)-1-pentanolia,
 3,0 g (0,020 moolia) natriumjodidia, 64,3 g (0,198 moolia)
 keesiumkarbonaattia ja 500 ml asetonia. Tätä lietettä kuu-
 35 mennettiin palautusjäähdyttään 3,5 päivää. Tänä ajankohtana
 reaktioseos jäähdytettiin, sakka poistettiin imusuodatta-
 malla ja liuotin poistettiin alennetussa paineessa. Syntynyt

öljy jaettiin 10-%:sen vesipitoisen HCl:n ja etyyliase-
 taatin kesken. Orgaaninen uute pestiin 200 ml:lla vettä,
 kuivattiin vedettömällä natriumsulfaatilla ja haihdutet-
 tiin antamaan 65,2 g öljyä. Piihappogeeli-kromatografia
 5 käyttäen eluenttina heksaani/kloroformia (1:2) antoi
 54,7 g (25 %) tuotetta öljynä.

Samalla tavalla kuin edellä käyttäen sopivia lähtö-
 aineita ja reagensseja valmistettiin seuraavat yhdisteet:
 Metyyli-3- $\text{--}\text{C}_6\text{H}_4\text{--}$ (1-hydroksiheksyyli) fenoksi/metyyli/bentso-
 10 aatti;
 Metyyli-2- $\text{--}\text{C}_6\text{H}_4\text{--}$ (1-hydroksiheksyyli) fenoksi/metyyli/bentso-
 aatti;
 Metyyli-4- $\text{--}\text{C}_6\text{H}_4\text{--}$ (1-hydroksiheksyyli) fenoksi/metyyli/bentso-
 aatti;
 15 Metyyli-3- $\text{--}\text{C}_6\text{H}_2\text{--}$ (1-hydroksiheksyyli) fenoksi/metyyli/bentso-
 aatti;
 Metyyli-3- $\text{--}\text{C}_6\text{H}_4\text{--}$ (1-hydroksiheksyyli) fenoksi/metyyli/fenyyli-
 asetaatti;
 3- $\text{--}\text{C}_6\text{H}_4\text{--}$ (1-hydroksiheksyyli) fenoksi/metyyli/bentsonitriili;
 20 Metyyli-2- $\text{--}\text{C}_6\text{H}_4\text{--}$ (1-hydroksiheksyyli) fenoksi/metyyli/fe-
 noksi/asetaatti;
 Bentsyyli-3- $\text{--}\text{C}_6\text{H}_4\text{--}$ (1-hydroksyyli) heksyyli/fenyylieetteri;
 Metyyli-3- $\text{--}\text{C}_6\text{H}_4\text{--}$ 1-metyyli-1-heksyyli) fenoksi/metyylibentso-
 aatti;
 25 Metyyli-3- $\text{--}\text{C}_6\text{H}_4\text{--}$ (1-heksenyyli) fenoksi/metyylibentsoaatti;
 6- $\text{--}\text{C}_6\text{H}_4\text{--}$ (1-hydroksiheksyyli) fenoksi/metyyli/pikolinyyli-
 nitriili; ja
 Fenyyli-3-syaanibentsyylieetteri.

Esimerkki 2

30 2- $\text{--}\text{C}_6\text{H}_4\text{--}$ (1-Hydroksiheksyyli) fenoksi/metyyli/bentso-
ehappo

Liuosta, jossa oli metyyli-2- $\text{--}\text{C}_6\text{H}_4\text{--}$ (1-hydroksiheksyyli)
 fenoksi/metyyli/bentsoaattia (1,0 g) 50 ml:ssa metanolia,
 käsiteltiin 1N vesipitoisella natriumhydroksidilla. Reaktio-
 35 seosta sekoitettiin 1 tunti huoneen lämpötilassa. Seos
 pestiin etyylieetterillä, tehtiin happameksi 5-%:sella

vesipitoisella kloorivetyhapolla ja uutettiin kloroformilla. Kloroformi-uute kuivatettiin (MgSO_4) ja haihdutettiin kiinteäksi aineeksi (0,7 g, 73 %:n saalis) sp. 76-80°C.

Samalla tavalla kuin edellä käyttäen sopivaa lähtöainetta valmistettiin seuraavat yhdisteet:

- 5 3- C_6H_4 -(1-hydroksiheksyyli)fenoksi C_6H_4 metyyli C_6H_4 bentsoehappo, sp. 76-80;
 2- C_6H_4 -(1-hydroksiheksyyli)fenoksi C_6H_4 metyyli C_6H_4 bentsoehappo, sp. 115-115,5;
 4- C_6H_4 -(1-hydroksiheksyyli)fenoksi C_6H_4 metyyli C_6H_4 bentsoehappo,
 10 sp. 105-6;
 3- C_6H_4 -(1-hydroksiheksyyli)fenoksi C_6H_4 metyyli C_6H_4 fenyylietikkahappo; ja
 6- C_6H_4 -(1-hydroksiheksyyli)fenoksi C_6H_4 metyyli C_6H_4 pikoliinihappo, sp. 111-113.

15 Esimerkki 3

Metyyli-3- C_6H_4 -(1-asetoksiheksyyli)fenoksi C_6H_4 metyyli C_6H_4 bentsoaatti

- Liuokseen, jossa oli metyyli-3- C_6H_4 -(1-hydroksiheksyyli)fenoksi C_6H_4 metyyli C_6H_4 bentsoaattia (1,7 g) pyridiinissä
 20 0°C:ssa, lisättiin etikkahapon anhydridiä (2,7 ml). Reaktioseosta sekoitettiin 4 päivää huoneen lämpötilassa. Liuotin poistettiin tyhjössä ja jäljellejäänyt öljy puhdistettiin HPLC:llä piihappogeelillä käyttäen eluenttina heksaani/etyyliasetaatia suhteessa 9:1 (1,1 g, 57%:n saanto).

25 Esimerkki 4

Metyyli-3- C_6H_4 -(1-metoksiheksyyli)fenoksi C_6H_4 metyyli C_6H_4 bentsoaatti

- Natriumhydridin (0,5 g) suspensioon, josta rasva oli poistettu, etyylietterissä 0°C:ssa lisättiin metyyli-3- C_6H_4 -(1-hydroksiheksyyli)fenoksi C_6H_4 metyyli C_6H_4 bentsoaattia
 30 (1,7 g) etetterissä, Seoksen annettiin lämmetä huoneen lämpötilaan. Lisättiin metyylijodidia (0,6 ml) ja reaktioseosta sekoitettiin huoneen lämpötilassa kolme päivää. Reaktiotukahdutettiin kyllästetyllä vesipitoisella ammoniumkloridilla.
 35 Seos uutettiin etyylietterillä.

Orgaaninen uute pestiin vedellä, kuivattiin (MgSO_4) ja haihdutettiin öljyksi. Öljy puhdistettiin HPLC:lla piihappogeelillä käyttäen eluenttina etyyliasettaatti/heksaaneja suhteessa 1:9.

5 Esimerkki 5

Metyyli-3- C_3H_5 -1-(tetrahydro-2H-pyran-2-yylioksi) heksyyli/fenoksi/metyyli/bentsoaatti

10 Liuokseen, jossa oli metyyli-3- C_3H_5 -(1-hydroksiheksyyli)-fenoksi/metyyli/bentsoaattia (2,2 g), dihydropy-
raania (2,3 ml) ja etyylietteriä, lisättiin katalyyttinen määrä para-tolueenisulfonihappoa. Reaktioseosta sekoitettiin huoneen lämpötilassa 4 päivää. Etyylietteri poistettiin tyhjössä ja jäljellejäänyt öljy puhdistettiin HPLC:llä piihappogeelillä käyttäen eluenttina etyyliasettaatti/heksaaneja suhteessa 7:39 (1,8 g, 67 %:n saanto):

15 Samalla tavalla kuin edellä käyttäen sopivia lähtöaineita valmistettiin seuraava yhdiste:

Metyyli-2- C_3H_5 -1-(tetrahydro-2H-pyran-2-yylioksi)pentyyli/fenoksi/metyyli/bentsoaatti.

20 Esimerkki 6

2- C_3H_5 -(1-hydroksipentyyli)fenoksi/metyylibentseenime-
tanoli

25 Suspensioon, jossa oli litiumaluminiumhydridiä (1,0 g) etyylietterissä (100 ml) 0°C :ssa, lisättiin tiputtamisen liuos, jossa oli metyyli-4- C_3H_5 -(1-hydroksiheksyyli)fenoksi/metyyli/bentsoaattia (3,2 g) etyylietterissä (100 ml). Reaktio tukahdutettiin peräkkäin 1 ml:lla vettä, 1 ml:lla 15-%:sta natriumhydroksidia ja 3 ml:lla vettä. Seos suodatettiin ja etyylietteri poistettiin tyhjössä (1,9 g, 65 %:n saanto).

30 Esimerkki 7

3- C_3H_5 -(1-hydroksiheksyyli)fenoksi/metyyli/bentsaldehydi

35 Liuokseen, jossa oli 3- C_3H_5 -(1-hydroksiheksyyli)-fenoksi/metyyli/bentsonitriiliä (10,0 g) THF:ssa, lisättiin

di-isobutyyli-aluminiumhydridiä (15 g) ja reaktioseosta kuumennettiin palautusjäähdyttämällä yli yön. Lisättiin hitaasti metanolia (10,2 ml) ja sen jälkeen vettä (5,7 ml). Seos suodatettiin ja suodot väkevöitiin öljyksi. Öljy liuotettiin kloroformiin. Liuos pestiin 5-%:sella vesipitoisella kloorivetyhapolla (neljä kertaa), kuivatettiin (MgSO_4) ja väkevöitiin öljyksi (3,0 g, 30 %:n saanto).

Samalla tavalla kuin edellä käyttäen sopivia lähtöaineita valmistettiin seuraava välituote:

10 Fenyyli-3-formyylibentsyyli-etteri.

Esimerkki 8

3-[[3-(1-hydroksiheksyyli)fenoksi]metyyli]bentsyyli-amiini-hydrokloridi

15 Litiumaluminiumhydridin (1,0 g) suspensioon etyyli-etterissä lisättiin tiputtaen liuos, jossa oli 3-[[3-(1-hydroksiheksyyli)fenoksi]metyyli]bentsonitriiliä (3,0 g) etyyli-etterissä. Kahden tunnin sekoittamisen jälkeen huoneen lämpötilassa reaktio tukahdutettiin peräkkäin 1 ml:lla H_2O , 1 ml:lla 15-%:sta natriumhydroksidia ja 3 ml:lla vettä. 20 Seos suodatettiin. Jäljelle jäänyttä liuosta käsiteltiin etteripitoisella kloorivetyhapolla ja muodostui sakka. Suodatettiin ja kuivatettiin antamaan 2,2 g (63 %:n saanto) kiinteätä ainetta, sp. 90-94°C.

Esimerkki 9

25 3-[[3-(1-hydroksiheksyyli)fenoksi]metyyli]bentsamidi

Seosta, jossa oli 3-[[3-(1-hydroksiheksyyli)fenoksi]metyyli]bentsonitriiliä (5,0 g), 30-%:sta vetyperoksidia (6,6 ml), etanolia (9 ml) ja 6N natriumhydroksidia (0,7 ml), sekoitettiin huoneen lämpötilassa yksi tunti. Reaktioseosta 30 kuumennettiin 50°C:ssa 3 tuntia. Liuos neutraloitiin 5-%:sella vesipitoisella kloorivetyhapolla ja uutettiin kloroformilla. Orgaaninen uute kuivatettiin (MgSO_4) ja haihdutettiin sakaksi. Sakka kiteytettiin uudelleen etyyliasetaatista antamaan 3,4 g (63 %:n saanto) kiinteätä ainetta, sp. 35 97-98°C.

Esimerkki 10Bentsyyli-3-(heksanoyyli)fenyylietteri

Pyridiniumkloorikromaatin (32,3 g) suspensioon metyleenikloridissa (200 ml) lisättiin liuos, jossa
 5 oli bentsyyli-3-(1-hydroksyyli)heksyyli-7-fenyylietteriä (28,4 g) metyleenikloridissa (25 ml). Reaktioseosta sekoitettiin huoneen lämpötilassa 1,5 tuntia, Ylimääräinen metyleenikloridi dekantoitiin ja jäljellejäänyttä mustaa sakkaa hierrettiin etyylietterillä (neljä kertaa). Yhdis-
 10 tetty orgaaninen uute puhdistettiin fluoroasilillä käyttäen eluenttina etyylietteriä (27,5 g, 98 %:n saanto).

Esimerkki 112-[[3-(1-hydroksiheksyyli)fenoksi]metyyli]pyridiini-hydrokloridi

15 Suspensiota, jossa oli 3,3 g pikolyyli-kloridi-hydrokloridia (Aldrich 16.270-1), 1-(3-hydroksifenyyli)-1-heksanolia (3,9 g), keesiumkarbonaattia (16,3 g), keesiumjodidia (pieni määrä) ja asetonia, kuumennettiin palautusjäähdyttään 40 tuntia. Reaktioseos suodatettiin seliitti-patjan ja
 20 piihappogeelin läpi ja liuotin poistettiin tyhjössä. Jäljellejäänyt öljy liuotettiin etyylietteriin, suodatettiin seliitin ja piihappogeelin läpi ja liuotin poistettiin tyhjössä. Jäljellejäänyt öljy liuotettiin etyylietteriin, suodatettiin seliitin ja piihappogeelin läpi ja käsiteltiin
 25 etteripitoisella kloorivetyhapolla. Syntynyt valkoinen sakka suodatettiin, pestiin (etyylietteri) ja kuivatettiin antamaan 4,2 g (66 %:n saanto) kiinteätä ainetta, sp. 164-165°C.

Samalla tavalla kuin edellä käyttäen sopivia lähtöaineita ja reagensseja valmistettiin seuraavat yhdisteet:
 30 3-[[3-(1-hydroksiheksyyli)fenoksi]metyyli]pyridiini-hydrokloridi, sp. 162-163°C;
 2-[[3-(1-hydroksiheksyyli)fenoksi]metyyli]kinoliini-hydrokloridi, sp. 90-95°C;
 4-[[3-(1-hydroksiheksyyli)fenoksi]metyyli]pyridiini-hydro-
 35 kloridi, sp. 160-165,5°C.

Esimerkki 12

Metyyli-6- γ -3-(1-hydroksiheksyyli) fenoksi/metyyli/
pikolinaatti

Liuosta, jossa oli 6- γ -3-(1-hydroksiheksyyli) fenoksi/
5 metyyli/ γ pikolinyylinitriiliä (1,1 g) - metanolia (50 ml) ja
keesiumkarbonaattia, sekoitettiin huoneen lämpötilassa yli
yön. Reaktioseos laimennettiin 0,1N kloorivetyhapolla.
3 tunnin sekoittamisen jälkeen metanoli poistettiin tyhjössä
ja jäljellenänyt suspensio uutettiin kloroformilla. Orgaani-
10 nen uute kuivattiin (MgSO_4) ja haihdutettiin öljyksi
(7,6 g, 94 %:n saanto).

Esimerkki 13

Bentsyyli-3- γ -1-(N-metyyliamino)heksyyli/fenyylieetteri

Liuosta, jossa oli bentsyyli-3-(heksanoyyli)fenyyli-
15 eetteriä (2,8 g), 40-%:sta vesipitoista metyyliamiinia
(1,5 ml) ja metanolia, joka on asetettu pH 6:een 5:%sella
vesipitoisella kloorivetyhapolla, käsitellään natriumboori-
hydridin metanoli-pitoisella liuoksella. Reaktioseosta
sekoitetaan yli yön. Metanoli poistetaan tyhjössä ja jäljelle-
20 jäänyt seos uutetaan metyleenikloridilla. Orgaaninen uute
kuivataan (MgSO_4) ja haihdutetaan öljyksi. Samalla tavalla
kuin edellä käyttäen sopivia lähtöaineita voidaan valmistaa
seuraavat yhdisteet:
3-klooribentsyyli-3- γ -1-(n-butyliamino)heksyyli/fenyli-
25 eetteri; ja 2-trifluorimetyyli-3- γ -1-(N,N-dimetyyliamino)
heksyyli/ γ fenyylieetteri.

Esimerkki 14

Bentsyyli-3- γ -1-hydroksyyli-2,2-(dimetyyli)heksyyli/
fenyylieetteri

Liuokseen, jossa on litiumamidia (0,36 g) ja metyyli-
30 jodidia (3,02 g) THF:ssa (10 ml) palautuksenalaisena, lisä-
tään hitaasti liuos, jossa on bentsyyli-3-(heksanoyyli)fe-
nyylieetteriä (2,0 g) THF:ssa (10 ml). Reaktioseosta kuu-
mennetaan palautusjäähdyttäen kaksi tuntia. THF poistetaan
35 tyhjössä. Jäännös liuotetaan etyyliasetaattiin, pestään

vedellä ja suolaliuoksella; kuivataan (MgSO_4) ja haihdutetaan öljyksi. Öljy liuotetaan eetteriin ja lisätään hitaasti litiumaluminiumhydridin (0,1 g) suspension etyyli-eetterissä. Reaktioseosta kuumennetaan sitten palautus-
 5 jäähdyttään kaksi tuntia. Reaktio tukahdutetaan käsittelemällä peräkkäin vedellä (0,1 ml), 1N NaOH:lla (0,3 ml), vedellä (0,1 ml). Seos suodatetaan ja etyyli-eetteri poistetaan tyhjöissä antamaan haluttu öljy.

Samalla tavalla kuin edellä käyttäen sopivia lähtö-
 10 aineita ja reagensseja voidaan valmistaa seuraavat yhdisteet:

2,4-dibromibentsyyli-3-/1-(hydroksi)-2-(isobutyyli)heksyyli/fenyyli-eetteri; ja

4-fluoribentsyyli-3-/1, (hydroksi)-2-(dietyyli)heptyyli/fenyyli-eetteri.
 15

Esimerkki 15

3-(1-Hydroksiheksyyli)bentsyylialkoholi

Liuokseen, jossa on pentyylimagnesiumbromidia (0,082 moolia) etyyli-eetterissä (100 ml) 0°C :ssa, valmistettuna kuten esimerkissä 2, lisätään kadmiumkloridia
 20 (8,06 g) annoksittain. Suspensiota sekoitetaan yli yön huoneen lämpötilassa. Liuotin tislataan ja lisätään tolueenia (300 ml). Seosta kuumennetaan palautusjäähdyttään yksi tunti ja jäähdytetään huoneen lämpötilaan. Lisätään hitaasti
 25 liuos, jossa on 3-karbometoksibentsyylikloridia (48 g) tolueenia (50 ml), Reaktioseosta kuumennetaan palautusjäähdyttään kaksi tuntia. Jäähdyttämisen jälkeen lisätään 3-%:sta vesipitoista kloorivetyhappoa. Orgaaninen faasi erotetaan ja vesipitoista faasia uutetaan etyyliasetaatilla. Yhdistetyt uutteen kuivataan (MgSO_4) ja haihdutetaan öljyksi.
 30 Öljy liuotetaan etyyli-eetteriin ja lisätään hitaasti litiumaluminiumhydridin (4,0 g) suspensioon etyyli-eetterissä. Reaktioseosta kuumennetaan palautusjäähdyttään kaksi tuntia. Reaktio tukahdutettiin käsittelemällä peräkkäin vedellä
 35 (4 ml), 1N NaOH:lla (12 ml) ja vedellä (4 ml). Seos suodate-

taan ja etyylietteri poistetaan tyhjössä antamaan haluttu öljy.

Esimerkki 16

Tolyyli-3-(1-hydroksiheksyyli)bentsyylisulfonaatti

- 5 Liuokseen, jossa on 3-(1-hydroksiheksyyli)bentsyyli-alkoholia (20,8 g) pyridiinissä (50 ml), lisätään para-tolueenisulfonyylikloridia (20,1 g). Reaktioseosta sekoitetaan huoneen lämpötilassa kaksi päivää, Lisätään jäitä ja seosta uutetaan etyylietterillä (kahdesti). Orgaaninen
- 10 uute pestään 5-%sella vesipitoisella kloorivetynapolla (neljä kertaa), suolaliuoksella; kuivataan (MgSO_4) ja haihdutetaan öljyksi.

Esimerkki 17

- Metyyli-3-/[3-(1-hydroksiheksyyli)anilinyyli/metyyli]/
- 15 bentsoaatti

- Seosta, jossa on tolyyli-3-(3-(1-hydroksiheksyyli)sulfonaattia (3,6 g), metyyli-3-aminobentsoaattia (1,5 g) (Pfaltz ja Bauer M10720), keesiumkarbonaattia (3,2 g) ja asetonia (200 ml), kuumennetaan palautusjäähdyttämällä kaksi
- 20 päivää. Reaktioseos suodatetaan ja haihdutetaan öljyksi. Öljy puhdistetaan HPLC:lla piihappogeelillä.

Samalla tavalla kuin edellä käyttäen sopivia lähtöaineita ja reagensseja voidaan valmistaa seuraavat yhdisteet:

- 25 Etyyli-2-/[3-(1-hydroksibutyyli)anilinyyli/metyyli]/bentsoaatti;
- Isopropyyli-4-/[3-(1-hydroksibutyyli)anilinyyli/metyyli]/bentsoaatti;
- Metyyli-3-/[2-(1-hydroksiheksyyli)anilinyyli/metyyli]/
- 30 bentsoaatti;
- Fenyyli-3-/[1-(hydroksyyli)heksyyli]/bentsyylietteri;
- 3-Metoksifenyyli-3-/[1-(hydroksyyli)heksyyli]/bentsyylietteri;
- 4-Nitrofenyyli-3-/[1-(hydroksyyli)heksyyli]/bentsyylietteri;
- 35 etteri; ja

Metyyli-2-[[3-(1-hydroksiheksyyli)tiofenoksi]metyylibentsoaatti.

Tämän keksinnön yhdisteillä on voimakas aktiivisuus lipoksigenaasin muodostumisen säätelyssä ja niillä on sellaisina terapeuttista arvoa tulehdustilojen ja allergisten reaktioiden kuten anafylaksian ja astman hoidossa.

Nisäkkäissä lipoksigenaaseja on löydetty keuhkossa verihiutaleissa ja valkosoluissa. Ne ovat entsyymejä, jotka pystyvät hapettamaan arakidonihapon hydroperoksieikosatetra-
 10 enoiinihapoiksi (HPETE:iksi) ja niiden pysyviksi tuotteiksi hydroksieikosatetraenoiinihapoiksi (HETE:iksi). Lipoksigenaasit luokitellaan arakidonihapon, jota hapetetaan, aseman mukaan. Verihiutaleet metabolisoivat arakidonihapon
 12-HETE:ksi, kun taas polymorfoydin-leukosyytit sisältävät
 15 5- ja 15-lipoksigenaaseja. On tunnettua, että 12-HETE ja 5, 12-diHETE ovat kemotaktisia ihmisen neutrofiileille ja eosinofiileille ja voivat lisätä tulehdusprosessia. 5-HPETE tiedetään olevan anafylaksia (SRS-A):n hitaasti reagoivan aineen prekursori. Molekyylien SRS-ryhmän, kuten leukotrieenien B, C ja D, on osoitettu olevan voimakkaita keuhko-
 20 putken kuristajia (ks. NATURE 288, 484-486 (1980)).

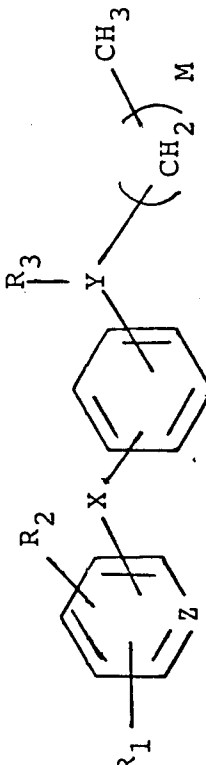
Seuraava pöytäkirja kuvaa analyysiä lipogenaasi- kulkutien inhibiittorien havaitsemiseksi. Tällaisten inhibiittorien uskotaan pystyvän moduloimaan leukotrieenien biosynteesiä, ominaisuus, jonka uskotaan olevan hyödyllinen
 25 astma- ja tulehdussairauksien hoidossa.

Pöytäkirja

Rotan neutrofiilien suspensiota puskurissa inkuboidaan kolme minuuttia 30^o:ssa / ¹⁴C/-arakidonihapon (AA) ja
 30 Kalcium Ionophore A23187:n kanssa. Sitruunahappoa (AM) käytetään reaktion tukahuttamiseen. Pienen määrän (³H)-5-HETE yhdessä ylimäärän kanssa leimaamatonta 5-HETE:ä lisäämisen jälkeen jokaiseen putkeen seosta uutetaan kloroformi/metanolilla. Orgaaninen kerros pestään laimealla hapolla ja
 35 tasaosa siirretään lasiputkiin ja kuivataan. Jäännös liuote-

- taan pieneen tilavuusäärään kloroformia ja tasaosa tahra-
 taan piihappogeeli-TLC-levyille. jotka kehitetään etyyli-
 asetaatti/isooktaani/vesi/etikkahappo-liuotinsysteemillä.
 5-HETE-tahrat tehdään näkyviksi jodilla, leikataan irti
 5 ja pannaan tuikepulloihin laskemista varten. Asettamisen
 jälkeen uuttotehoa varten määritetään määrä kvantita-
 tiivisesti (mmoolia) $[^{14}\text{C}]$ -5-HETE jokaisessa putkessa.
 5-HETE:n netto-pmoolit saadaan vähentämällä 5-HETE:n pmoolit
 putkissa, jotka sisältävät pelkästään puskuria (sokea koe)
 10 5-HETE:n pmoolista putkissa, jotka sisältävät puskuria ja
 soluja (kontrolli). Testiyhdisteiden kyky moduloida tämän
 entsyymin aktiivisuutta määritetään tuotetun 5-HETE:n
 nettomäärän alenemisella tai lisäyksellä.
- Taulukossa I ja taulukossa II osoittaa viimeinen
 15 sarake väkevyyden, joka tarvitaan 5-lipoksigenaasi-kulku-
 tien (5-LOX/ I_{50}M) 50-%:sta estämistä varten joillekin
 tämän keksinnön mukaisille edustaville yhdisteille.

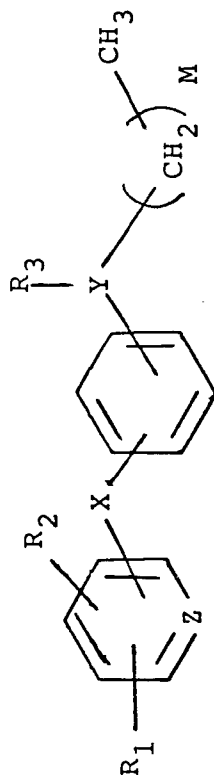
Taulukko I
Aryylileikosanoideja 5-lipoksigenaasi-inhibiittoreina

No.	R ₁					M	5-LOX I 50 μM
		R ₂	Z	X	Y	R ₃	
1	3-CO ₂ H	H	C	CH ₂ O	3-CHCH ₂	OH	3 25
2	2-CO ₂ H	H	C	CH ₂ O	3-CHCH ₂	OH	3 30
3	2-CO ₂ H	H	C	CH ₂ O	3-CHCH ₂	OH	2 10
4	4-CO ₂ H	H	C	CH ₂ O	3-CHCH ₂	OH	3 21
5	3-CO ₂ CH ₃	H	C	CH ₂ O	3-CHCH ₂	OH	3 1,2
6	2-CO ₂ CH ₃	H	C	CH ₂ O	3-CHCH ₂	OH	3 0,6
7	2-CO ₂ CH ₃	H	C	CH ₂ O	3-CHCH ₂	OH	2 3,0
8	4-CO ₂ CH ₃	H	C	CH ₂ O	3-CHCH ₂	OH	3 3,2
9	3-CO ₂ CH ₃	H	C	CH ₂ O	2-CHCH ₂	OH	3 3,2
10	3-CH ₂ CO ₂ H	H	C	CH ₂ O	3-CHCH ₂	OH	3 2,5
11	3-CH ₂ CO ₂ CH ₃	H	C	CH ₂ O	3-CHCH ₂	OH	3 5,8
12	3-CO ₂ CH ₃	H	C	CH ₂ O	3-CHCH ₂	OCOCH ₃	3 5,0

(jatkuu)

Taulukko I (jatkoa)

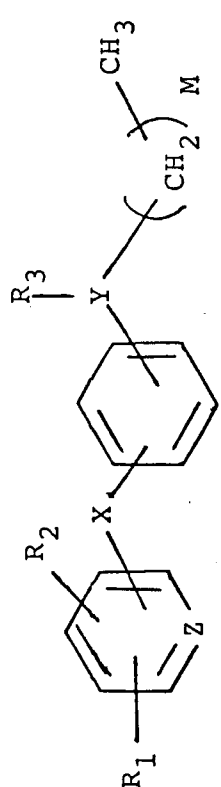
Aryylileikosanoideja 5-lipoksigenaasi-inhibiittoreina



No.	$\underline{R_1}$	$\underline{R_2}$	$\underline{Z}$	$\underline{X}$	$\underline{Y}$	$\underline{R_3}$	$\underline{M}$	$\frac{5\text{-LOX}_3}{I_{50}^{\mu\text{M}}}$
13	3-CO ₂ CH ₃	H	C	CH ₂ O	3-CHCH ₂	OCH ₃	3	10
14	3-CO ₂ CH ₃	H	C	CH ₂ O	3-CHCH ₂	OTHP	3	23
15	2-CO ₂ CH ₃	H	C	CH ₂ O	3-CHCH ₂	OTHP	2	10
16	2-CH ₂ OH	H	C	CH ₂ O	3-CHCH ₂	OH	3	4
17	3-CHO	H	C	CH ₂ O	3-CHCH ₂	OH	2	4,0
18	3-CN	H	C	CH ₂ O	3-CHCH ₂	OH	3	17
19	3-CH ₂ NH ₂	H	C	CH ₂ O	3-CHCH ₂	OH	3	36
20	3-CONH ₂	H	C	CH ₂ O	3-CHCH ₂	OH	3	2,0
21	4-OCH ₂ CO ₂ CH ₃	H	C	CH ₂ O	3-CHCH ₂	OH	3	4,8
22	H	H	C	CH ₂ O	3-CHCH ₂	OH	3	2,7
23	H	H	C	OCH ₂	3-CHCH ₂	OH	3	6,7
24	3-CO ₂ CH ₃	H	C	CH ₂ O	3-C=CH	CH ₃	3	5,0
25	3-CO ₂ CH ₃	H	C	CH ₂ O	4-C=CH	H	3	100
26	H	H	C	CH ₂ O	3-C-CH ₂	O	3	2,0 (jatkuu)

Taulukko I (jatkoa)

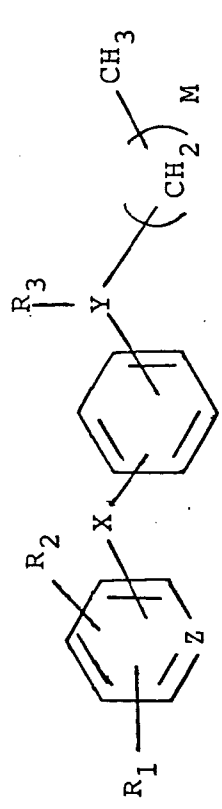
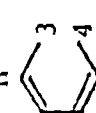
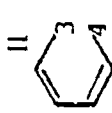
Aryylileikosanoideja 5-lipoksigenaasi-inhibiittoreina

No.							5-LOX ₃ I ₅₀ μM
	R ₁	R ₂	Z	X	Y	M	
27	H	H	4-C	CH ₂ O	3-CHCH ₂	3	2,7
28	H	H	2-N	CH ₂ O	3-CHCH ₂	3	0,5
29	H	H	3-N	CH ₂ O	3-CHCH ₂	3	2,7
30	3-CN	H	2-N	CH ₂ O	3-CHCH ₂	3	30
31	3-CO ₂ CH ₃	H	2-N	CH ₂ O	3-CHCH ₂	3	3,0
32	3-CO ₂ H	H	2-N	CH ₂ O	3-CHCH ₂	3	6,0
33			2-N	CH ₂ O	3-CHCH ₂	3	0,3
34	H	H	C	CH ₂ O	3-CC(CH ₃) ₂	3	7,5
35	H	H	C	CH ₂ O	3-CHC(CH ₃) ₂	3	2,5
36	H	H	C	CH ₂ O	4-CHC(CH ₃)	3	3,0
37	3-CO ₂ CH ₃	H	C	CH ₂ O	3-CHC(CH ₃) ₂	3	2,0
38		-	2-N	CH ₂ O	3-C-CH ₂	3	0,15

(jatkuu)

Taulukko I (jatkoa)

Aryylileikosanoideja 5-lipoksigenaasi-inhibiittoreina

No.	R ₁		R ₂	Z	X	Y	R ₃	M	5-LOX ₃ I ₅₀ ^{μM}
39	H	H	C	CH ₂ O	3-C(CH ₃)CH ₂	OH	3	1,0	
40	H	H	C	CH ₂ O	3-C(CH ₃)C(CH ₃) ₂	OH	3	2,4	
41		-	2-N	CH ₂ O	3-C(CH ₃)CH ₂	OH	3	0,1	
42	H	H	2-N	CH ₂ O	3-C(CH ₃)CH ₂	OH	3	0,3	
43	H	H	C	CH ₂ O	3-CHCH ₂	NHCH ₃	3	22	
44		H	C	trans CH=CH	3-CHCH ₂	OH	3	4.5	
45		-	2-N	CH ₂ O	3-C=CH	H	3	2.4	
46	3-CONH ₂	H	C	CH ₂ O	3-CCCH ₂	O	3	0.7	
47	3-CN	H	C	CH ₂ O	3-CCCH ₂	O	3	8.0	
48	H	H	C	O	3-CHCH ₂	OH	3	1.2	
49	3-CF ₃	H	C	CH ₂ O	3-CHCH ₂	OH	3	3.0	

Leukotrieenit, joita muodostuu 5-lipoksigenaasin vaikutuksesta arakidonihappoaineenvaihdunnassa, supistavat tehokkaasti lukuisia sileistä lihaksista tehtyjä kudospreparaatteja. Sen vuoksi on oletettu, että leukotrieenit vaikuttavat merkittävästi astman patofysiologiaan. Seuraavassa selostetaan in vitro-koe, jota käytettiin sellaisten yhdisteiden tutkimiseksi, jotka erityisesti vastustavat leukotrieenien vaikutusta.

SRS-A:n (slow-reacting substance of anaphylaxis, yliherkkyytilan hitaasti reagoivan aineen) antagonistien tutkiminen

Marsun keuhkojen äärialueista valmistetaan liuskoja, jotka ripustetaan kudskylpyyn (Metro n:o ME-5505, 10 ml) julkaistun menetelmän mukaisesti (Proc. Natl. Acad. Sci., U.S.A., vol. 77 (1980), ss. 4354 - 4358). Liuskat huuhdotaan perusteellisesti koepuskurilla ja yhdistetään sitten kirurgisella silkkilangalla kudskylvystä tukisauvoihin. Sauvat asetetaan kylpyihin ja liuskat yhdistetään paineensiirtolaitteisiin (Grass FT 103 tai Gould UC-3). Kudskylpyjä ilmaistetaan seoksella, jossa on 95 % happea ja 5 % hiilidioksidia, ja ne pidetään 37°C:ssa. Koepuskuri on valmistettu seuraavasti: Puskuriliuoksen yhden litran valmistamiseksi lisätään noin 800 ml:aan lasiastiassa tislattua vettä 6,87 g NaCl, 0,4 g KCl, 2,1 g NaHCO₃, 0,14 g NaH₂PO₄·H₂O, 0,21 g MgSO₄·7H₂O ja 2,0 g D-glukoosia. Sen jälkeen lisätään hitaasti liuos, jossa on 0,368 g CaCl₂·2H₂O 100 ml:ssa lasiastiassa tislattua vettä. Tilavuus täydennetään litraksi vedellä ja liuosta ilmastetaan seoksella 95 % happea - 5 % hiilidioksidia. Tavallisesti käytetään 10 litraa puskuria neljällä kudoksella suoritettavassa kokeessa.

Jos kudoksenäytteet on pesty useita kertoja ja niiden on annettu tasapainottua kudskylvyssä, niitä ärsytetään 1 µM histamiinilla. Kun havaittu maksimisupistukset, kudokset pestään ja niiden annetaan relaxoitua takaisin perusjännitykseensä. Tämä histamiiniärsytys toistetaan

vielä ainakin kerran tai kaksi kertaa, jotta saadaan toistettava vertailuaste. Kunkin kudoksenäytteen vastetta 1 μM histamiiniärsytykseen käytetään kaikkien muiden ärsytysten normalisointiin.

5 Sen jälkeen määritetään kunkin kudoksen vasteet ennalta määrättyihin leukotrieenipitoisuuksiin. Tavallisesti koeyhdisteitä tutkitaan ensin pitoisuuksina 30 μM kudosten lepojännityksellä, niin ettei ole lisätty mitään agonistia tai antagonistia, jotta saadaan selville, onko yhdisteellä mitään luontaista aktiivisuutta. 10 Kudokset pestään ja koeyhdistettä lisätään uudelleen. Halutun esi-inkubointiajan jälkeen lisätään leukotrieeniä. Sitten rekisteröidään yhdisteiden luontainen aktiivisuus ja niiden vaikutus leukotrieenien aikaansaamiin supistuksiin. 15

 Tämän keksinnön mukaisesti valmistettujen yhdisteiden pitoisuus, joka tarvitaan 0,2 nM leukotrieeni- C_4 :llä aikaansaadun supistuksen inhibioimiseksi 50-%:siksi marsun keuhkojen ääreisliuskoissa, on esitetty taulukossa II. 20

Taulukko II

Aryylieikosanoidit SRS-A-antagonisteina

25	Yhdiste	SRS-A-antagonismi,
	n:o (*)	I_{50} μM
	2	20
	3	20
	10	40
	29	8
30	33	3
	41	7
	48	30

35 (*) Numerot vastaavat numeroita ja yhdisteitä, joiden kemiallinen rakenne on esitetty taulukossa I.

Keksinnön mukaisesti valmistettuja yhdisteitä tutkittiin myös seuraavassa in vivo-kokeessa niiden SRS-A:ta säättävän vaikutuksen selvittämiseksi.

SRA-A-säätäjien tutkiminen

5 Tämä koe, joka tunnetaan nimellä BAGEL (Bronchial anaphylaxis in guinea pigs with enhanced leukotrienes, keuhkoputken afylaksia marsuilla, joissa leukotrieenien pitoisuus on suurentunut), perustuu menetelmään, joka on esitetty julkaisussa Agents and Actions, vol. 11
 10 (1981), ss. 396 - 401, ja se on suoritettu marsuilla, jotka on aktiivisesti immunisoitu (14 vuorokautta) ovalbumiinilla (2,7 mg/kg i.p.) ja käyttäen adjuvanttina mikro-organismia B. pertussis (5×10^9 organismia). Ennen anti-geeniärsytystä (ovalbumiinilla) eläimet nukutetaan ja
 15 preparoidaan keuhkojen dynamiikan seuraamiseksi kehon kokonaispulssikäyrän avulla. Niitä käsitellään H_1 -antihistamiinilla (metapyrileeni, 2 mg/kg i.v.) ja syklo-oksyygenaasi-inhibiittorilla (indometasiini, 20 mg/kg i.p.) anafylaksisen keuhkosupistuksen SRS-A-komponentin lisäämiseksi. Keuhkosupistuksen määräksi mitataan antigeeniärsytystä seuraava ilman kulkuvastuksen maksimisuus. Lääkeainetta annetaan joko i.p. 10 minuuttia ennen ärsytystä tai i.d. 15 minuuttia ennen ärsytystä.

25 Taulukossa III on esitetty tulokset, jotka saatiin tässä kokeessa joillakin keksinnön mukaisesti valmistetuilla yhdisteillä.

Taulukko III

Aryylieikosanoidit SRS-A-säätäjinä

30	Yhdiste n:o (*)	<u>BAGEL</u>
	20	H annoksella 200 mg/kg i.d.
	24	M annoksella 100 mg/kg i.v.
	33	H annoksella 6 mg/kg i.d.
	41	M annoksella 200 mg/kg i.d.
35	48	H annoksella 200 mg/kg i.p.

(* Numerot vastaavat numeroita ja yhdisteitä, joiden kemiallinen rakenne on esitetty taulukossa I.

Arvostelusysteemi (keskiarvo ≥ 2 kokeesta)

H: < 150 %:n suureneminen ilman kulkuvastu-
sa

M: 150 - 300 %:n suureneminen ilman kulkuvastuk-
sessa.

5

Tämän keksinnön mukaisia terapeuttisia yhdistei-
tä annetaan nisäkkäille pelkästään tai yhdessä farmaseut-
tisesti hyväksyttävien kantajien kanssa, joiden osuus
määräytyy yhdisteen liukoisuuden ja kemiallisen luon-
teen, valitun antotavan ja farmaseuttisen standardikäy-
tännön mukaan.

10

Lääkäri määrittää näiden terapeuttisten aineiden
annoksen, joka on sopivin, ja se vaihtelee antomuodon ja
valitun nimenomaisen yhdisteen mukaan, ja se vaihtelee
myös jokaisen potilaan mukaan. Yleensä on toivottavaa
aloittaa hoito pienillä annoksilla, jotka ovat olennai-
sesti pienempiä kuin yhdisteen optimiannos, ja lisätä an-
nosta pienin lisäyksin kunnes optimivaikutus vallitsevis-
sa olosuhteissa saavutetaan. Terapeuttinen annos on yleen-
sä välillä 0,1 - 100 μm päivässä ja suurempi, vaikka se
voidaan antaa useina erillisinä annosyksikköinä.

15

20

10

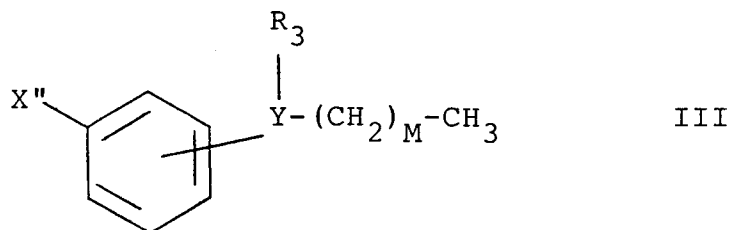
15



30



kondensoidaan yhdisteen kanssa, jolla on kaava III



5

joissa X' on Hal tai CH₂Hal ja X'' on OH tai CH₂OH, tai
 X' on OH tai CH₂OH ja X'' on Hal tai CH₂Hal, jolloin Hal
 10 on halogeeni; ja haluttaessa muutetaan näin saatu suoloja
 muodostava yhdiste suolakseen, erityisesti farmaseuttises-
 ti hyväksyttäväksi suolakseen; ja mahdollisesti muodoste-
 taan substituentit R₁ ja R₂ happohydrolyysillä, emäshyd-
 rolyysillä, asetyloinnilla, eetteröinnillä, nitriilin
 15 pelkistyksellä, nitriilin hydrolyysillä, hapetuksella,
 pelkistyksellä tai hydrolyysillä sitä seuraavalla este-
 röinnillä.

2. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä,
 t u n n e t t u siitä, että valmistetaan metyyli-3-{3-
 20 (1-hydroksiheksyyli)fenoksi}metyyli}bentsoaatti.

3. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä,
 t u n n e t t u siitä, että valmistetaan metyyli-2-{3-
 (1-hydroksiheksyyli)fenoksi}metyyli}bentsoaatti.

4. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä,
 25 t u n n e t t u siitä, että valmistetaan 2-{3-(1-hydr-
 oksiheksyyli)fenoksi}metyyli}pyriniini.

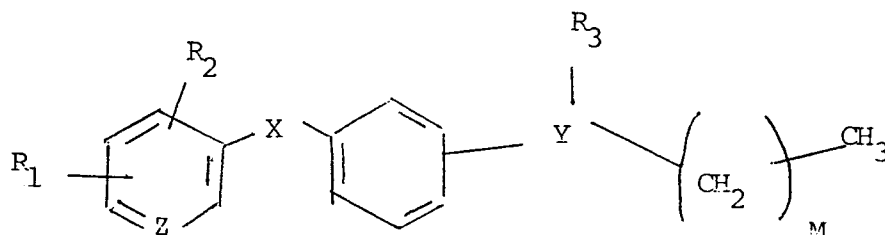
5. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä,
 t u n n e t t u siitä, että valmistetaan 2-{3-(1-hydr-
 oksiheksyyli)fenoksi}metyyli}kinoliini tai sen farmaseut-
 30 tisesti hyväksyttäviä suoloja.

Patentkrav:

1. Förfarande för framställning av strukturen

5

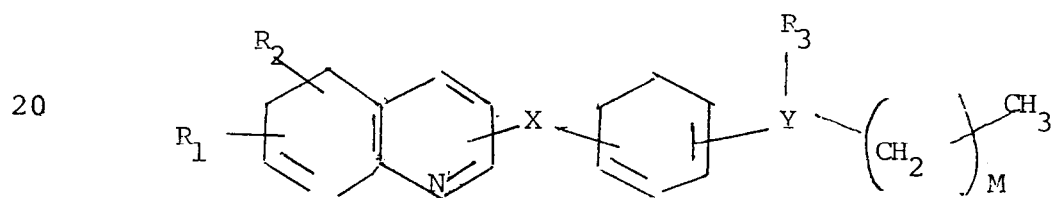
10



och farmaceutiskt godtagbara salt därav, varvid R_1 och R_2 oberoende av varandra är väte, alkyl, karboxi, alkanoyloxi, aroyloxi, karboxialkyl, karbalkoxialkyl, karbalkoxi, alkanoyl, formyl, nitril, amino, aminoalkyl, alkylamino, karboxamid, halogen, trihalogenmetyl, hydroxi, aryloxi, nitro, sulfamyl, tio, alkyltio och R_1 och R_2 tillsammans med kolatomerna, vid vilka de är vundna, bildar en fenyling; Z är C eller N, X är $-O-$, $S-$, $>NR_4$, $-CH_2Z_1-$, $-CH=N-$, $-CH=CH-$, $-C=C-$, $>C=O$, $-CH_2ZCH_2-$, $-CH=CH$ eller $ZC=O-$; Y är $-CHCH_2-$, $-CH=CH-$, $-CHCHR_5-$ eller $-CH(C(R_5)_4)_2-$ då R_3 är monovalent eller $-C-CH_2-$ då R_3 är O; R_3 är O, OH, OR_4 , SH, SR_4 , NH, HNR_4 eller $N(R_4)_2$; och M är ett heltal från 0 till 10; varvid Z_1 är O, S eller NR_4 ; R_4 är H, alkyl, pyranil eller aryl; och R_5 är H, alkyl eller fluor, k ä n n e t e c k n a t därav, att man utför åtminstone ett av nedanstående steg:

- (a) kondenserar en förening med formeln II eller III
 30 vari X^1 och X'' är $-CH_2Hal$, Hal, ON, CH_2OH , SH eller CH_2SH , varvid X' och X'' är av sådan natur att de bildar X vid kondensationen till en förening med formeln I;
 b) kondenserar föreningar med de radan givna formlerna II och III, vari X' och X'' är $-CH=CH_2-$, $-C=CH$ eller Hal,
 35 varvid naturen av X' och X'' är sådan att de bildar X vid

- kondenseringen till en förening med formeln I;
- c) kondenserar föreningar med de redan givna formel-
na II och III, vari X' och X'' är $-CHO$ eller $-NH_2-$, var-
vid naturen av X' och X'' är sådan att de bildar X vid
5 kondensationen till en förening med formeln I;
- d) kondenserar föreningar med de redan givna formelerna
II och III, vari X' och X'' är $COOH$ eller ZH , varvid na-
turen av X' och X'' är sådan att de bildar X vid kondensa-
tionen till en förening med formeln I;
- 10 e) kondenserar föreningar med de redan givna formelerna
II och III, vari X' och X'' är H eller en acylerande
grupp, varvid naturen av X' och X'' är sådan att de bil-
dar X vid kondenseringen till en förening med formeln I;
- f) kondenserar föreningar med de redan givna formelerna
15 II och III, vari X' och X'' är $-NR_4H$ eller halogen, var-
vid naturen av X' och X'' är sådan att de bildar X vid kon-
denseringen till en förening med formeln I;
- g) acylerar eller alkylerar motsvarande bifenylylförening
för införande av substituenten $-Y(R_3)-(CH_2)_mCH_3$ för
20 bildande av en förening med formeln I;
och eventuellt bildar salt, speciellt farmaceutiskt
godtagbara salt av de därvid erhållna saltbildande pro-
dukterna; och eventuellt inför substituenterna R_1 och R_2
genom känd substitution eller genom förändringsreaktioner.
- 25 2. Förfarande enligt patentkravet 1, k ä n n e -
t e c k n a t därav, att produkten har formeln:



35 och farmaceutiskt godtagbara salt därav.

3. Förfarande enligt patentkravet 1, k ä n n e -
t e c k n a t därav, att grupperna alkanoyloxi, karboxi-
alkyl, karbalkoxialkyl, alkylamino, aminoalkyl, alkoxi,
karbalkoxi, alkanoyl eller alkyltio innehåller upp till
5 6 kolatomer.

4. Förfarande enligt patentkravet 1 eller 2, k ä n -
n e t e c k n a t därav, att halogengruppen i halogen
och trihalogenmetyl är F, Cl, Br eller J.

5. Förfarande enligt patentkravet 1 eller 2, k ä n -
10 n e t e c k n a t därav, att arylgruppen är arylkarb-
oxi, aryloxi, aroyloxi och NR_4 är fenyl eller naftyl.

6. Förfarande enligt patentkravet 1 eller 2, k ä n -
n e t e c k n a t därav, att R_1 och R_2 oberoende av var-
andra är H, karboxi, alkanoyloxi, aroyloxi, karboxialkyl,
15 alkanoyloxi, karbalkoxi eller R_1 och R_2 bildar en fenyl-
ring med kolatomerna, vid vilka de är bundna; X är $\text{CH}=\text{CH}$,
 $-\text{C}=\text{C}-$ eller $-\text{CH}_2\text{Z}-$; Y är CHCH_2 eller $-\text{CH}(\text{C}(\text{R}_5)_3)-$; R_3 är
OH eller HNR_4 ; och M är ett heltal 1-5.

7. Förfarande enligt patentkravet 1 eller 2, k ä n -
20 n e t e c k n a t därav, att R_4 är metyl, etyl, propyl
eller fenyl.

8. Förfarande enligt patentkravet 1 eller 2, k ä n -
n e t e c k n a t därav, att R_1 och R_2 oberoende av var-
andra är alkanoyloxi eller R_1 och R_2 bildar en fenylring
25 tillsammans med kolatomerna, vid vilka de är bundna; X är
 CH_2Z ; Y är CHCH_2 ; R_3 är OH eller HNR_4 ; och M är ett hel-
tal 2-3; varvid alkylgruppen i alkanoyloxi är metyl; och
Z är O.

9. Förfarande enligt patentkravet 1, k ä n n e -
30 t e c k n a t därav, att föreningen är metyl-1-3- C_6H_4 -
(1-hydroxihexyl)fenoxi- C_6H_4 -metyl/bensoat, metyl-1-2- C_6H_4 -
(1-hydroxihexyl)fenoxi- C_6H_4 -metyl/bensoat eller 2- C_6H_4 -(1-

hydroxihexyl)fenoxi/metylpyridin.

10. Förfarande enligt patentkravet 1, k ä n n e -
t e c k n a t därav, att föreningen är 2- $\sqrt[3]{3}$ -(1-hydroxi-
hexyl)fenoxi/metylkinolin eller farmaceutiskt godtagbara
salt därav.

Viitejulkaisuja - Anförda publikationer

Julkisia suomalaisia patenttihakemuksia: - Offentliga finska patentansökningar:

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

FI _____

CH _____

DE _____

DK _____

FR _____

GB _____

NO _____

SE _____

US _____

Merkittävät julkaisut, joihin viitataan, on merkitty tähän osaan patenttijulkaisujen numeron K ja P.
eteen H ja vastaavasti kuulutus- ja patenttijulkaisun numeron eteen K ja P.

EP

WO

Muita julkaisuja: - Andra publikationer:

J. of Pharmaceutical Sciences Vol 62, N°6,
s. 953

JP-KOKA1 55-124777

15.3.89

 Helle

Allekirjoitus