



FI000101703B



SUOMI-FINLAND

(FI)

Patentti- ja rekisterihallitus
Patent- och registerstyrelsen(12) PATENTTIJULKAISU
PATENTSKRIFT

(10) FI 101703 B

(45) Patentti myönnetty - Patent beviljats 14.08.1998

(51) Kv.lk.6 - Int.kl.6

C 07F 7/08

(21) Patenttihakemus - Patentansökning 913252

(22) Hakemispäivä - Ansökningsdag 04.07.1991

(24) Alkuperäpäivä - Löpdag 04.07.1991

(41) Tullut julkiseksi - Blivit offentlig 06.01.1992

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

05.07.1990 US 548052 P

(73) Haltija - Innehavare

1. Merrell Dow Pharmaceuticals Inc., 2110 East Galbraith Road, Cincinnati, OH 45215, USA, (US)

(72) Keksijä - Uppfinnare

1. Parker, Roger Alan, 480 Meadowcrest Road, Cincinnati, OH 45231, USA, (US)

2. Mao, Simon Jen Tan, 9373 Kentonsrun Court, Loveland, OH 45140, USA, (US)

(74) Asiamies - Ombud: Kolster Oy Ab, Iso Roobertinkatu 23, 00120 Helsinki

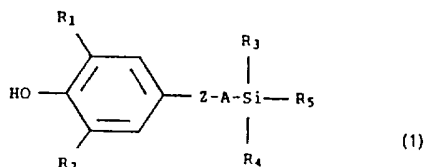
(54) Keksinnön nimitys - Uppfinningens benämning

Menetelmä uusien antiateroskleroottisina aineina käytettävien
2,6-dialkyyli-4-silyyli-fenolien valmistamiseksiFörfarande för framställning av nya 2,6-dialkyl-4-silyl-fenoler användbara som
antiaterosklerotiska medel

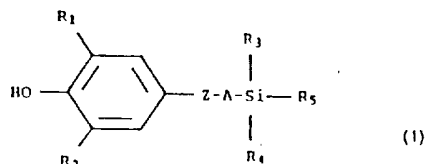
(56) Viitejulkaisut - Anförda publikationer

US A 4783495 (C 07F 7/18),
Chemical Abstracts, vol. 108 (1988), 16125d: Proc. Natl. Acad. Sci. USA,
1987, 84(21), 7725-9

(57) Tiivistelmä - Sammandrag

Keksintö koskee menetelmää 2,6-dialkyyli-
4-silyyllifenolien valmistamiseksi, joilla
on kaava (1)

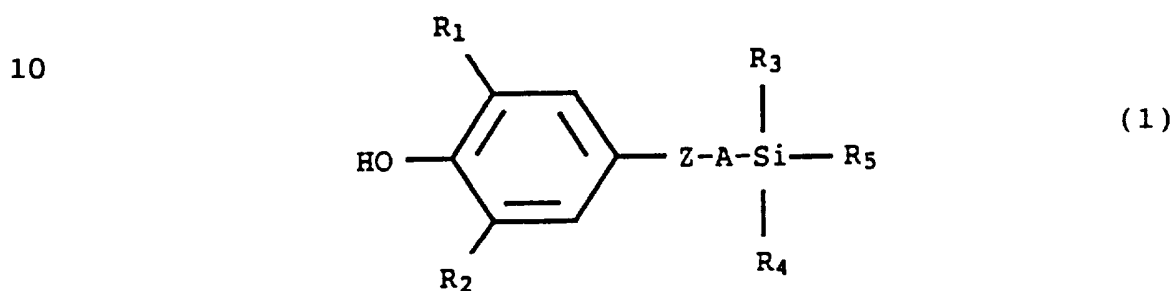
jossa R_1 , R_2 , R_3 ja R_4 merkitsevät C_{1-6} -alkyyliryhmää, Z on tio, oksi tai metyleeniryhmä, A on C_{1-4} -alkyleeniryhmä, ja R_5 on C_{1-6} -alkyyli tai $-(CH_2)_n-(Ar)$, jossa n on kokonaisluku 0, 1, 2 tai 3 ja Ar on fenyyli tai naftyyli, joka on substituioimaton tai substituoitu 1 - 3 substituentilla ryhmästä hydroksi, metoksi, etoksi, kloori, fluori ja C_{1-6} -alkyyli. Nämä yhdisteet ovat käyttökelpoisia LDL-lipidiperoksidation inhibiittoreina ja antiateroskleroottisina aineina.

Uppfinningen avser ett förfarande för
framställning av 2,6-dialkyl-4-silylfe-
noler med formeln (I)

vari R_1 , R_2 , R_3 och R_4 betecknar en C_{1-6} -alkylgrupp, Z är tio, oxi eller en metylen-grupp, A är en C_{1-4} -alkylengrupp, och R_5 är C_{1-6} -alkyl eller $-(CH_2)_n-(Ar)$, vari n är ett heltal 0, 1, 2 eller 3 och Ar är fenyl eller naftyl, som är osubstituerad eller substituerad med 1 - 3 substituentur gruppen hydroxi, metoxi, etoxi, klor, fluor och C_{1-6} -alkyl. Dessa föreningar är användbara som inhibitorer gentemot LDL-lipidperoxidation och som antiaterosklerotiska medel.

Menetelmä uusien, antiateroskleroottisina aineina käytettävien 2,6-dialkyyli-4-silyyli-fenolien valmistamiseksi

Keksinnön kohteena on menetelmä uusien, terapeuttisesti käyttökelpoisten, erityisesti antiateroskleroottisina aineina käytettävien 2,6-dialkyyli-4-silyylifenolien valmistamiseksi, joilla on kaava (1)



jossa

R_1 , R_2 , R_3 ja R_4 merkitsevät kukin toisistaan riippumatta C_{1-6} -alkyyli-ryhmää;

Z on tio-, oksi- tai metyleeniryhmä;

20 A on C_{1-4} -alkyleeniryhmä; ja

R_5 on C_{1-6} -alkyyli tai $-(CH_2)_n-(Ar)$, jossa n on kokonaisluku 0, 1, 2 tai 3 ja Ar on fenyyli- tai naftyyli-ryhmä, joka on substituimaton tai substituoitu 1 - 3 substituentilla, jotka valitaan ryhmästä, jonka muodostavat hydroksi, metoksi, etoksi, kloori, fluori ja C_{1-6} -alkyyli.

Ateroskleroosi, sellaisena kuin se ilmenee kliinissä pääkomplikaatiossaan, iskeemisenä sydänvikana, on edelleen tärkein kuolinsyy teollisuusmaissa. Nyt on tunnistettu, että ateroskleroosi voi alkaa valtimon endoteelin paikallisella vauriolla, jota seuraa valtimon sileän lihaksen solujen lisääntyminen sisäpuolisesta kerroksesta sisimpään kerrokseen samalla kun lipidiä saostuu ja vaah-

30 tosoluja kasautuu vauriokohtaan. Kun ateroskleroottinen täplä kehittyy, se jatkuvasti tukkii yhä enemmän vahingoittunutta verisuonta ja voi lopuksi johtaa iskemiaan tai

35

infarktiin. Sen vuoksi on toivottavaa saada aikaan menetelmiä ateroskleroosin etenemisen inhiboimiseksi tällaisen hoidon tarpeessa olevissa potilaissa.

5 Nykyään on olemassa suuri määrä todisteita, jotka osoittavat, että hyperkolesterolemia on tärkeä sydänvikaan liittyvä vaaratekijä. Esimerkiksi joulukuussa 1984 National Institute of Health Consensus Development Conference Panel tuli siihen tulokseen, että selvästi kohonneiden
10 veren kolesteroliarvojen (erityisesti alhaisen tiheyden omaavan lipoproteiinikolesterolin veriarvojen) alentaminen vähentää sepelvaltimosydänviasta johtuvien sydänkohtausten vaaraa.

Tavallisesti kolesterolia kulkeutuu lämminveristen eläinten veressä tietyissä lipidiproteiinikomplekseissa
15 kuten kylomikroneissa, hyvin alhaisen tiheyden omaavassa lipoproteiinissa (VLDL), alhaisen tiheyden omaavassa lipoproteiinissa (LDL) ja suuren tiheyden omaavassa lipoproteiinissa (HDL). On yleisesti hyväksytty, että LDL toimii tavalla, joka suoraan johtaa LDL-kolesterolin saostumiseen verisuonen seinämään, ja että HDL toimii tavalla, joka
20 johtaa siihen, että HDL ottaa kolesterolin suonen seinämästä ja kuljettaa sen maksaan, jossa se metaboloituu [Brown ja Goldstein, Ann. Rev. Biochem. 52 (1983) 223; Miller, Ann. Rev. Med. 31 (1980) 97]. Esimerkiksi erilaisissa epidemiologisissa kokeissa LDL-kolesteroliarvot korreloivat hyvin sepelvaltimosydänvian vaaran kanssa, kun taas HDL-kolesteroliarvot liittyvät sepelvaltimosydänvikaan käänteisellä tavalla [Patton et al., Clin. Chem. 29 (1983) 1890]. Alan ammattimiehet tunnustavat yleisesti,
25 että poikkeavan korkeiden LDL-kolesteroliarvojen alentaminen on tehokas terapia hyperkolesterolemian hoidon lisäksi myös ateroskleroosin hoidossa.

Edelleen on olemassa eläin- ja laboratoriohavaintoihin perustuvia todisteita, että LDL-lipidin kuten LDL-kolesteryylin esterien ja fosfolipidien tyydyttymättömien
35

rasvahappo-osien peroksidaatio helpottaa kolesterolin kasautumista monosyyttiin/makrofageihin, jotka lopuksi muuttuvat vaahtosoluiksi ja saostuvat suonen seinämän subendoteeliseen tilaan. Vaahtosolujen kasautumisen suonen seinämään tiedetään olevan alkutapahtuma ateroskleroottisen täplän muodostumisessa. Siten uskotaan, että LDL-lipidin peroksidaatio on tärkeä ehto kolesterolin helpottuneelle kasautumiselle suonen seinämään ja sitä seuraavalle ateroskleroottisen täplän muodostumiselle. On esimerkiksi osoitettu, että monosyytti/makrofagit ottavat talteen ja hajottavat alkuperäistä LDL:ä suhteellisen alhaisilla nopeuksilla ja ilman merkittävää kolesterolin kasautumista. Nämä monosyytti/makrofagit sitävastoin ottavat talteen hapestunutta LDL:ä paljon suuremmilla nopeuksilla ja siten, että kolesterolia kasautuu merkittävästi [Parthasarathy et al., J. Clin. Invest. 77 (1986) 641]. Sen vuoksi on toivottavaa saada aikaan menetelmiä LDL-lipidiperoksidaation inhiboimiseksi tällaisen hoidon tarpeessa olevassa potilaassa.

Tämä keksintö koskee uusien, kaavan (1) mukaisten 2,6-dialkyyli-4-silyylifenolien valmistusta, jotka ovat käyttökelpoisia LDL-lipidiperoksidaation inhibiittoreina ja antiateroskleroottisina aineina.

Kaavan (1) mukaisia yhdisteitä voidaan käyttää LDL-lipidin peroksidaation inhiboimiseksi tällaisen hoidon tarpeessa olevassa potilaassa antamalla potilaalle tehokas, hapestumista estävä määrä kaavan (1) mukaista yhdistettä.

Kaavan (1) mukaisia yhdisteitä voidaan myös käyttää ateroskleroosin etenemisen inhiboimiseksi tällaisen hoidon tarpeessa olevassa potilaassa antamalla potilaalle tehokas, antiateroskleroottinen määrä kaavan (1) mukaista yhdistettä.

Tässä käytettynä termi "C₁₋₆-alkyyli" viittaa tyydyttyneeseen hydrokarbyyliradikaaliin, jolla on haarautu-

maton, haarautunut tai syklinen konfiguraatio ja joka muodostuu 1 - 6 hiiliatomista. Tämän termin piiriin kuuluvat metyyli, etyyli, n-propyyli, isopropyyli, n-butyli, isobutyli, sek-butyli, tertiaaributyli, n-pentyyli, n-heksyyli, sykloheksyyli ja niiden kaltaiset.

Samoin termi "C₁₋₄-alkyleeni" viittaa tyydyttyneeseen hydrokarbyylidiylliradikaaliin, jolla on haarautumaton tai haarautunut konfiguraatio ja joka muodostuu 1 - 4 hiiliatomista. Tämän termin piiriin kuuluvat metyleeni, 1,2-etaanidiyyli, 1,1-etaanidiyyli, 1,3-propaanidiyyli, 1,2-propaanidiyyli, 1,3-butaanidiyyli, 1,4-butaanidiyyli ja niiden kaltaiset.

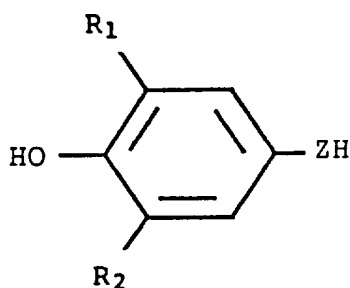
Niissä tapauksissa, joissa R₅ on -(CH₂)_n-(Ar)-radikaali, "-(CH₂)_n-"-osa merkitsee tyydyttynyttä hydrokarbyylidiylliradikaalia, jolla on haarautumaton ketjukonfiguraatio. Termi "n" määritellään kokonaislukuna 0, 1, 2 tai 3. Ryhmä "-(CH₂)_n-" merkitsee siten sidosta, metyleeniä, 1,2-etaanidiyyliä tai 1,3-propaanidiyyliä. "-(Ar)-"-ryhmä merkitsee aryyliiradikaalia, joka määritellään substituotuna tai substituomattomana fenyyli- tai naftyyli-ryhmänä. Niissä tapauksissa, joissa -(Ar)-ryhmä on substituoitu aryyli, fenyyli- tai naftyyli-ryhmä voi olla 1 - 3 substituenttia missä tahansa asemassa, joissa tavallisesti on veteytymi. Substituentit valitaan ryhmästä, jonka muodostavat hydroksi, metoksi, etoksi, kloori, fluori ja C₁₋₆-alkyyli. Erityisesti termin "-(CH₂)_n-(Ar)" piiriin kuuluvat fenyyli; naftyyli; fenyyli-metyyli; fenyyli-etyyli; 3,4,5-trihydroksifenyyli; 3,4,5-trimetoksifenyyli; 3,4,5-trietoksifenyyli; 4-kloorifenyyli; 4-metyylifenyyli; 3,5-ditertiaaributyli-4-hydroksifenyyli; 4-fluorifenyyli; 4-kloori-1-naftyyli; 2-metyyli-1-naftyyli-metyyli; 2-naftyyli-metyyli; 4-kloorifenyyli-metyyli; 4-tertiaaributyli-fenyyli; 4-tertiaaributyli-fenyyli-metyyli ja niiden kaltaiset.

Kaavan (1) mukaiset yhdisteet voidaan valmistaa käyttämällä menettelyjä ja tekniikoita, jotka tavallinen alan ammattimies hyvin tuntee ja ymmärtää.

5 Täten keksinnön mukaiselle menetelmälle uusien kaavan (1) mukaisten yhdisteiden valmistamiseksi on tunnusomaista, että

A) kaavan (1) mukaisen yhdisteen valmistamiseksi, jossa Z on tio- tai oksiryhmä ja A, R₁, R₂, R₃, R₄ ja R₅ merkitsevät samaa kuin edellä, yhdiste, jolla on kaava

10



15

saatetaan reagoimaan ei-nukleofiilisen emäksen ja sopivan halogeenialkyleenisilaanin kanssa sopivassa aproottisessa liuottimessa,

20

B) kaavan (1) mukaisen yhdisteen valmistamiseksi, jossa Z on metyleeniryhmä ja A, R₁, R₂, R₃, R₄ ja R₅ merkitsevät samaa kuin edellä kaavassa (1),

25

(a) sopiva halogeenialkyleenisilaani saatetaan reagoimaan magnesiummetallin kanssa sopivassa aproottisessa liuottimessa, jolloin muodostuu magnesiumhalogenidisuola;

(b) magnesiumhalogenidisuola saatetaan reagoimaan sopivan 3,5-dialkyyli-4-hydroksibentsaldehydin kanssa, jolloin muodostuu vastaava alkoholi; ja

30

(c) pelkistetään alkoholi, tai

C) kaavan (1) mukaisen yhdisteen valmistamiseksi, jossa Z on metyleeniryhmä ja A, R₁, R₂, R₃, R₄ ja R₅ merkitsevät samaa kuin edellä kaavassa (1),

35

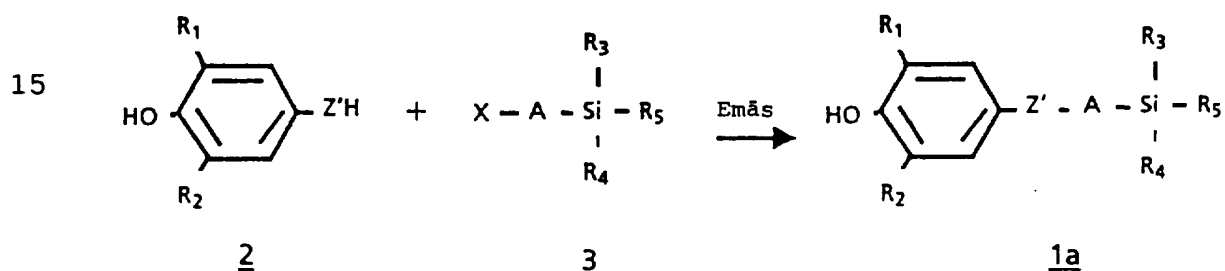
(a) sopiva halogeenialkyleenisilaani saatetaan reagoimaan magnesiummetallin kanssa sopivassa aproottisessa

liuottimessa, jolloin muodostuu magnesiumhalogenidisuola;
ja

(b) magnesiumhalogenidisuola saatetaan reagoimaan
sopivan 3,5-dialkyyli-4-hydroksibentsyylihalogenidin
5 kanssa.

Menetelmävaihtoehdon A mukainen yleinen synteetti-
nen kaavio kaavan (1) mukaisten yhdisteiden valmistamiseksi,
jossa kaavassa Z on rikki tai happi, on esitetty kaaviossa A,
jossa kaikki substituentit, ellei toisin ole
10 ilmoitettu, ovat edellä määritellyt.

Kaavio A



Z' = S tai O

X = kloori tai bromi

Yleensä fenoli, jolla on rakenne 1a, voidaan valmistaa saattamalla sopiva 2,6-dialkyyli-4-merkaptofenoli
25 tai 2,6-dialkyylihydrokinoni, jolla on rakenne 2 (tai sopivasti suojatut johdannaiset), reagoimaan ei-nukleofiilisen emäksen, kuten natriumhydridin tai kaliumkarbonaatin kanssa ja sopivan halogeenialkyleenisilaanin kanssa, jolla
30 on rakenne 3, kuten sopivan kloorialkyleenisilaanin kanssa, sopivassa aproottisessa liuottimessa, kuten dimetyyli-formamidissa tai dimetyyliasetamidissa.

Kaaviossa A esitettyssä yleisessä synteettisessä menettelyssä käytettävät lähtöaineet ovat tavanomaisen

alan ammattimiehen helposti saatavissa. Esimerkiksi tiettyjä fenolilähtöaineita, kuten 2,6-ditertiaaributyyli-4-merkaptofenoli, erilaisia kaavan (1) mukaisia yhdisteitä varten, jossa kaavassa Z on rikki, kuvataan US-patentissa 3 576 883, US-patentissa 3 952 064, US-patentissa 3 479 407 ja JP-patenttihakemuksessa 73-28 425. Myös silyylilähtöaineita, kuten (trimetyylisilyyli)metyylijodidi, (trimetyylisilyyli)metyylibromidi, (trimetyylisilyyli)metyylikloridi, (1-klooripropyli)trimetyylisilaani, erilaisia kaavan (1) mukaisia yhdisteitä varten on kuvattu julkaisuissa Synthesis 4 (1988) 318 - 319 ja J. Am. Chem. Soc. 105 (1983) 5665 - 5675.

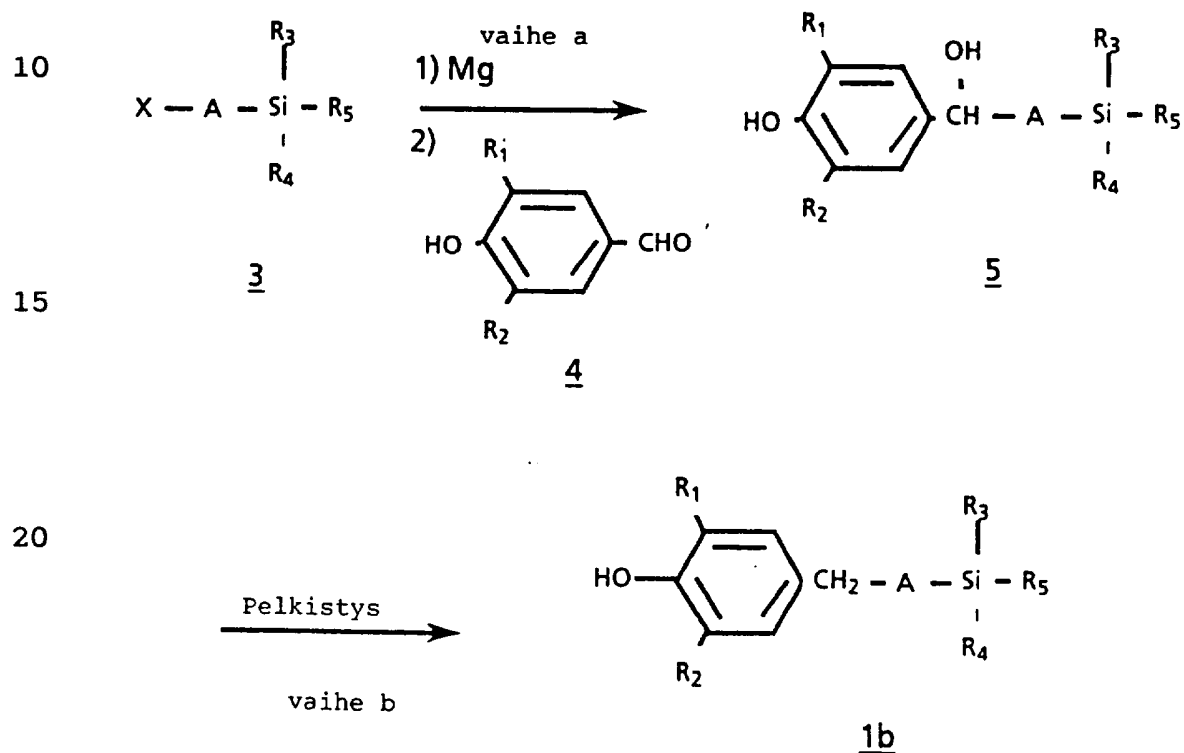
Niissä tapauksissa, joissa rakenteen 2 mukaisen yhdisteen 1-fenolifunktionaalisuus voi reagoida yhdisteiden kanssa, joilla on rakenne 3, reaktion olosuhteissa, rakenteen 2 mukaisen yhdisteen 1-fenolifunktionaalisuus voidaan suojata tavanomaisilla fenolisuoja-aineilla, jotka ovat alalla hyvin tunnettuja ja ymmärrettyjä. Tavanomainen alan ammattimies tuntee hyvin tiettyjen suojaryhmien valinnan ja käytön. Yleensä tulisi valita suojaryhmiä, jotka riittävästi suojaavat kyseessä olevaa fenolia seuraavien synteesivaiheiden aikana ja jotka ovat helposti poistettavissa olosuhteissa, jotka eivät aiheuta halutun tuotteen hajoamista.

Esimerkkejä sopivista fenolisuojaryhmistä ovat eetterit, kuten metoksimetyyli, 2-metoksietoksimetyyli, tetrahydropyranyyli, t-butyyli ja bentsyyli; silyylieetterit, kuten trimetyylisilyyli ja t-butyylidimetyylisilyyli; esterit, kuten asetaatti ja bentsoaatti; karbonaatit, kuten metyylikarbonaatti ja bentsyylikarbonaatti; sekä sulfonaatit, kuten metaanisulfonaatti ja tolueenisulfonaatti.

Niissä tapauksissa, joissa R₁ ja R₂ merkitsevät kumpikin t-butyylia, kaavion A reaktio voidaan toteuttaa sopivasti ilman 1-fenolifunktionaalisuuden suojausta.

Menetelmävaihtoehtoon B mukainen yleinen synteettinen kaavio kaavan (1) mukaisten yhdisteiden valmistamiseksi, jossa kaavassa Z on metyleeni, on esitetty kaaviossa B, jossa kaikki substituentit, ellei toisin ole ilmoitettu, ovat edellä määritellyt.

Kaavio B



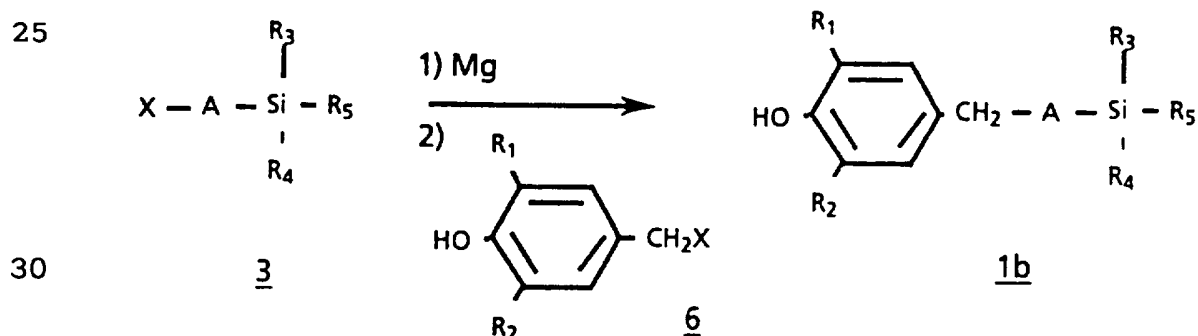
Yleisesti fenoli, jolla on rakenne 1b, voidaan valmistaa kaavion B mukaisesti kaksivaiheisella prosessilla. Vaiheessa a sopiva halogeenialkyleenisilaani, jolla on rakenne 3, saatetaan reagoimaan magnesiummetallin kanssa sopivassa aproottisessa liuottimessa, kuten etyylieteerissä magnesiumhalogenidisuolan muodostamiseksi. Magnesiumhalogenidisuola (Grignard-reagenssi) saatetaan sitten reagoimaan sopivan 3,5-dialkyyli-4-hydroksibentsaldehydin kanssa, jolla on rakenne 4 (tai sopivasti suojatun johdannaisen kanssa), jolloin saadaan alkoholi, jolla on rakenne

5. Vaiheessa b alkoholi, jolla on rakenne 5, voidaan pelkistää halutuksi fenoliksi, jolla on rakenne 1b, erilaisilla pelkistystekniikoilla ja -menetelmillä, kuten alalla hyvin tiedetään ja ymmärretään. Esimerkiksi alkoholi, jolla on rakenne 5, voidaan pelkistää Birch-pelkistyksen avulla saattamalla se reagoimaan natriumin kanssa nestemäisessä ammoniakissa.

Kaaviossa B esitetyissä yleisissä synteettisissä menetelmissä käytettävät lähtöaineet ovat helposti saatavissa tai ne voidaan valmistaa tavanomaisten tekniikoiden ja menetelmien mukaisesti. Mikäli on tarpeen estää ei-toivotut sivureaktiot, 3,5-dialkyyli-4-hydroksibentsaldehydin, jolla on rakenne 4 kaaviossa B, 1-fenolifunktionaalisuus voidaan suojata ennen Grignard-reaktiota tavanomaisella fenolisuoja-aineella, kuten edellä kaaviossa A on kuvattu.

Vaihtoehtoisesti kaavan (1) mukaiset yhdisteet, joissa Z on metyleeni, voidaan valmistaa menetelmävaihtoehdon C mukaisen, kaaviossa C esitetyn menettelyn mukaisesti, jossa kaaviossa kaikki substituentit, ellei toisin ilmoiteta, ovat edellä kuvatut.

Kaavio C



Yleisesti fenoli, jolla on rakenne 1b, voidaan valmistaa saattamalla ensin sopiva halogeenialkyleenisilaani, jolla on rakenne 3, reagoimaan magnesiummetallin kanssa

sopivassa aproottisessa liuottimessa, kuten etyyylieetterissä magnesiumhalogenidisuolan muodostamiseksi. Magnesiumhalogenidisuola (Grignard-reagenssi) saatetaan sitten reagoimaan sopivan 3,5-dialkyyli-4-hydroksibentsyylihalogenidin kanssa, jolla on rakenne 6 (tai sopivasti suojatun johdannaisen kanssa), jolloin saadaan haluttu fenoli, jolla on rakenne 1b.

Kaaviossa C esitetyissä yleisissä synteettisissä menetelmissä käytettävät lähtöaineet ovat helposti saatavissa tai ne voidaan valmistaa tavanomaisten tekniikoiden ja menetelmien mukaisesti. Esimerkiksi 3,5-dimetyyli-4-asetoksibentsyylibromidin valmistus kuvataan julkaisussa Tetrahedron 33 (1977) 3097 - 3103. 3,5-dimetyyli-4-asetoksibentsyylibromidi voidaan muuttaa vastaavaksi fenoliseksi lähtöaineeksi tavanomaisilla hydrolyyttisillä menetelmillä.

Mikäli on tarpeen estää ei-toivotut sivureaktiot, 3,5-dialkyyli-4-hydroksibentsyylihalogenidin, jolla on rakenne 6 kaaviossa C, 1-fenolifunktionaalisuus voidaan suojata ennen Grignard-reaktiota tavanomaisella fenolisuoja-aineella, kuten edellä kaaviossa A on kuvattu.

Kaavan (1) mukaisia yhdisteitä voidaan käyttää LDL-lipidin peroksidaation inhiboinnissa ja ateroskleroosin etenemisen inhiboinnissa tällaisen hoidon tarpeessa olevissa potilaissa.

Tässä käytettynä termi "potilas" viittaa lämmينverisiin eläimiin tai nisäkkäisiin, mukaanlukien jyrsijät ja ihmiset, jotka tarvitsevat ateroskleroosin hoitoa.

Ateroskleroosi on sairaus, jolle on tunnusomaista ateroskleroottisten vaurioiden tai täplän kehittyminen ja kasvu. Alan ammattimies osaa ja tuntee hyvin niiden potilaiden identifioinnin, jotka tarvitsevat ateroskleroosin hoitoa. Esimerkiksi yksilöt, jotka joko kärsivät kliinisesti merkittävästä ateroskleroosista tai joilla on vaarana kehittyä kliinisesti merkittävä ateroskleroosi,

ovat potilaita, jotka tarvitsevat ateroskleroosin hoitoa. Kliinikko, joka on alan ammattimies, pystyy helposti määrittämään kliinisiä kokeita, fysikaalista tutkimusta ja lääketieteellistä historiaa / sukuhistoriaa käyttäen, onko yksilö potilas, joka tarvitsee ateroskleroosin hoitoa.

5 Tehokas antiateroskleroottinen määrä kaavan (1) mukaista yhdistettä on määrä, joka on tehokas ateroskleroosin kehityksen ja kasvun inhiboimiseen tällaisen hoidon tarpeessa olevassa potilaassa. Sellaisenaan potilaan ateroskleroosin menestyksellisen hoidon ymmärretään käsittävän ateroskleroottisen vaurion tai täplän kehityksen tai kasvun tehokkaan hidastamisen, häiritsemisen, keskeyttämisen tai pysäyttämisen, eikä se välttämättä viittaa ateroskleroosin täydelliseen eliminointiin. Edelleen alan ammattimiesten on ymmärrettävä ja täysin käsitettävä, että ateroskleroosin menestyksellinen hoito voi käsittää sairauden ennakotorjunnan estettäessä ateroskleroottisen vaurion tai täplän muodostumista.

20 LDL-lipidin, kuten LDL-kolesteryylin esterien ja fosfolipidien tyydyttymättömien rasvahappo-osien peroksidation tiedetään helpottavan kolesterolin saostumista makrofageissa, jotka seuraavaksi saostuvat suonen seinämään ja muuttuvat vaahtosoluiksi. Alan ammattimies osaa ja tuntee hyvin niiden potilaiden identifioinnin, jotka tarvitsevat LDL-lipidin peroksidation inhibointia. Esimerkiksi yksilöt, jotka tarvitsevat ateroskleroosin hoitoa, kuten edellä on määritelty, ovat myös potilaita, jotka tarvitsevat LDL-lipidin peroksidation inhibointia. Tehokas hapettumista estävä määrä kaavan (1) mukaista yhdistettä on määrä, joka on tehokas LDL-lipidin peroksidation inhiboimisessa potilaan veressä.

35 Tehokas antiateroskleroottinen tai hapettumista estävä määrä voidaan helposti määrittää käyttämällä tavanomaisia menetelmiä ja tarkastelemalla analogisissa olosuhteissa saatuja tuloksia. Tehokasta annosta määritettäessä

otetaan huomioon useita tekijöitä, joita ovat näihin kuitenkin rajoittumatta: potilaan laji; sen koko, ikä ja yleinen terveys; spesifinen kyseessä oleva sairaus; sairauden aste tai liittyminen tai vakavuus; yksilöllisen
5 potilaan vaste; kyseessä oleva annettava yhdiste; antotapa; annettavan valmisteen biosaatavuusominaisuudet; valitut annostushoito-ohjeet; ja samanaikaisen lääkityksen käyttö.

Tehokas antiateroskleroottinen tai hapettumista
10 estävä määrä kaavan (1) mukaista yhdistettä vaihtelee yleensä noin 1 milligrammasta kilogrammaa kohti kehon painosta vuorokaudessa (mg/kg/vrk) noin 5 grammaan kilogrammaa kohti kehon painosta vuorokaudessa (g/kg/vrk). Noin 1 mg/kg:n - noin 500 mg/kg:n päivittäinen annos on edul-
15 linen.

Potilaan hoitoa toteutettaessa kaavan (1) mukaista yhdistettä voidaan antaa missä tahansa muodossa tai millä tahansa tavalla, joka tekee yhdisteen biosaatavaksi tehok-
20 kaina määrinä, mukaanlukien oraaliset ja parenteraaliset tavat. Yhdiste voidaan esimerkiksi antaa oraalisesti, ihonalaisesti, lihaksen sisään, laskimonsisäisesti, ihon läpi vaikuttavalla tavalla, nenän sisään, rektaalisesti ja niiden kaltaisella tavalla. Oraalinen antaminen on yleensä edullinen. Formulaatioiden valmistamisen alan ammattimies
25 voi helposti valita oikean antomuodon ja -tavan, joka riippuu hoidettavasta sairaustilasta, sairauden vaiheesta ja muista oleellisista olosuhteista.

Kaavan (1) mukaista yhdistettä voidaan antaa farmaseuttisten koostumusten tai lääkkeiden muodossa, jotka
30 koostumukset tai lääkkeet valmistetaan yhdistämällä kaavan (1) mukainen yhdiste farmaseuttisesti hyväksyttävien kantajien tai täyteaineiden kanssa, joiden osuuden ja luonteen määrää valittu antotapa ja tavanomainen farmaseuttinen käytäntö.

Farmaseuttiset koostumukset tai lääkkeet valmistetaan farmaseuttisella alalla hyvin tunnetulla tavalla. Kantaja tai täyteaine voi olla kiinteä, puolikiinteä tai nestemäinen aine, joka voi toimia vehikkelinä tai väliaineena aktiivista aineosaa varten. Sopivat kantajat tai täyteaineet tunnetaan alalla hyvin. Farmaseuttinen koostumus voidaan sovittaa oraaliseen tai parenteraaliseen käyttöön ja se voidaan antaa potilaalle tabletteina, kapsелеina, peräpuikkoina, liuoksena, suspensioina tai niiden kaltaisina muotoina.

Farmaseuttiset koostumukset voidaan antaa oraalisesti esimerkiksi inertin laimentimen kanssa tai syötäväksi kelpaavan kantajan kanssa. Ne voidaan sulkea gelatiinikapseliin tai puristaa tableteiksi. Oraalista terapeutista antamista varten kaavan (1) mukainen yhdiste voidaan sekoittaa täyteaineiden kanssa ja käyttää tabletteina, pillereinä, kapsелеina, eliksiireinä, suspensioina, siirappimaisina aineina, vohveleina, purukumeina ja niiden kaltaisina muotoina. Näiden valmisteiden tulisi sisältää vähintään 4 % kaavan (1) mukaista yhdistettä, aktiivista aineosaa, mutta määrä voi vaihdella riippuen kyseessä olevasta muodosta ja se on sopivasti välillä 4 % - noin 70 % yksikön painosta. Koostumuksissa läsnä oleva aktiivisen aineosan määrä on sellainen, että saadaan yksikköannostusmuoto, joka on antamista varten sopiva.

Tabletit, pillerit, kapselit ja niiden kaltaiset voivat myös sisältää yhtä tai useampaa seuraavista adjuvanteista: sitovia aineita, kuten mikrokiteistä sellulosa, kumitraganttia tai gelatiinia; täyteaineita, kuten tärkkelystä tai laktoosia, hajottavia aineita, kuten algiinihappoa, Primogeliä, maissitärkkelystä ja niiden kaltaisia aineita; voiteluaineita, kuten magnesiumstearaattia tai Sterotexiä; luistoaineita, kuten kolloidista piidioksidia; ja makeutusaineita, kuten sakkaroosia tai sakariinia voidaan lisätä tai aromiaineita, kuten piparminttua,

metyyllisalisylaattia tai appelsiiniaromiainetta. Kun annostusyksikkömuoto on kapseli, se voi sisältää edellä esitetyn tyyppisten aineiden lisäksi nestemäistä kantajaa, kuten polyetyleeniglykolia tai rasvaöljyä. Muut annostusyksikkömuodot voivat sisältää muita erilaisia aineita, jotka modifioivat annostusyksikön fysikaalista muotoa, esimerkiksi päällysteitä. Siten tabletit tai pillerit voidaan päällystää sokerilla, sellakalla tai muilla enteropinnoitteilla. Siirappimainen aine voi sisältää aktiivisen aineosan lisäksi sakkaroosia makeutusaineena ja tiettyjä säilöntäaineita, värejä, väriaineita ja aromiaineita. Näiden erilaisten koostumusten valmistuksessa käytettävien aineiden tulisi olla farmaseuttisesti puhtaita ja ei-toksisia käytettyinä määrinä.

Parenteraalisesti antamista varten kaavan (1) mukainen yhdiste voidaan sekoittaa liuokseen tai suspensioon. Tällaisten valmisteiden pitäisi sisältää vähintään 0,1 % kaavan (1) mukaista yhdistettä, mutta määrä voi vaihdella välillä 0,1 - noin 50 % sen painosta. Tällaisissa koostumuksissa läsnä oleva aktiivisen aineosan määrä on sellainen, että aikaansaadaan sopiva annostus.

Liuokset tai suspensiot voivat myös sisältää yhtä tai useampaa seuraavista adjuvanteista: steriilejä laimentimia, kuten vettä injektointia varten, suolaliuosta, sitoutuneita öljyjä, polyetyleeniglykoleja, glyseriiniä, propyleeniglykolia tai muita synteettisiä liuottimia; bakteerien vastaisia aineita, kuten bentsyylialkoholia tai metyyliparabeeniä; antioksidantteja, kuten askorbiinihappoa tai natriumbisulfiittia; kelatointiaineita, kuten etyleenidiamiinitetraetikkahappoa; puskureita, kuten asetaatteja, sitraatteja tai fosfaatteja ja aineita toksisuuden säätelyyn, kuten natriumkloridia tai dekstroosia. Parenteraalinen valmiste voidaan sulkea ampulleihin, kertakäyttöruiskuihin tai lasista tai muovista valmistettuihin moniannosviaaleihin.

Seuraava koe-esimerkki valaisee kaavan (1) mukaisen yhdisteiden käyttöä.

Koe-esimerkki

LDL-lipidiperoksidaation inhibointi

5 LDL-lipidiperoksidaation inhibointiaste määritettiin menetelmällä, joka on kuvattu julkaisussa Yagi et al. [Vitamins 39 (1968) 105].

0,5 ml liuosta, joka sisälsi 250 mikrogrammaa (μg) ihmisen LDL:ä, inkuboitiin koeyhdisteen kanssa määrinä, jotka vaihtelivat 0:sta 30 μg :aan, 30 minuuttia 42 °C:ssa. Tähän seokseen lisättiin 1 ml kupari(II)sulfaattiliuosta (loppupitoisuus 12,5 μM), ja seosta inkuboitiin 37 °C:ssa 2,5 tuntia. LDL-lipidiperoksidaation määrä määritettiin tiobarbituurihappokokeella. Määritettiin koeyhdisteen pitoisuus, joka vaadittiin LDL-lipidiperoksidaation 50-prosenttiseen inhiboimiseen (ID_{50}).

Taulukko 1

Koeyhdisteiden vaikutus LDL-peroksidaatioon

20	Koeyhdiste ^a	ID_{50}
	A	2,8 μM
	B	3,0 μM

^a Yhdiste A = 2,6-di-t-butylyli-4-[(trimetyylisilyyli)metyyli]tiofenoli

25 Yhdiste B = 2,6-di-t-butylyli-4-[(dimetyylifenyyilisilyyli)metyyli]tiofenoli

Kuten millä tahansa ryhmällä rakenteellisesti läheisiä yhdisteitä, jotka ovat erityisesti geneerisesti käyttökelpoisia, tietyt ryhmät ja konfiguraatiot ovat edullisia kaavan (1) mukaisille yhdisteille niiden lopullisessa käyttösovellutuksessa. Mitä tulee substituentteihin R_1 ja R_2 , kaavan (1) mukaiset yhdisteet, joissa R_1 ja R_2 merkitsevät tertiaaributylyliä, ovat yleisesti edullisia.

35 Mitä tulee substituentteihin R_3 ja R_4 , kaavan (1) mukaiset

yhdisteet, joissa R_3 ja R_4 merkitsevät metyyliä tai etyyliä, ovat yleisesti edullisia niin, että metyyli on erityisen edullinen. Mitä tulee ryhmään Z, kaavan (1) mukaiset yhdisteet, joissa Z on tio, ovat edullisia. Mitä tulee ryhmään A, kaavan (1) mukaiset yhdisteet, joissa A on metyleeni, ovat edullisia. Lopuksi mitä tulee radikaaliin R_5 , kaavan (1) mukaiset yhdisteet, joissa R_5 on metyyli, etyyli tai substituoitu tai substituoimaton fenetyyli, ovat edullisia. Kaavan (1) mukaiset yhdisteet, joissa R_5 on substituoitu tai substituoimaton fenyyli, ovat erityisen edullisia.

Lisäksi kaavan (1) mukaisia yhdisteitä voidaan käyttää kemiallisina hapettumista estävinä lisäaineina orgaanisissa aineissa, jotka tavallisesti altistuvat hapetusvaurioitumiselle, kuten esimerkiksi kumissa, muoveissa, rasvoissa, petrolituotteissa ja niiden kaltaisissa aineissa. Yleensä kaavan (1) mukaisen yhdisteen säilöntäaineena toimiva määrä, jonka pitoisuus on riittävä suojeltavan aineen hapetusvaurioitumisen inhiboimiseksi, sekoitetaan hapetukselle altistuvan aineen kanssa. Tämä säilöntäaineena toimiva määrä kaavan (1) mukaista yhdistettä vaihtelee yleensä noin 0,01 painoprosentista noin 1,0 painoprosenttiin.

Seuraavat esimerkit kuvaavat keksintöä. Esimerkit 1 - 4 ovat tyypillisiä kaaviossa A kuvattuja synteesejä, esimerkki 5 on tyypillinen kaaviossa B kuvattu synteesi ja esimerkki 6 on tyypillinen kaaviossa C kuvattu synteesi. Näiden esimerkkien ymmärretään olevan ainoastaan valaisevia eikä niiden tarkoiteta rajoittavan tämän keksinnön piiriä millään tavalla. Tässä käytettynä seuraavilla termeillä on ilmoitetut merkitykset: "g" viittaa grammoihiin; "mmol" viittaa millimooleihin; "ml" viittaa millilitroihiin; "k.p." viittaa kiehumispisteeseen; "°C" viittaa celsiusasteisiin; "mmHg" viittaa elohopeamillimetreihin;

"s.p." viittaa sulamispisteeseen; "mg" viittaa milligrammoihin; "μM" viittaa mikromolaariseen; "μg" viittaa mikrogrammoihin.

Esimerkki 1

5 2,6-di-t-butyylimerkaptofenoli-4-[(dimetyylifenyyli)silyyli]metyyli]tiofenoli

Sekoita 2,6-di-t-butyylimerkaptofenolia (2,4 g, 10 mmol), kaliumkarbonaattia (1,4 g, 10 mmol), kloorime-
tyyliidimetyylifenyyliisilaania (1,9 g, 10 mmol) ja dimetyy-
10 liformamidia (50 ml) ja sekoita yön yli huoneenlämpötilas-
sa argonatmosfäärissä. Laimenna seos jäävedellä ja uuta
etyylieetterillä. Pese eetteripitoinen kerros vedellä,
sitten suolaliuoksella, suodata fluoroosi-Na₂SO₄:n läpi ja
haihduta oranssiksi öljyksi (3,5 g). Puhdista tuote ensin
15 tislaamalla (k.p. 160 - 170 °C @ 0,1 mmHg), sitten suo-
rittamalla silikageelikromatografia (CCl₄:CHCl₃/1:1), jol-
loin saadaan otsikon yhdiste vaaleankeltaisena öljynä,
joka hitaasti kiteytyy valkoiseksi vahamaiseksi kiinteäksi
aineeksi (2,3 g, 59 %).

20 Analyysi, laskettu yhdisteelle C₂₃H₃₄OSSi: C 71,44; H 8,86;
S 8,29;

Todettu: C 71,14; H 8,86; S 7,98.

Esimerkki 2

25 2,6-di-t-butyylimerkaptofenoli-4-[(dimetyyliidodekyylisilyyli)me-
tyyli]tiofenoli

Sekoita 2,6-di-t-butyylimerkaptofenolia (2,4 g, 10 mmol), kaliumkarbonaattia (1,7 g, 12,3 mmol), kloorime-
tyyliidodekyyliidimetyyliisilaania (2,8 g, 10 mmol) ja dime-
tyyliidiformamidia (50 ml) ja sekoita yön yli huoneenlämpöti-
30 lassa argonatmosfäärissä. Laimenna seos jäävedellä, tee
happamaksi vesipitoisella vetykloridihapolla ja uuta
etyylieetterillä. Pese eetteripitoinen kerros vedellä,
sitten suolaliuoksella, suodata fluoroosi-Na₂SO₄:n läpi ja
haihduta oranssiksi puolikiinteäksi aineeksi (4,0 g). Puh-
35 dista tuote ensin tislaamalla (180 - 200 °C @ 0,1 mmHg),

sitten suorittamalla silikageelikromatografia (CCl_4), jolloin saadaan otsikon yhdiste värittömänä öljynä, joka hietaasti kiteytyy.

Analyysi, laskettu yhdisteelle $\text{C}_{29}\text{H}_{54}\text{OSSI}$: C 72,73; H 11,37;

5 S 6,70;

Todettu: C 71,26; H 11,34; S 6,93.

Esimerkki 3

2,6-di-t-butyylimetoksyfenoli

10 Sekoita 2,6-di-t-butyylimetoksyfenolia (2,4 g, 10 mmol), kaliumkarbonaattia (1,4 g, 10 mmol) ja dimetyyliasetamidia (50 ml) ja sekoita huoneenlämpötilassa argonatmosfäärissä. Lisää kloorimetoksytrimetyylisilaania (1,3 g, 10 mmol) ja sekoita yön yli. Lämmitä höyryhauteella 15 2 tuntia, jäähdytä ja laimenna vedellä. Uuta etyylieetterillä, kuivaa, haihduta vaaleankeltaiseksi kiinteäksi aineeksi (2,8 g) ja uudelleenkiteytä (CH_3CN), jolloin saadaan 1,1 g (34 %) otsikon yhdistettä; s.p. 100 - 101 °C. Analyysi, laskettu yhdisteelle $\text{C}_{18}\text{H}_{32}\text{OSSI}$: C 66,60; H 9,88; 20 S 9,88;

Todettu: C 66,83; H 10,05; S 9,91.

Esimerkki 4

2,6-dimetyyli-4-[(trimetyylisilyyli)metoksi]fenoli

Sekoita 2,6-dimetyylihydrokinonia (1,4 g, 10 mmol), 25 kaliumkarbonaattia (1,4 g, 10 mmol), kloorimetoksytrimetyylisilaania (1,9 g, 10 mmol) ja dimetyyliformamidia (50 ml). Sekoita huoneenlämpötilassa inertissä atmosfäärissä, kunnes reaktio on mennyt loppuun. Laimenna seos jäävedellä ja uuta etyylieetterillä. Pese eetteripitoinen 30 kerros vedellä, sitten suolaliuoksella ja suodata fluorisil- Na_2SO_4 :n läpi. Haihduta, jolloin saadaan otsikon yhdiste ja puhdista silikageelikromatografialla.

Seuraavat yhdisteet voidaan valmistaa analogisilla menetelmillä edellä esimerkeissä 1 - 4 kuvattujen menetelmien kanssa: 35

- 2,6-di-t-butyyli-4-[(trietyylisilyyli)metyyli]tiofenoli
2,6-di-t-butyyli-4-[(dietyylifenyyllisilyyli)metyyli]tio-
fenoli
2,6-di-t-butyyli-4-[(tripropyylisilyyli)metyyli]tiofenoli
5 2,6-di-t-butyyli-4-[(dipropyylifenyyllisilyyli)metyyli]tio-
fenoli
2,6-di-t-butyyli-4-[(tri-isopropyylisilyyli)metyyli]tio-
fenoli
2,6-di-t-butyyli-4-[(di-isopropyylifenyyllisilyyli)metyy-
10 li]tiofenoli
2,6-di-t-butyyli-4-[(tributyylisilyyli)metyyli]tiofenoli
2,6-di-t-butyyli-4-[(dibutyylifenyyllisilyyli)metyyli]tio-
fenoli
2,6-di-t-butyyli-4-[(tri-isobutyylisilyyli)metyyli]tiofe-
15 noli
2,6-di-t-butyyli-4-[(di-isobutyylifenyyllisilyyli)metyyli]-
tiofenoli
2,6-di-t-butyyli-4-[(tri-t-butyylisilyyli)metyyli]tiofeno-
li
20 2,6-di-t-butyyli-4-[(di-t-butyylifenyyllisilyyli)metyyli]-
tiofenoli
2,6-dimetyyli-4-[(trimetyylisilyyli)metyyli]tiofenoli
2,6-dimetyyli-4-[(dimetyylifenyyllisilyyli)metyyli]tiofeno-
li
25 2,6-dimetyyli-4-[(dibutyylifenyyllisilyyli)metyyli]tiofeno-
li
2,6-dimetyyli-4-[(tri-t-butyylisilyyli)metyyli]tiofenoli
2,6-dimetyyli-4-[(di-t-butyylifenyyllisilyyli)metyyli]tio-
fenoli
30 2,6-dietyyli-4-[(trimetyylisilyyli)metyyli]tiofenoli
2,6-dietyyli-4-[(dimetyylifenyyllisilyyli)metyyli]tiofenoli
2,6-dietyyli-4-[(tri-t-butyylisilyyli)metyyli]tiofenoli
2,6-dietyyli-4-[(di-t-butyylifenyyllisilyyli)metyyli]tiofe-
noli
35 2,6-dipropyyli-4-[(trimetyylisilyyli)metyyli]tiofenoli

- 2,6-dipropyyli-4-[(dimetyylifenyyllisilyyli)metyyli]tiofenoli
2,6-di-isopropyyli-4-[(trimetyyllisilyyli)metyyli]tiofenoli
2,6-di-isopropyyli-4-[(dimetyylifenyyllisilyyli)metyyli]-
5 tiofenoli
2,6-di-butyyli-4-[(trimetyyllisilyyli)metyyli]tiofenoli
2,6-di-butyyli-4-[(dimetyylifenyyllisilyyli)metyyli]tiofenoli
2,6-dimetyyli-4-[(trimetyyllisilyyli)metoksi]fenoli
10 2,6-dimetyyli-4-[(dimetyylifenyyllisilyyli)metoksi]fenoli
2,6-dibutyyli-4-[(trietyyllisilyyli)metoksi]fenoli
2,6-dibutyyli-4-[(dietyylifenyyllisilyyli)metoksi]fenoli
2,6-di-t-butyyli-4-[(trimetyyllisilyyli)metoksi]fenoli
2,6-di-t-butyyli-4-[(dimetyylifenyyllisilyyli)metoksi]feno-
15 li.

Esimerkki 5

2,6-dimetyyli-4-[2-(trimetyyllisilyyli)etyyli]fenoli

- Vaihe a: Sekoita magnesiumlastuja (240 mg, 10 mmol) ja vedetöntä etyylietteriä inertissä atmosfäärissä. Lisää
20 kloorimetyylitrimetyyllisilaanin (1,9 g, 10 mmol) liuosta vedettömässä etyylietterissä. Sekoita kunnes magnesiummetalli liukenee. Lisää 3,5-dimetyyli-4-hydroksibentsaldehydin (1,5 g, 10 mmol) liuosta vedettömässä etyylietterissä. Sekoita, kunnes reaktio on mennyt loppuun. Jäähdytä
25 reaktioseos 0 °C:seen ja lisää kylläistä ammoniumkloridiliuosta. Erotta eetterikerros, pese vedellä ja kuivaa (MgSO₄). Haihduta, jolloin saadaan 4-hydroksi-3,5-dimetyyli- α -[(trimetyyllisilyyli)metyyli]bentseenimetanoliala ja puhdistusta silikageelikromatografialla.

- 30 Vaihe b: Sekoita natriummetallia (520 mg, 22,6 mmol) ja nestemäistä ammoniakkaa (13 ml). Lisää tähän liuokseen tipoittain 4-hydroksi-3,5-dimetyyli- α -[(trimetyyllisilyyli)metyyli]bentseenimetanolin (2,22 g, 10 mmol) liuosta etyylialkoholissa (0,5 g) ja etyylietterissä
35 (5 ml). Kun sininen väri häviää, lisää varovasti vettä (13 ml), uuta etyylietterillä, kuivaa (MgSO₄) ja haihduta

liuotin. Puhdista jäännös silikageelikromatografialla, jolloin saadaan otsikon yhdiste.

Esimerkki 6

2,6-dietyyli-4-[2-(trimetyyllisilyyli)etyyli]fenoli

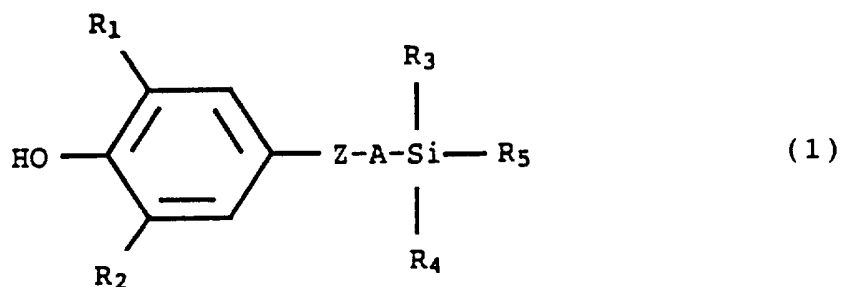
5 Sekoita magnesiumlastuja (240 mg, 10 mmol) ja vedetöntä etyylieetteriä inertissä atmosfäärissä. Lisää kloorimetyyli-4-trimetyyllisililaanin (1,9 g, 10 mmol) liuosta vedettömässä etyylieetterissä. Sekoita kunnes magnesiummetalli liukenee. Lisää 4-bromimetyyli-2,6-dietyylifenolin
10 (2,43 g, 10 mmol) liuosta vedettömässä etyylieetterissä ja refluksoi seosta, kunnes reaktio on mennyt loppuun. Kaada
jään ja vetykloridihapon seokseen ja erota kerrokset. Pese
eetteripitoinen kerros vedellä, kuivaa (MgSO₄) ja haihduta,
jolloin saadaan otsikon yhdiste, joka puhdistetaan silika-
15 geelikromatografialla.

Seuraavat yhdisteet valmistetaan analogisilla menetelmillä esimerkeissä 5 ja 6 kuvattujen menetelmien kanssa:

2,6-dipropyli-4-[2-(trimetyyllisilyyli)etyyli]fenoli
20 2,6-dipropyli-4-[2-(dimetyylifenyyllisilyyli)etyyli]fenoli
2,6-di-isopropyli-4-[2-(trimetyyllisilyyli)etyyli]fenoli
2,6-di-isopropyli-4-[2-(dimetyylifenyyllisilyyli)etyyli]-
fenoli
2,6-di-isobutyli-4-[2-(trimetyyllisilyyli)etyyli]fenoli
25 2,6-di-isobutyli-4-[2-(dimetyylifenyyllisilyyli)etyyli]fe-
noli
2,6-dibutyli-4-[2-(trimetyyllisilyyli)etyyli]fenoli
2,6-dibutyli-4-[2-(dimetyylifenyyllisilyyli)etyyli]fenoli
2,6-di-t-butyli-4-[2-(trimetyyllisilyyli)etyyli]fenoli
30 2,6-di-t-butyli-4-[2-(dimetyylifenyyllisilyyli)etyyli]fe-
noli
2,6-di-t-butyli-4-[2-(tri-t-butyllisilyyli)etyyli]fenoli
2,6-di-t-butyli-4-[2-(di-t-butyylifenyyllisilyyli)etyyli]-
fenoli
35 2,6-dimetyyli-4-[2-(trimetyyllisilyyli)etyyli]fenoli
2,6-dimetyyli-4-[2-(dimetyylifenyyllisilyyli)etyyli]fenoli.

Patenttivaatimukset

1. Menetelmä uusien, terapeuttisesti käyttökelpoisten 2,6-dialkyyli-4-silyylifenolien valmistamiseksi, joilla on kaava (1)



jossa

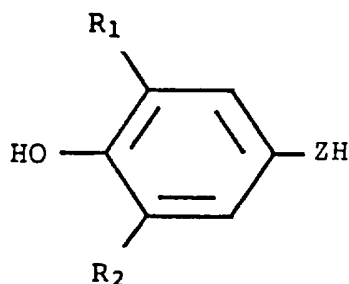
R_1 , R_2 , R_3 ja R_4 merkitsevät kukin toisistaan riippumatta C_{1-6} -alkyyli-ryhmää;

Z on tio-, oksi- tai metyleeniryhmä;

A on C_{1-4} -alkyleeniryhmä; ja

R_5 on C_{1-6} -alkyyli tai $-(\text{CH}_2)_n-(\text{Ar})$, jossa n on kokonaisluku 0, 1, 2 tai 3 ja Ar on fenyyli- tai naftyyli-ryhmä, joka on substituimaton tai substituoitu 1 - 3 substituentilla, jotka valitaan ryhmästä, jonka muodostavat hydroksi, metoksi, etoksi, kloori, fluori ja C_{1-6} -alkyyli, tunnettu siitä, että

A) kaavan (1) mukaisen yhdisteen valmistamiseksi, jossa Z on tio- tai oksiryhmä ja A, R_1 , R_2 , R_3 , R_4 ja R_5 merkitsevät samaa kuin edellä, yhdiste, jolla on kaava



saatetaan reagoimaan ei-nukleofiilisen emäksen ja sopivan halogeenialkyleenisilaanin kanssa sopivassa aproottisessa liuottimessa,

5 B) kaavan (1) mukaisen yhdisteen valmistamiseksi, jossa Z on metyleeniryhmä ja A, R₁, R₂, R₃, R₄ ja R₅ merkitsevät samaa kuin edellä kaavassa (1),

(a) sopiva halogeenialkyleenisilaani saatetaan reagoimaan magnesiummetallin kanssa sopivassa aproottisessa liuottimessa, jolloin muodostuu magnesiumhalogenidisuola;

10 (b) magnesiumhalogenidisuola saatetaan reagoimaan sopivan 3,5-dialkyyli-4-hydroksibentsaldehydin kanssa, jolloin muodostuu vastaava alkoholi; ja

(c) pelkistetään alkoholi, tai

15 C) kaavan (1) mukaisen yhdisteen valmistamiseksi, jossa Z on metyleeniryhmä ja A, R₁, R₂, R₃, R₄ ja R₅ merkitsevät samaa kuin edellä kaavassa (1),

(a) sopiva halogeenialkyleenisilaani saatetaan reagoimaan magnesiummetallin kanssa sopivassa aproottisessa liuottimessa, jolloin muodostuu magnesiumhalogenidisuola;

20 ja

(b) magnesiumhalogenidisuola saatetaan reagoimaan sopivan 3,5-dialkyyli-4-hydroksibentsyylihalogenidin kanssa.

2. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, t u n n e t t u 25 siitä, että valmistetaan 2,6-di-t-butyli-4-[(trimetyylisilyyli)metyyli]tiofenoli.

3. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että valmistetaan 2,6-di-t-butyli-4-[(dimetyylifenyylisilyyli)metyyli]tiofenoli.

30 4. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että valmistetaan 2,6-di-t-butyli-4-[(dimetyylidodekyylisilyyli)metyyli]tiofenoli.

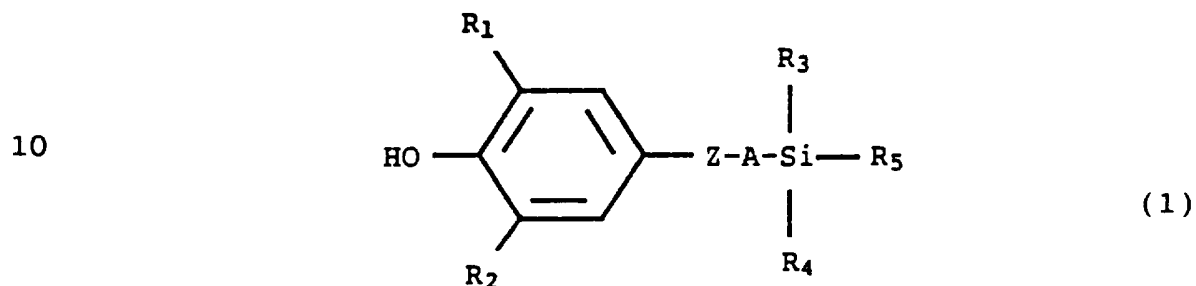
5. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, t u n n e t t u 35 siitä, että valmistetaan 2,6-dimetyyli-4-[(trimetyylisilyyli)metoksi]fenoli.

6. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, t u n-
n e t t u siitä, että valmistetaan 2,6-dimetyyli-4-[2-
(trimetyylisilyyli)etyyli]fenoli.

5 7. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, t u n-
n e t t u siitä, että valmistetaan 2,6-dietyyli-4-[2-
(trimetyylisilyyli)etyyli]fenoli.

Patentkrav

1. Förfarande för framställning av nya, terapeutiskt användbara 2,6-dialkyl-4-silylfenoler med formeln
(1)



vari

15 var och en av R_1 , R_2 , R_3 och R_4 betecknar oberoende av varandra en C_{1-6} -alkylgrupp;

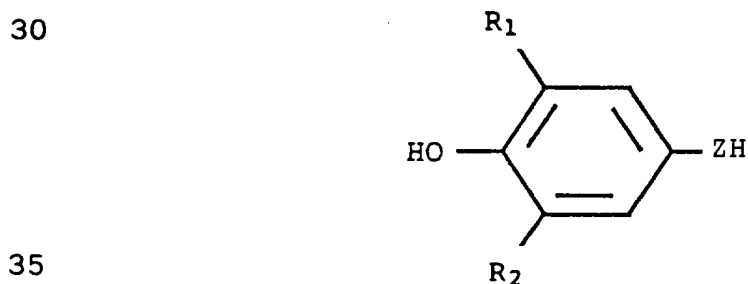
 Z är en tio-, oxi- eller metylengrupp;

 A är en C_{1-4} -alkylengrupp; och

20 R_5 är C_{1-6} -alkyl eller $-(CH_2)_n-(Ar)$, vari n är ett heltal 0, 1, 2 eller 3 och Ar är en fenyl- eller naftylgrupp, som är osubstituerad eller substituerad med 1 - 3 substituenten ur gruppen bestående av hydroxi, metoxi, etoxi, klor, fluor och C_{1-6} -alkyl,

k ä n n e t e c k n a t därav, att

25 A) för att framställa en förening med formeln (1), vari Z är en tio- eller oxigrupp och A, R_1 , R_2 , R_3 , R_4 och R_5 betecknar samma som ovan, omsätter man en förening med formeln



med en icke-nukleofil bas och med ett lämpligt halogenalkylensilan i ett lämpligt aprotiskt lösningsmedel,

B) för att framställa en förening med formeln (1),
vari Z är en metylengrupp och A, R₁, R₂, R₃, R₄ och R₅ be-
5 tecknar samma som ovan i formeln (1), man

(a) omsätter ett lämpligt halogenalkylensilan med
magnesiummetall i ett lämpligt aprotiskt lösningsmedel,
varvid erhålls ett magnesiumhalogenidsalt;

(b) omsätter magnesiumhalogenidsaltet med en lämp-
10 lig 3,5-dialkyl-4-hydroxibensaldehyd, varvid erhålls den
motsvarande alkoholen; och

(c) reducerar alkoholen, eller

C) för att framställa en förening med formeln (1),
vari Z är en metylengrupp och A, R₁, R₂, R₃, R₄ och R₅ be-
15 tecknar samma som ovan i formeln (1), man

(a) omsätter ett lämpligt halogenalkylensilan med
magnesiummetall i ett lämpligt aprotiskt lösningsmedel,
varvid erhålls ett magnesiumhalogenidsalt; och

(b) omsätter magnesiumhalogenidsaltet med en lämp-
20 lig 3,5-dialkyl-4-hydroxibensylhalogenid.

2. Förfarande enligt patentkrav 1, k ä n n e -
t e c k n a t därav, att man framställer 2,6-di-t-butyl-
4-[(trimetylsilyl)metyl]tiofenol.

3. Förfarande enligt patentkrav 1, k ä n n e -
25 t e c k n a t därav, att man framställer 2,6-di-t-butyl-
4-[(dimetylfenylsilyl)metyl]tiofenol.

4. Förfarande enligt patentkrav 1, k ä n n e -
t e c k n a t därav, att man framställer 2,6-di-t-butyl-
4-[(dimetyldodekylsilyl)metyl]tiofenol.

5. Förfarande enligt patentkrav 1, k ä n n e -
30 t e c k n a t därav, att man framställer 2,6-dimetyl-4-
[(trimetylsilyl)metoxi]fenol.

6. Förfarande enligt patentkrav 1, k ä n n e -
t e c k n a t därav, att man framställer 2,6-dimetyl-4-
35 [2-(trimetylsilyl)etyl]fenol.

7. Förfarande enligt patentkrav 1, k ä n n e -
t e c k n a t därav, att man framställer 2,6-dietyl-4-
[2-(trimetylsilyl)etyl]fenol.