

(19)



SUOMI - FINLAND

(FI)

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

(10) **FI 910503 A7**

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

(21) Patentihakemus - Patentansökan - Patent application 910503

(51) Kansainvälinen patenttiluokitus - Internationell patentklassifikation -
International patent classification
C07D261/18
C07D413/12

(22) Tekemispäivä - Ingivningsdag - Filing date 01.02.1991

(23) Saapumispäivä - Ankomstdag - Reception date 01.02.1991

(41) Tullut julkiseksi - Blivit offentlig - Available to the public 03.08.1991

(43) Julkaisupäivä - Publiceringsdag - Publication date 13.06.2019

(32) (33) (31) Etu oikeus - Prioritet - Priority

02.02.1990 US 474430

(71) Hakija - Sökande - Applicant

1 • Syntex (U.S.A.) Inc., 3401 Hillview Avenue, Palo Alto, CA 94304, AMERIKAN YHDYSVALLAT, (US)

(72) Keksijä - Uppfinnare - Inventor

1 • Patterson, John W., USA, AMERIKAN YHDYSVALLAT, (US)

2 • Devens, Bruce H., Palo Alto, CA 94024, AMERIKAN YHDYSVALLAT, (US)

(74) Asiamies - Ombud - Agent

Kolster Oy Ab, Salmisaarenaukio 1, 00180 Helsinki

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

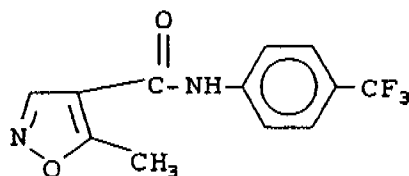
Uusia heterosyklisiä johdannaisia

Nya heterocykliska derivat

Uusia heterosyklisiä johdannaisia

Tämä keksintö koskee 4-isoksatsolikarboksamidijohdanna-
 5 dannaisia ja niiden farmaseuttisesti hyväksyttäviä suolo-
 ja, erityisesti niitä johdannaisia, jotka on substituoitu
 3-asemassa karboksyylihapporyhmällä tai -esterillä ja 5-
 asemassa (alempi alkyyli)-ryhmällä. Nämä yhdisteet ovat
 käyttökelpoisia tulehduksen, autoimmuunisairauksien, sai-
 10 rauksien, jotka edellyttävät immuunivasteita säätelevää
 tai lisääntymistä vastustavaa lääkitystä, toisesta saman
 lajin yksilöstä saadun kudossiirränäisen hyljinnän,
 siirre-isäntähyljinnän, kivun, kuumeen tai kasvainsai-
 rauksien hoitamiseksi nisäkkäissä. Tämä keksintö koskee
 myös näitä yhdisteitä sisältäviä farmaseuttisia koostu-
 15 muksia, menetelmää näiden uusien yhdisteiden valmistami-
 seksi ja välituotteita.

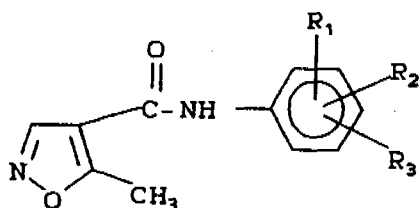
US-patenttijulkaisussa nro 4 284 786 (Hoechst AG)
 julkistetaan yhdiste, jonka kaava on:



25 nimittäin 5-metyyli-N-(4-trifluorimetyylifenyyli)-
 4-isoksatsolikarboksamidi, joka tunnetaan myös nimellä
 HWA-486, ja jonka julkistetaan olevan käyttökelpoinen
 reumalääkkeenä, tulehdusta estävänä tai lievittävänä ai-
 30 neena, kuume- ja kipulääkkeenä, ja pesäkekovettumataudin
 hoitamiseksi. US-patenttijulkaisussa nro 4 351 841 jul-
 kistetaan menetelmä HWA-486:n käyttämiseksi tulehduksen,
 reumatismin tai pesäkekovettumataudin hoidossa, ja DE-ha-
 kemusjulkaisussa 35 34 440 (Hoechst AG) julkistetaan HWA-

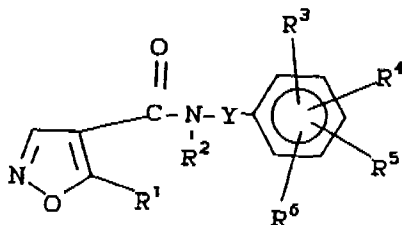
486:n käyttö siirre-isäntä(hyljintä)sairauksissa ja auto-immuunisairauksissa.

US-patenttijulkaisussa nro 4 087 535 (Hoechst AG) julkistetaan yhdisteitä, joiden kaava on:



jossa R^1 , R^2 ja R^3 kukin voivat olla vety, halogeeni tai mahdollisesti substituoitu alempi alkoksi tai alempi alkyyli. Näiden yhdisteiden julkistetaan olevan käyttökelpoisia tulehdusta vastustavina ja kipua lievittävinä aineina.

EP-patenttihakemusjulkaisussa nro 0 259 972 (Lilly) julkistetaan yhdisteitä, joiden kaava on:

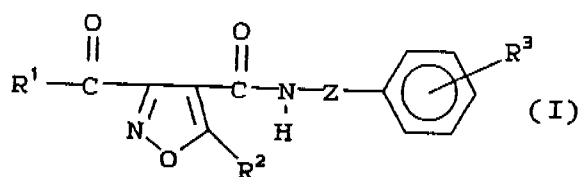


jossa R^1 ja R^2 voivat kumpikin olla vety tai alempi alkyyli; R^3 , R^4 , R^5 ja R^6 voivat kukin olla vety, hydroksyyli, halogeeni, nitro, syaani, alempi alkyyli, alempi alkoksi, alempi halogeenialkyyli, alempi halogeenialkoksi; ja Y on 5- tai 6-jäseninen heterosyklinen rengas, ei kuitenkaan pyratsoli. Näiden yhdisteiden julkistetaan olevan käyttökelpoisia immuunisairauksien kuten niveltu-

lehdoksen hoidossa sekä sellaisten sairauksien hoitamiseksi, joissa leukotrieeneilla on jokin osuus.

Nämä mainitut julkaisut ja kaikki muutkin asiakirjat, joihin tässä patenttiselityksessä viitataan, sisällytetään kokonaisuudessaan tähän viitteiksi.

Ensimmäisenä näkökohtana tämä keksintö antaa käyttöön ryhmän 4-isoksatsolikarboksamideja, joissa on yksittäinen substituentti asemassa 3 ja joiden kaava on (I):



jossa

R^1 on $-\text{OR}^4$ (jossa R^4 on vety, alempi alkyylili, alempi hydroksyylialkyyli, fenyyli, fenyyli-(alempi alkyylili), tai $-(\text{CH}_2)_n\text{Y}$, jossa n on kokonaisluku 1 - 4 ja Y on morfolino, $-\text{SR}^5$, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^5$, $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^6)_2$, $-\text{N}(\text{R}^6)_2$ tai $-\text{N}^+(\text{R}^6)_3\text{X}^-$, joissa R^5 on alempi alkyylili, kukin R^6 on muista riippumatta vety tai alempi alkyylili ja X on halogeeni), tai $-\text{SR}^7$ (jossa R^7 on alempi alkyylili, fenyyli-(alempi alkyylili), tai $-(\text{CH}_2)_n\text{W}$, jossa W on $-\text{N}(\text{R}^6)_2$ tai $-\text{N}^+(\text{R}^6)_3\text{X}^-$, ja n , R^6 ja X määritellään kuten aiemmin);

tai ryhmän $\text{R}^1\text{-CO-}$ korvaa $-\text{CN}$;

R^2 on alempi alkyylili, fenyyli tai fenyyli-(alempi alkyylili);

R^3 on halogeeni, hydroksyyli, alempi alkyylili, alempi alkoksi, bentsyylioksi, alempi halogeenialkyylili, alempi halogeenialkoksi, tai $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^5$, jossa R^5 määritellään kuten aiemmin; ja

Z on sidos, 2,5-tienyyli tai 2,5-furanyyli; mukaan lukien näiden yhdisteiden farmaseuttisesti hyväksyttävät suolat.

Toisena näkökohtanaan tämä keksintö antaa käyttöön koostumuksia, jotka ovat käyttökelpoisia tulehduksen, autoimmuunisairauksien, sairauksien, jotka edellyttävät immuunivasteita säätelevää tai lisääntymistä vastustavaa lääkitystä, toisesta saman lajin yksilöstä saadun kudossiirrännäisen hyljinnän, siirre-isäntähyljinnän, kivun, kuumeen tai kasvainsairauksien hoitamiseksi nisäkkäissä, jolloin koostumus käsittää terapeuttisesti tehokkaan määrän edellä kuvatun mukaista yhdistettä, jonka kaava on (I), ja farmaseuttisesti hyväksyttävää täyteainetta.

Toisena edullisena näkökohtana tämä keksintö antaa käyttöön menetelmän autoimmuunisairauden hoitamiseksi nisäkkäissä, jolloin menetelmän mukaan tällaista hoitoa tarvitsevalle nisäkkäälle annetaan terapeuttisesti tehokas määrä kaavan (I) mukaista yhdistettä.

Seuraavana edullisena näkökohtana tämä keksintö antaa käyttöön menetelmän toisesta saman lajin yksilöstä saadun kudossiirrännäisen hyljinnän hoitamiseksi nisäkkäissä, jolloin menetelmän mukaan tällaista hoitoa tarvitsevalle nisäkkäälle annetaan terapeuttisesti tehokas määrä kaavan (I) mukaista yhdistettä.

Seuraavana edullisena näkökohtanaan tämä keksintö antaa käyttöön menetelmän tulehduksen hoitamiseksi nisäkkäissä, jolloin menetelmän mukaan tällaista hoitoa tarvitsevalle nisäkkäälle annetaan terapeuttisesti tehokas määrä kaavan (I) mukaista yhdistettä.

Seuraavana edullisena näkökohtana tämä keksintö antaa käyttöön menetelmän siirre-isäntähyljinnän hoitamiseksi nisäkkäissä, jolloin menetelmän mukaan tällaista hoitoa tarvitsevalle nisäkkäälle annetaan terapeuttisesti tehokas määrä kaavan (I) mukaista yhdistettä.

Seuraavana näkökohtana tämä keksintö antaa käyttöön menetelmän kaavan (I) mukaisten yhdisteiden valmistamiseksi.

Tässä patenttiselityksessä ja oheisissa patenttivaatimuksissa seuraavilla ilmaisuilla on ilmoitettu merkitys, ellei nimenomaan toisin ole mainittu.

Ilmaisuilla "alempi alkyyli" tarkoitetaan ketjultaan suoraa tai haarautunutta yksivalenssista radikaalia, joka koostuu pelkästään hiilestä ja vedystä, joka ei sisällä yhtään tyydyttymätöntä sidosta ja joka sisältää 1 - 4 hiiliatomia, esim. metyyli, etyyli, n-propyyli, 1-metyylietyyli, n-butyli, 1-metyylipropyyli ja 1,1-dimetyylietyyli.

Ilmaisuilla "alempi hydroksyylialkyyli" tarkoitetaan edellä määriteltyä (alempi alkyyli)-radikaalia, joka on substituoitu yhdellä tai useammalla hydroksyyli ryhmällä, esim. hydroksyylimetyyli, 2-hydroksyylietyyli, 2,4-dihydroksyylibutyli ja muut vastaavat.

Ilmaisuilla "alempi halogeenialkyyli" tarkoitetaan edellä määriteltyä (alempi alkyyli)-radikaalia, joka on substituoitu yhdellä tai useammalla halogeeniatomilla, erityisesti 1 - 5 halogeeniatomilla, esim. trifluorimetyyli, difluorimetyyli, trikloorietyyli ja muut vastaavat. Edullisesti halogeenialkyyliryhmä sisältää 1 - 3 halogeeniatomia.

Ilmaisuilla "alempi alkoksi" tarkoitetaan radikaalia, joka on muotoa $-OR_x$, jossa R_x on edellä määritelty alempi alkyyli, esim. metoksi, etoksi, n-propoksi, 1-metyylietoksi, n-butoksi, 1,1-dimetyylietoksi ja muut vastaavat.

Ilmaisuilla "alempi halogeenialkoksi" tarkoitetaan edellä määriteltyä (alempi alkoksi)-radikaalia, joka on substituoitu yhdellä tai useammalla halogeeniatomilla, erityisesti 1 - 5 halogeeniatomilla, esim. trifluorimetoksi, difluorimetoksi, trikloorietoksi ja muut vastaavat. Edullisesti halogeenialkoksiryhmä sisältää 1 - 3 halogeeniatomia.

Ilmaisulla "fenyyli" tarkoitetaan bentseeniradikaalia, eli C_6H_5 .

Ilmaisulla "fenyyli-(alempi alkyyli)" tarkoitetaan edellä määriteltä (alempi alkyyli)-radikaalia, joka on substituoitu edellä määritellyllä fenyyli-ryhmällä, esim. bentsyyli, 2-fenyylietyyli, 1-fenyylietyyli, 3-fenyyli-propyyli, 2-fenyylipropyyli ja muut vastaavat.

Ilmaisulla "farmaseuttisesti hyväksyttävä suola" tarkoitetaan niitä suoloja, joilla on tallella vapaiden happojen biologinen teho ja biologiset ominaisuudet ja jotka eivät ole biologisesti tai muutoin epätoivottavia. Kaavan (I) mukaiset hapot ovat yleensä yksiemäksisiä, eli ne kykenevät sitomaan yhden ekvivalentin yksivalenssista emästä, mutta ne kaavan (I) mukaiset hapot, joissa sekä R^1 että R^3 on hydroksyyli, kykenevät sitomaan kaksi ekvivalenttia yksiemäksistä emästä, eli ne ovat kaksiemäksisiä.

Suoloja voidaan valmistaa joko epäorgaanisista tai orgaanisista emäksistä. Epäorgaanisista emäksistä saatuja suoloja ovat mainittuihin kuitenkin rajoittumatta natrium-, kalium-, litium-, ammonium-, kalsium-, magnesium-, rauta(2)-, sinkki-, kupari-, mangaani(2)-, vismutti-, aluminium-, rauta(3)- ja mangaani(3)suolat ja vastaavat. Edullisia epäorgaanisia suoloja ovat ammonium-, natrium-, kalium-, kalsium- ja magnesiumsuolat. Orgaanisista emäksistä saatuja suoloja ovat mainittuihin kuitenkin rajoittumatta seuraavien suolat: primaariset, sekundaariset ja tertiaariset amiinit, substituoidut amiinit, mukaan lukien luontaisesti esiintyvät substituoidut amiinit, ja sykliset amiinit, mukaan lukien isopropyyliamiini, trimetyyliamiini, dietyyliamiini, trietyyliamiini, tripropyyliamiini, etanoliamiini, 2-dimetyyliaminoetanoli, dietanoliamiini, trietanoliamiini, trometamiini, lysini, arginiini, histidiini, L-glutamiini, prokaiini, klooriprokaiini, hydrabamiini, koliini, betaiini, etyleenidiamiini, glukosamiini, N-alkyyli-glukamiinit, etenkin N-metyy-

liglukamiini, teobromiini, puriinit, piperatsiini, piperidiini, N-etyylipiperidiini, N,N'-dibentsyylietyleenidi-amiini, N-bentsyylifenytyyliamiini, 1-p-klooribentsyyli-2-pyrrolidin-1'-yylimetyyllibentsimidatsoli, 2-(4-imidatsolyyli)etyyliamiini, isobutanoliamiini, N-metyylipiperatsiini, morfoliini ja vastaavat. Edullisia orgaanisia emäksiä ovat isopropyliamiini, dietyyliamiini, etanoli-amiini, piperidiini, trometamiini ja koliini.

Ilmaisulla kaavan (I) mukaisen yhdisteen tai kaavan (I) mukaisen yhdisteen valmistamiseksi käytetyn reagenssin "reaktiivinen johdannainen" tarkoitetaan kaavan (I) mukaisen yhdisteen kemiallisesti aktivoitua muotoa tai sanotun reagenssin aktivoitua muotoa. Aktivoidulla tilalla helpotetaan jonkin kaavan (I) mukaisen yhdisteen muuttamista toiseksi kaavan (I) mukaiseksi yhdisteeksi tai kyseisen reagenssin käyttöä kaavan (I) mukaisen yhdisteen valmistuksessa.

Esimerkkejä kaavan (I) mukaisen yhdisteen reaktiivisista johdannaisista, jotka ovat käyttökelpoisia kaavan (I) mukaisen esterin valmistamiseksi, ovat kaavan (I) mukaisesta yhdisteestä saadut happokloridit tai -anhydridit tai kaavan (I) mukaisen yhdisteen natriumsuola tai aktivoitu esteri.

Esimerkki kaavan (I) mukaisen yhdisteen valmistuksessa käytetyn reagenssin reaktiivisesta johdannaisesta on kaavan R^7SH mukaisen yhdisteen natriumsuola. Kaavan (I) mukaisten yhdisteiden valmistamiseksi, joissa R^3 on alempi alkyylili tai alempi halogeenialkyylili, käytetyn reagenssin R^3OH toinen reaktiivinen johdannainen on alkyylilihalogenidi, halogeenialkyyliliiodidi, diatsometaani tai dimetyylisulfaatti.

Ilmaisu "nisäkäs" kattaa ihmisen sekä kaikki kotija villieläimet, mukaan lukien rajoittamatta karja, hevoset, siat, lampaat, vuohet, koirat, kissat, kaniinit ja vastaavat.

Ilmaisulla "autoimmuunisairaus" tarkoitetaan häiriötä, joissa nisäkkään immuunijärjestelmä tuottaa neste- tai soluimmuunivasteen nisäkkään omalle kudokselle tai antigeenivaikuttajille, jotka eivät luontaisesti ole haitallisia tälle nisäkkäälle, jolloin sanotulle nisäkkäälle aiheutuu kudოსvaurio. Esimerkkejä tällaisista häiriöistä ovat mainittuihin kuitenkin rajoittumatta systeeminen punahukka, nivelreuma ja I-tyypin sokeritauti.

Ilmaisulla "siirre- (tai siirrännäis-) hyljintä" tarkoitetaan neste- tai soluimmuunivastetta, jonka nisäkkään immuunijärjestelmä tuottaa sen jälkeen, kun nisäkä on vastaanottanut kudосkemiallisesti sopimattoman kudосsiirrännäisen toisesta saman lajin nisäkkäältä, jolloin ensinmainitulle nisäkkäälle aiheutuu kudосvaurio.

Ilmaisulla "siirre-isäntähyljintä" tarkoitetaan immuunivastetta, joka on peräisin siirretystä ja istutetusta siirrännäiskudосesta, erityisesti siirretystä luuydinkudосesta, ja kohdistuu vastaan isäntäkudосta, jolloin isännälle aiheutuu kudосvaurio.

Tässä käytettyinä ilmaisujen "hoito" tai "käsitteily" piiriin kuuluu yhden tai useamman tiloista: tulehdus, autoimmuunisairaus, saman lajin toisesta yksilöstä saadun siirrännäiskudосen hyljintä tai siirre-isäntähyljintä, mikä tahansa hoito, tai nisäkkään muiden sairauksien tai tilojen hoito, mukaan lukien:

(i) tilan esiintymisen nisäkkäässä ennaltaehkäisy, erityisesti silloin, kun sanotulla nisäkkäällä on taipumus kyseiseen tilaan, jota ei kuitenkaan vielä ole diagnosoitu tästä nisäkkäältä;

(ii) tilan inhibointi, eli sen kehityksen pysäyttäminen; tai

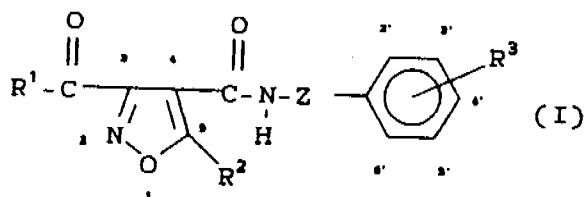
(iii) tilan lievittäminen, eli tilan takautumisen aikaansaaminen.

Ilmaisulla "terapeuttisesti tehokas määrä" tarkoitetaan sellaista määrää kaavan (I) mukaista yhdistettä,

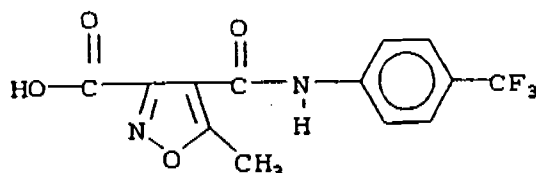
"Lisääntymistä vastustava" merkitsee kykyä vähentää imusolujen tai kasvainsolujen lisääntymistä tai estää se nisäkkäässä tälle annettuna.

Ilmaisulla "saanto" tarkoitetaan prosentuaalista, teoreettisesta lukemasta laskettua saantoa.

Tässä käytetään nimikkeistönä pohjimmaltaan I.U.P.A.C.-nimikkeistön modifioitua muotoa, jolloin kaavan (I) mukaiset yhdisteet nimetään 4-isoksatsolikarboksamidijohdannaisiksi. Asemat yhdisteissä on merkitty seuraavasti:



Täten seuraava, kaavan (I) mukainen yhdiste, jossa R^1 on -OH, R^2 on metyyli, R^3 on 4'-trifluorimetyyli ja Z on sidos, on nimeltään 3-karboksi-5-metyyli-N-(4'-trifluorimetyyli)fenyyli-4-isoksatsolikarboksamidi:



Keksinnön mukaiset yhdisteet, mukaan lukien niiden farmaseuttisesti hyväksyttävät suolat, ja mainittuja sisältävät koostumukset, ovat käyttökelpoisia tulehdusta vastustavina aineina, immuunivasteita säätelevinä aineina, lisääntymistä vastustavina aineina ja kipulääkkeinä. Erityisesti nämä yhdisteet heikentävät immuunivasteita, jolloin ne alentavat eläinten kykyä tuottaa soluvälitteinen tai humoraalinen immuunivaste tietyille antigeeneille. Nämä yhdisteet ovat siksi käyttökelpoisia nisäkkäiden autoimmuunisairauksien hoitamiseksi, kuten systeemisen punahukan, I-tyypin sokeritaudin ja nivelreuman. Lisäksi koska ne kykenevät heikentämään eläinten immuunivastetta, nämä yhdisteet ovat käyttökelpoisia kudossiirrosta toisesta saman lajin yksilöstä seuranneen siirrännäishyljinnän hoitamiseksi nisäkkäissä. Lisäksi nämä yhdisteet ovat käyttökelpoisia siirre-isäntähyljinnän hoitamiseksi nisäkkäissä. Yhdisteillä on samoin mahdollisia käyttöjä solujen lisääntymisen salpaavina aineina, jolloin ne ovat käyttökelpoisia leukemian, lymfomien kuten imukudoksien syöpäsairauden, esim. lymfosarkooman, leukosarkooman, Hodgkinin sairauden jne., hoitamiseksi. Keksinnön mukaisia yhdisteitä ja koostumuksia voidaan käyttää ennaltaehkäisevästi (esim. saman lajin toisesta yksilöstä saadun kudossiirrännäisen hyljinnän estämiseksi) ja/tai terapeuttisesti.

Yhteenvetona tiloja tai sairauksia, joita voidaan hoitaa kaavan (I) mukaisilla yhdisteillä, ovat niveltulehdustilat, kuten nivelreuma, nivelrikko, selkärankareuma, kihtinen niveltulehdus, limapussin tulehdus, jännetulehdus, systeeminen haavainen ihotauti, mukaan lukien systeeminen punahukka, urheiluvammat, kasvainsairaudet, kuten leukemia, lymfoma, pesäkekovettumatauti, kuume-, kiputilat, I-tyypin sokeritauti, tulehtunut suoli tai tilat, jotka ovat seurausta luuytimen siirtämisestä ja istuttamisesta, sekä muut siirre-isäntähyljinnät ja toisesta samantyyppisen hyljinnän saadun kudossiirränäisen hyljinnät.

Keksinnön mukaisten yhdisteiden immuunivasteita säätelevät ja tulehdusvastaiset aktiivisuudet voidaan määrittää monilla erilaisilla määrityksillä. Erityisesti immuunivastetta heikentävä aktiivisuus voidaan määrittää sekä in vivo - että in vitro -menettelyillä.

In vivo -menettelyissä voidaan käyttää Jernen hemolyyttisten plakkien määrittämistä [Jerne, et al., "The Agar Plaque Technique for Recognizing Antibody Producing Cells" (suom. "Agar-plakkitekniikka vasta-ainetta tuottavien solujen toteamiseksi"), "Cell-bound Antibodies", Amos, B., ja Kaprowski, H., toimittajat, Wistar Institute Press, Filadelfia, 1963, s. 109], tai sen muunnosta, tai sytolyyttisten T-solujen määrittämistä kuten kuvataan julkaisussa Brunner, et al., Immunology 14 (1968) 181, tai sen muunnosta, tai oksatsolonilla indusoidun viivästyneen tyyppin yliherkkyyden määrittämistä kuten kuvataan julkaisussa Young, J., et al., "Pharmacological Methods in the Control of Inflammation", 1989, s. 215 - 231, tai sen muunnosta.

In vitro -menettelyissä voidaan käyttää sytolyyttisten T-solujen määrittämistä (CTL) kuten kuvataan julkaisussa Wunderlich, et al., Nature 228 (1970) 62, tai sen muunnosta, tai Mishell-Dutton-määrittämistä kuten kuvataan

julkaisussa Mishell, et al., Journal of Experimental Medicine 126 (1967) 423, tai sen muunnosta.

Autoimmuuniaktiivisuus voidaan määrittää käyttäen kokeellisen yliherkän, aivojen ja selkäytimen tulehduksen määrittystä kuten alunperin kuvasivat Grieg, et al., J.-Pharmacol.Exp.Ther. 173 (1970) 85, tai sen muunnosta. Tulehdusvastainen aktiivisuus voidaan määrittää myös tehoste-niveltulehdusmäärittelyksellä Winterin et al., Arthritis and Rheumatism 9 (1966) 394 - 403, menetelmän, tai sen muunnoksen, mukaan.

Kaavan (I) mukaisia aktiivisia yhdisteitä, joko puhtaina tai sopivana farmaseuttisena koostumuksena, voidaan antaa millä tahansa samankaltaisiin tarkoituksiin käytettyjen aineiden hyväksytyistä antotavoista. Täten lääkkeenanto voi tapahtua esimerkiksi suun kautta, nenänsisäisesti, ruoansulatuskanavan ulkopuolisesti tai paikallisesti, kiinteissä, puolikiinteissä muodoissa, kylmäkuivattuna jauheena, neste- tai aerosoliannostusmuodoissa, joita ovat esimerkiksi tabletit, peräpuikot, pillerit, kapselit, jauheet, liuokset, suspensiot, emulsiot, salvat, huuhteet, aerosolit, voiteet tai vastaavat, edullisesti yksikköannostusmuodoissa, jotka soveltuvat tarkkojen annostuksien yksinkertaiseen antoon. Koostumukset sisältävät tavanomaista farmaseuttista kantajaa tai täyteainetta ja kaavan (I) mukaista aktiivista yhdistettä, jolloin koostumukset voivat lisäksi sisältää muita lääkeaineita, farmaseuttisia aineita, kantajia, lisäaineita jne.

Yleensä halutusta antotavasta riippuen farmaseuttisesti hyväksyttävät koostumukset sisältävät noin 1 - noin 99 paino-% tämän keksinnön mukaista farmaseuttisesti aktiivista yhdistettä ja 99 - 1 paino-% sopivaa farmaseuttista täyteainetta. Edullisesti koostumus sisältää noin 5 - 75 paino-% farmaseuttisesti aktiivista yhdistet-

tä loppuosan koostuessa sopivista farmaseuttisista täyte-
aineista.

Edullinen antotapa on suun kautta käyttäen käytän-
nöllistä päiväannostusohjelmaa, jota voidaan säätää pode-
5 tun tilan vakavuusasteen mukaan. Tällaista suun kautta
tapahtuvaa lääkkeenantoa silmällä pitäen farmaseuttisesti
hyväksyttävä koostumus muodostetaan ottamalla mukaan mitä
tahansa normaalisti käytetyistä täyteaineista, kuten esi-
merkiksi farmaseuttista laatua edustava mannitoli, lak-
10 toosi, tärkkelys, magnesiumstearaatti, natriumsakkariini,
talkki, selluloosa, glukoosi, gelatiini, sakkaroosi, mag-
nesiumkarbonaatti ja muut samankaltaiset. Tällaiset koos-
tumukset ovat liuoksien, suspensioiden, tablettien, pil-
lerien, kapselien, jauheiden, hitaan vapautumisen koostu-
15 muksien ja vastaavien muodossa.

Edullisesti koostumukset ovat pillereinä tai tab-
letteina, jolloin koostumus siten sisältää vaikuttavan
ainesosan ohella laimenninta, kuten laktoosia, sakkaroo-
sia, dikalsiumfosfaattia ja muita samankaltaisia; hajot-
20 tavaa ainetta, kuten tärkkelystä tai sen johdannaista;
voiteluainetta, kuten magnesiumstearaattia ja muita sa-
mankaltaisia; ja sideainetta, kuten tärkkelystä, arabiku-
mia, polyvinyylipyrrolidonia, gelatiinia, selluloosaa ja
näiden johdannaisia, ja muita vastaavia.

25 Kaavan (I) mukaiset aktiiviset yhdisteet voidaan
koostaa peräpuikoiksi käyttäen esimerkiksi noin 0,5 - noin
50 % aktiivista ainesosaa kantajassa, joka liukenee hi-
taasti elimistössä, esim. polyoksietyleeniglykolit ja po-
lyetyleeniglykolit (PEG) [esim. PEG-1000 (96 %) ja PEG-
30 400 (4 %)].

Nestemäisiä farmaseuttisesti annettavia koostumuk-
sia voidaan valmistaa esimerkiksi liuottamalla, disper-
goimalla jne. aktiivista yhdistettä (noin 0,5 - noin
20 %), edellä kuvatun mukaisesti, ja mahdollisia farma-
35 seuttisia lisäaineita kantajaan, kuten esimerkiksi veteen,

suolaliuokseen, dekstroosin vesiliuokseen, glyseroliin, etanoliin ja vastaaviin liuoksen tai suspension saamiseen tällä tavalla.

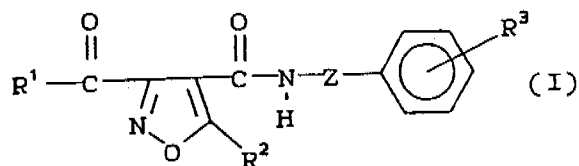
5 Haluttaessa annettava farmaseuttinen koostumus voi niinkään sisältää pieniä määriä apuaineita kuten kostutusaineita tai emulgaattoreita, pH:ta puskuroivia aineita ja muita samankaltaisia, kuten esimerkiksi natriumasetaattia, sorbitaanimonolauraattia, trietanoliamiiniioleaattia jne.

10 Jos vaikuttavia aineita on määrä antaa aerosoleina, käytetään usein puristettuja kaasuja. Sopivia kanto-kaasuja ovat typpi, hiilidioksidi, typpioksiduuli jne.

Varsinaisia menetelmiä tällaisten annostusmuotojen valmistamiseksi on alan ammattilaisten tiedossa tai ne muodostuvat heille itsestään selviksi; katso esimerkiksi käsikirja "Remington's Pharmaceutical Sciences", 16. painos, Mack Publishing Company, Easton, Pennsylvania, 1980). Annettava koostumus sisältää joka tapauksessa terapeuttisesti tehokkaan määrän aktiivista yhdistettä hoidettavan nimenomaisen tilan lievittämiseksi annettaessa aine tämän keksinnön oppien mukaisesti.

25 Yleensä kaavan (I) mukaisia yhdisteitä annetaan terapeuttisesti tehokas määrä, joka vaihtelee riippuen hoidettavasta yksilöstä ja tilasta. Tyypillisesti terapeuttisesti tehokas päiväannos on noin 0,02 - 100 mg/kg ruumiinpainoa päivässä kaavan (I) mukaista yhdistettä, esimerkiksi noin 0,4 - 30 mg/kg ruumiinpainoa päivässä, ja edullisimmin noin 3 - 30 mg/kg/päivä. Täten lääkkeen antamiseksi 70 kg:n painoiselle henkilölle annostusalue olisi 30 noin 1,4 mg - 7,0 g päivässä, edullisesti noin 28 mg - 2,1 g päivässä, edullisimmin noin 210 - 2 100 mg/kg/päivä.

Keksinnön yhden näkökohdan muodostavat yhdisteet, joiden kaava on (I):



5

jossa

R^1 on $-OR^4$ (jossa R^4 on vety, alempi alkyyli, alempi hydroksyylialkyyli, fenyyli, fenyyli-(alempi alkyyli), tai $-(CH_2)_nY$, jossa n on kokonaisluku 1 - 4 ja Y on morfolino, $-SR^5$, $-C(O)OR^5$, $-C(O)N(R^6)_2$, $-N(R^6)_2$ tai $-N^+(R^6)_3X^-$, joissa R^5 on alempi alkyyli, kukin R^6 on muista riippumatta vety tai alempi alkyyli ja X on halogeeni), tai $-SR^7$ (jossa R^7 on alempi alkyyli, fenyyli-(alempi alkyyli), tai $-(CH_2)_nW$, jossa W on $-N(R^6)_2$ tai $-N^+(R^6)_3X^-$, ja n , R^6 ja X määritellään kuten aiemmin);

tai ryhmän R^1-CO- korvaa $-CN$;

R^2 on alempi alkyyli, fenyyli tai fenyyli-(alempi alkyyli);

R^3 on halogeeni, hydroksyyli, alempi alkyyli, alempi alkoksi, bentsyylioksi, alempi halogeenialkyyli, alempi halogeenialkoksi, tai $-C(O)OR^5$, jossa R^5 määritellään kuten aiemmin; ja

Z on sidos, 2,5-tienyyli tai 2,5-furanyyli; mukaan lukien näiden yhdisteiden farmaseuttisesti hyväksyttävät suolat. Tässä yhdisteryhmässä edullisia ovat tietyt alaryhmät. Näitä alaryhmiä ja niiden suhteellisia edullisuuden asteita kuvataan alla.

Edullinen yhdistealaryhmä on alaryhmä, jossa R^1 on $-OR^4$. Tässä alaryhmässä edullisen yhdisteluokan muodostavat yhdisteet, joissa R^4 on vety, alempi alkyyli tai $-(CH_2)_nY$. Tässä luokassa edullinen yhdistealaluokka on alaluokka, jossa R^4 on vety.

Toisen edullisen yhdistealaryhmän muodostavat yhdisteet, joissa R^2 on alempi alkyyli. Tässä alaryhmässä edullinen yhdisteluokka on luokka, jossa R^2 on metyyli.

Seuraava edullinen yhdistealaryhmä on alaryhmä, jossa R^3 on asemassa 4' ja on alempi alkyyli, alempi alkoksi, alempi halogeenialkyyli tai alempi halogeenialkoksi. Tässä alaryhmässä edullisen yhdisteluokan muodostavat yhdisteet, joissa R^3 on 4'-(1,1-dimetyylietyyli), 4'-metoksi, 4'-trifluorimetyyli tai 4'-trifluorimetoksi.

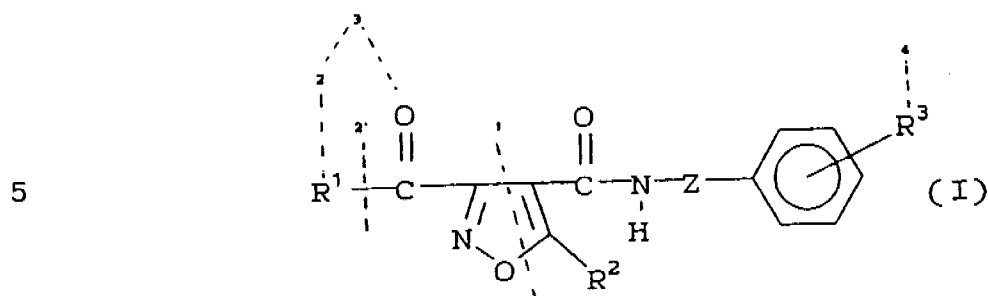
Edelleen seuraava edullinen yhdistealaryhmä on alaryhmä, jossa Z on sidos.

Edullisia keksinnön mukaisia yhdisteitä ovat ne yhdisteet, joissa ainakin yksi R^1 :stä, R^2 :sta ja R^3 :sta on edullinen edellä kuvatun mukaisesti ja Z on sidos. Edullisempia ovat ne yhdisteet, joissa useampi kuin yksi R^1 :stä, R^2 :sta ja R^3 :sta on edullinen edellä kuvatun mukaisesti ja Z on sidos. Vielä edullisempia ovat ne yhdisteet, joissa kukin R^1 , R^2 ja R^3 on edullinen edellä kuvatun mukaisesti ja Z on sidos. Tällä hetkellä edullisimpia tämän keksinnön mukaisia yhdisteitä ovat:

3-karboksi-5-metyyli-N-(4'-trifluorimetyyli)fenyyli-4-isoksatsolikarboksamidi; ja

3-karboksi-5-metyyli-N-(4'-trifluorimetoksi)fenyyli-4-isoksatsolikarboksamidi.

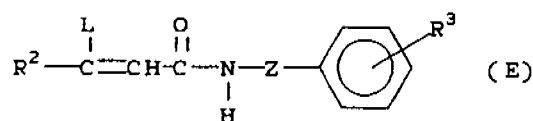
Kaavan (I) mukaisia yhdisteitä valmistetaan monilla erilaisilla menetelmillä. Käytetyt menetelmät ovat isoksatsolijohdannaisten valmistukseen soveltuvia menetelmiä. Näitä synteettisiä lähestymistapoja ilmentävät selvästi numeroidut katkoviivat (1, 2, 2', 3 ja 4) alla kaavassa (I). Katkoviivat viittaavat kaaviollisesti vastaaviin reaktiokohtiin, ja seuraavassa taulukossa on esitetty lyhyt kuvaus erilaisista menetelmistä, joita kuvataan yksityiskohtaisemmin alla. Taulukossa viimeinen sarakke ja sulkeilla merkityt kirjainsymbolit viittaavat vastaavaan vaiheeseen menetelmävaatimuksessa(/-issa).



10	Lähestymistapa	Menetelmä	Vaihe
	1.	Sykloadditio	a)
	2.	Hydrolyysi, suolan muodostus ja konversio, vapaan hapon vapauttaminen, esteröinti	b),d),e), f),g),c), j),k)
15		ja transesteröinti, alkylointi	
	2'.	Hydrolyysi, esteröinti ja transesteröinti	b),g),c)
	3.	Hydrolyysi, suolan muodostus, esteröinti (jossa R ¹ CO- korvataan ryhmällä NC-)	b),d),g)
20			
	4.	Alkylointi ja halogeeni- alkylointi, debentsylointi, suolan muodostus ja konversio, vapaan hapon vapauttaminen	k),i),d), e),f)
25			

Täten menetelmä kaavan (I) mukaisten yhdisteiden valmistamiseksi käsittää yhden tai useamman seuraavan vaiheen:

30 a) suoritetaan syaani-N-oksidi- tai formonitriili-
oksidikarboksyylisterilähteen sykloadditio yhdisteeseen,
jonka kaava on (E):



jossa

R^2 on alempi alkyyli, fenyyli tai fenyyli-(alempi alkyyli);

5 R^3 on halogeeni, hydroksyyli, alempi alkyyli, alempi alkoksi, bentsyylioksi, alempi halogeenialkyyli, alempi halogeenialkoksi, tai $-C(O)OR^5$, jossa R^5 on alempi alkyyli; ja Z on sidos, 2,5-tienyyli tai 2,5-furanyyli; ja L on poistuva ryhmä;

isoksatsolin muodostamiseksi, jonka kaava on (I);

10 b) kaavan (I) mukainen yhdiste, jossa R^1 on OR^4 (jossa R^4 on alempi alkyyli, alempi hydroksyylialkyyli, fenyyli, fenyyli-(alempi alkyyli), ja R^2 , R^3 ja Z määritellään kuten edellä, tai R^1-CO- on korvattu $-CN:$ llä) hydrolysoidaan kaavan (I) mukaisen vapaan hapon saamiseksi;

c) kaavan (I) mukainen jokin esteri muutetaan toiseksi kaavan (I) mukaiseksi esteriksi;

d) kaavan (I) mukainen yhdiste muutetaan kaavan (I) mukaisen yhdisteen suolaksi;

20 e) kaavan (I) mukaisen yhdisteen jokin suola muutetaan toiseksi kaavan (I) mukaisen yhdisteen suolaksi;

f) kaavan (I) mukainen vapaa happo, jossa R^1 on hydroksyyli tai R^3 on hydroksyyli, vapautetaan tekemällä happamaksi vastaava kaavan (I) mukaisen yhdisteen suola;

25 g) kaavan (I) mukainen yhdiste, jossa R^1 on hydroksyyli, tai R^1-CO on korvattu syaanilla, esteröidään kaavan (I) mukaisen yhdisteen esterin muodostamiseksi;

h) kaavan (I) mukainen yhdiste, jossa R^3 on hydroksyyli, alkyloidaan tai halogeenialkyloidaan vastaavaksi kaavan (I) mukaiseksi (alempi alkoksi)- tai (alempi halogeenialkoksi)-yhdisteeksi; tai

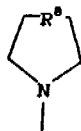
30 i) kaavan (I) mukainen yhdiste, jossa R^3 on bentsyylioksi, debentsyloidaan vastaavaksi hydroksyyliyhdisteeksi;

j) kaavan R^6X (jossa X on halogeeni ja R^6 on alempi alkyyli) mukaisella yhdisteellä tai kaavan R^6OH mukaisella yhdisteellä tai sen reaktiivisella johdannaisella alkyloidaan kaavan (I) mukainen yhdiste, jossa R^1 on OR^4 ja R^4 on $-(CH_2)_nY$, jossa n on kokonaisluku 1 - 4 ja Y on $-N(R^6)_2$, jossa kumpikin R^6 on toisesta riippumatta vety tai alempi alkyyli (tai R^1 on $-SR^7$, jossa R^7 on $-(CH_2)_nW$, jossa W on $-N(R^6)_2$, ja n ja R^6 määritellään kuten aiemmin), kvartenaarisen ammoniumsuolan muodostamiseksi, joka sisältää ryhmän $-N^+(R^6)_3X^-$; tai

k) kaavan (I) mukainen vapaa happo alkyloidaan alkyloivalla aineella, jonka kaava on $X(CH_2)_nY$, jossa X on halogeeni ja Y on $-SR^5$ tai $-C(O)OR^5$, kaavan (I) mukaisen yhdisteen muodostamiseksi, jossa Y on $-SR^5$ tai $-C(O)OR^5$.

Kaavan (Ia) mukaiset yhdisteet ovat kaavan (I) mukaisia yhdisteitä, joissa R^1 on $-OR^4$ (jossa R^4 on alempi alkyyli) ja R^2 , R^3 ja Z määritellään kuten edellä keksinnön yhteenvedo-osassa. Vaihtoehtoisesti ryhmä R^1-CO- on korvattu syaaniryhmällä.

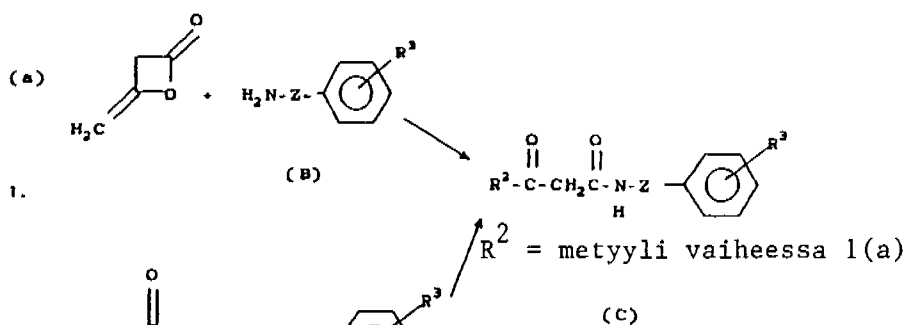
LH [yhdiste (O)] reaktiokaaviossa 1 on orgaaninen emäs, joka sisältää sopivan poistuvan ryhmän L, edullisesti sekundaarinen amiini. Vaikka sekundaarisen amiinin luonne ei ole ratkaiseva, parhaat tulokset saadaan käyttämällä syklisiä sekundaarisia amiineja. Erityisen edullisia ovat sekundaariset amiinit LH, joissa L:n kaava on:



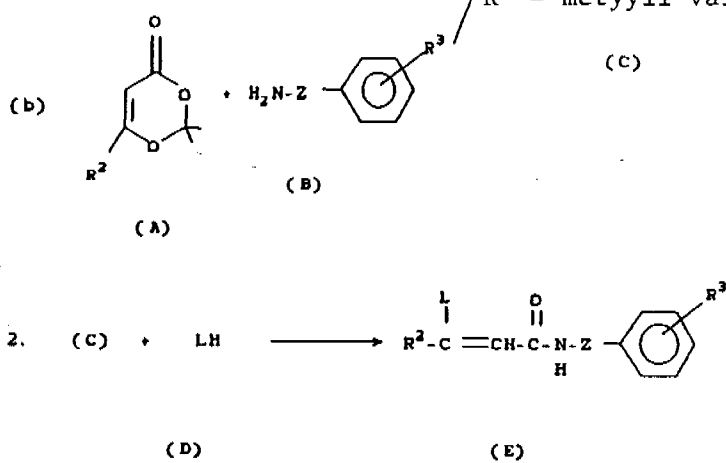
jossa R^8 on sidos, $-CH_2-$ tai $-O-$. Orgaanisina emäksinä LH voidaan käyttää myös alifaattisia sekundaarisia amiineja kuten dialkyyli- tai disykloalkyyliamiineja. R^9 on ryhmä $-COR^4$ (jossa R^4 määritellään kuten edellä) tai $-CN$. Kaavan (Ia) mukaiset yhdisteet syntetisoidaan kuten esitetään seuraavassa reaktiokaaviossa 1:

Reaktiokaavio 1

5

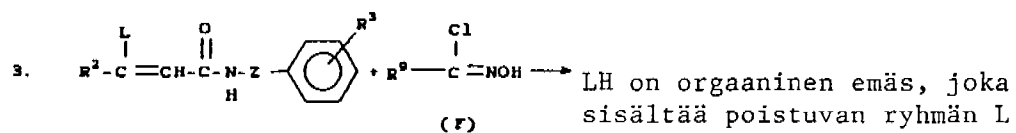


10

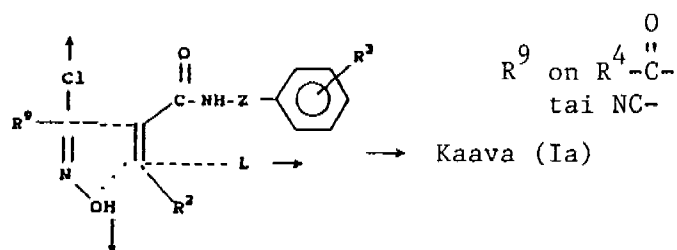


15

20



25



Kaavan (A) mukaisia dioksinoneja, joissa R^2 on metyyli, on kaupallisesti saatavana, esimerkiksi valmistajalta Aldrich Chemical Co. Kaavan (A) mukaisia dioksino-
 5 neja, joissa R^2 on alempi alkyyli, fenyyli tai fenyyli-
 (alempi alkyyli), voidaan valmistaa menetelmien mukaan, joita kuvataan julkaisuissa Chem.Pharm.Bull. 32 (1984) 102, 3848 ja Chem.Pharm.Bull. 31 (1983) 1896.

Diketeeniä on kaupallisesti saatavana, esimerkiksi valmistajalta Aldrich Chemical Co.

10 Kaavan (B) mukaisia aniliineja, joissa Z on sidos, on kaupallisesti saatavana esimerkiksi valmistajalta Aldrich Chemical Co. Kaavan (B) mukaisia aniliineja, joissa Z on 2,5-tienyyli tai 2,5-furanyyli, voidaan val-
 mistaa seuraavan reaktiokaavion 2 mukaan tai kuten mene-
 15 telmässä, jota kuvataan EP-hakemusjulkaisussa 0 259 972 (Lilly).

Kaavan (D) mukaisia syklisiä sekundaarisia amiineja, eli pyrrolidiinia, piperidiinia tai morfoliinia, on kaupallisesti saatavana esimerkiksi valmistajalta Aldrich
 20 Chemical Co. Alifaattisia sekundaarisia amiineja on niinikään kaupallisesti saatavana.

Alkyylidikloroksimidoasetaatteja tai syaaniformhydroksimiinikloridia, joiden kaava on (F), voidaan valmis-
 taa menetelmien mukaan, joita kuvataan julkaisussa J.-
 25 Org.Chem. 48:3 (1983) 366 - 372, tai alan ammattilaisten tuntemilla menetelmillä. Alkyylidikloroksimidoasetaatit ovat formonitriilioksidin alkyylikarboksyyliesterien lähtöai-
 neita. Syaaniformhydroksimiinikloridi on syaani-N-oksidin lähtöaine.

30 Yleensä ottaen kaavan (Ia) mukaisten yhdisteiden valmistukseen ryhdytään vaihtoehtoisesti ensin käsittelemällä kaavan (B) mukaista aniliinia ainakin ekvimolaarisella määrällä diketeeniä (vaihe Ia) inertissä liuottimessa, edullisesti tolueenissa, tai bentseenissä, lämpö-
 35 tiloissa 20 - 100 °C, edullisesti noin 55 °C:ssa, noin 10

minuutista 6 tuntiin ajan, edullisesti noin 4 tunnin ajan, kaavan (C) mukaisten yhdisteiden saamiseksi. Vaihtoehtoisesti kaavan (C) mukaisia yhdisteitä valmistetaan käsittelemällä kaavan (B) mukaista aniliinia ainakin ekvimolaarisella määrällä kaavan (A) mukaista dioksinonia (vaihe 1b) aproottisessa liuottimessa, esimerkiksi tolueenissa, bentseenissä tai ksyleenissä, edullisesti ksyleenissä, jolloin reaktioseoksen annetaan kiehua, kun sitä samalla palautusjäähdytetään, edullisesti lämpötiloissa 90 - 140 °C, noin 10 minuutista 6 tuntiin ajan, edullisesti suunnilleen alle tunnin ajan. Kaavan (C) mukaiset yhdisteet muutetaan sitten kaavan (E) mukaisiksi yhdisteiksi saattamalla ne reagoimaan kaavan (D) mukaisen sekundaarisen, edullisesti syklisen, amiinin kanssa inertissä liuottimessa, edullisesti bentseenissä, tolueenissa tai ksyleenissä. Sitten reaktioseosta kuumennetaan lämpötiloissa noin 30 - noin 120 °C, noin 30 minuutista noin 6 tuntiin ajan, edullisesti 1 - 2 tunnin ajan, kaavan (E) mukaisten yhdisteiden saamiseksi, jotka yhdisteet eristetään reaktioseoksesta tavanomaisilla eristystekniikoilla. Kaavan (E) mukaisia yhdisteitä käsitellään sitten formonitriilioksidin alkyylikarboksyyliesterin lähteellä, kuten kaavan (F) mukaisella alkyylikloroksimidoasetaatilla, joko tertiärisen amiinin kuten tri(alempi alkyyli)amiinien, spesifisesti trietyyliamiinin, tri-n-propyyliamiinin, triisobutyliamiinin jne. läsnä ollessa, kuten kuvataan julkaisussa J.Org.Chem., supra, tai tertiärisia amiineja kuten trietyyliamiinia käyttämättä metyleenikloridissa tai muissa inerteissä liuottimissa, eli dehydratoivien aineiden suhteen inerteissä liuottimissa, esimerkiksi eetteriliuottimissa, kuten dietyylieetterissä tai tetrahydrofuraanissa, kloroformissa, hiilitetrakloridissa, bentseenissä, tolueenissa tai näiden seoksissa noin 0 - noin 50 °C:ssa, edullisesti noin 0 - noin 10 °C:ssa, noin 1 tun- nista 6 tuntiin ajan, edullisesti noin 2 - 4 tunnin ajan,

kaavan (Ia) mukaisten yhdisteiden saamiseksi. Jos käytetään trietyyliamiinia, saadaan myös epätoivottavia sivutuotteita sekundaarisen (edullisesti syklisen) amiinin aminoidessa kaavan (Ia) mukaisia yhdisteitä. Vaihtoehtoisesti kaavan (E) mukaista yhdistettä voidaan käsitellä syaaniformhydroksimiinikloridilla emäksen läsnä ollessa syaani-N-oksidin vapauttamiseksi, jonka sitten toimiessa sykloadditioreagenssina saadaan vastaava kaavan (Ia) mukainen yhdiste, jossa R^9 on syaani. Syaaniformhydroksimiinikloridi ja olefiinijohdannainen (E) voidaan yhdistää inertissä liuottimessa kuten eetteriliuottimessa, spesifisesti dietyylieetterissä tai tetrahydrofuraanissa, lisäten samalla hitaasti emästä kuten natrium- tai kaliumkarbonaattiliuosta alhaisissa lämpötiloissa (0 - 40 °C). Reaktioajat vaihtelevat 10 minuutista 10 tuntiin. Orgaaninen faasi voidaan erottaa, kuivata ja liuotin poistaa siitä. Raakatuotetta voidaan puhdistaa tavanomaisilla erotustekniikoilla kuten kiteyttämällä tai kromatografisesti. 3-syaani-isoksatsolit voidaan kätevästi muuttaa vastaaviksi 3-karboksi-isoksatsoleiksi, niiden estereiksi tai niiden suoloiksi.

Muuttumista hapoksi voidaan avustaa emäksellä tai katalysoida hapolla. Emäsavusteisessa hydrolyysissä 3-syaani-isoksatsolia käsitellään emäksellä, minkä jälkeen reaktioseos kuumennetaan palautusjäähdytyslämpötiloihin, mahdollisesti alemman alkanolin läsnä ollessa. Hapolla katalysoitu hydrolyysi voidaan suorittaa käyttäen rikkihappoa, kloorivetyhappoa tai muuta voimakasta epäorgaanista happoa tai orgaanista happoa, kuten p-tolueenisulfonihappoa, bentseenisulfonihappoa tai metaanisulfonihappoa, ja samalla kuumentaen. 3-syaani-isoksatsoli voidaan samoin muuttaa suoraan 3-karboksiesteriksi tarkoituksenmukaisen alkoholin ja hapon läsnä ollessa tavanomaisten menetelmien mukaan.

Kaavan (Ib) mukaiset yhdisteet ovat kaavan (I) mukaisia yhdisteitä, joissa R^1 on $-OH$ ja R^2 , R^3 ja Z määritellään kuten edellä keksinnön yhteenvetojaksossa. Yleensä ottaen kaavan (Ib) mukaiset yhdisteet valmistetaan hydrolysoimalla vastaavia kaavan (Ia) tai (Ic) mukaisia estereitä alla kuvatun mukaisesti. Hydrolyysi voi olla hapolla katalysoitu tai emäsavusteinen. Erityisesti kaavan (Ia) mukaista yhdistettä käsitellään epäorgaanisella tai orgaanisella hapolla, kuten rikkihapolla, p-tolueenisulfonihapolla, kloorivetyhapolla, metaanisulfonihapolla jne., inertissä liuottimessa, edullisesti tetrahydrofuraanissa, lämpötiloissa $20 - 100\text{ }^{\circ}\text{C}$ noin $20 - 70$ tunnin ajan, edullisesti noin 40 tunnin ajan. Esterin hydrolyysissä olisi edullista käyttää veteen sekoittuvaa liuotinta kuten 1,2-dimetoksietaania, 1,4-dioksaania tai diglyme-liuottimia. Edullisesti käytetään happoylimäärää. Kaavan (Ib) mukainen yhdiste eristetään sitten reaktioseoksesta tavanomaisilla eristystekniikoilla, edullisesti jäähdyttämällä ja suodattamalla. Vaihtoehtoisesti kaavan (Ia) mukaista yhdistettä käsitellään ylimäärällä emästä, edullisesti alkalimetallihydroksidia, esimerkiksi litiumhydroksidia, natriumhydroksidia tai kaliumhydroksidia, aproottisessa liuottimessa, edullisesti metanolin vesiliuoksessa, lämpötiloissa $-40 - -10\text{ }^{\circ}\text{C}$, edullisesti $-30 - -15\text{ }^{\circ}\text{C}$:ssa. Vaihtoehtoisesti mutta vähemmän edullisesti voidaan käyttää orgaanista emästä. Hydrolyysi keskeytetään sitten lisäämällä voimakasta epäorgaanista tai orgaanista happoa, edullisesti kloorivetyhappoa, rikkihappoa, p-tolueenisulfoni- tai bentseenisulfonihappoa ja lisäämällä hitaasti vettä. Sen jälkeen saatua seosta sekoitetaan noin 30 minuutista noin 4 tuntiin ajan, edullisesti noin $1 - 2$ tunnin ajan, lämpötiloissa $0 - 10\text{ }^{\circ}\text{C}$. Kaavan (Ib) mukaiset yhdisteet eristetään sitten reaktioseoksesta tavanomaisilla eristystekniikoilla, edullisesti suodattamalla.

Kaavan (Ic) mukaiset yhdisteet ovat kaavan (I) mukaisia yhdisteitä, joissa R^1 , R^2 , R^3 ja Z määritellään kuten keksinnön yhteenvedojaksossa lukuunottamatta, että R^4 ei ole vety.

5 Kaavan (Ia) mukaiset yhdisteet ovat myös kaavan (Ic) mukaisia yhdisteitä. Tämän vuoksi kaavan (Ia) mukaisia yhdisteitä, joissa R^1 on $-OR^4$ (jossa R^4 on alempi alkyyli), voidaan valmistaa myös seuraavien menettelyjen mukaan.

10 Tiettyjä kaavan (Ic) mukaisia yhdisteitä, joissa R^1 on $-OR^4$ (jossa R^4 on alempi alkyyli, fenyyli, fenyyli-(alempi alkyyli), tai $-(CH_2)_nY$, jossa n on kokonaisluku 1 - 4 ja Y on morfolino, $-C(O)N(R^6)_2$, tai $-N(R^6)_2$, joissa kumpikin R^6 on toisesta riippumatta vety tai alempi alkyyli)
 15 tai $-SR^7$ (jossa R^7 on alempi alkyyli, fenyyli-(alempi alkyyli) tai $-(CH_2)_nW$, jossa W on $-N(R^6)_2$, ja n ja R^6 määritellään kuten edellä); R^2 on alempi alkyyli, fenyyli tai fenyyli-(alempi alkyyli); R^3 on halogeeni, hydroksyyli, alempi alkyyli, alempi alkoksi, alempi halogeenialkyyli, alempi halogeenialkoksi tai $-C(O)OR^5$, jossa R^5 on alempi alkyyli; ja Z on sidos, 2,5-tienyyli tai 2,5-furanyyli, valmistetaan esteröimällä kaavan (Ib) mukainen yhdiste tai sen reaktiivinen johdannainen yhdisteellä, jonka kaava on R^4OH tai R^7SH , tai sen reaktiivisella johdannaisella, joissa R^4 ja R^7 määritellään kuten edellä. Erityisesti liuokseen, jossa on kaavan (Ib) mukaista yhdistettä ja ainakin ekvimolaarinen määrä kaavan R^4OH mukaista alkoholia inertissä liuottimessa, metyleenikloridissa, hiilitetrakloridissa, etyyliasetaatissa, mutta edullisesti kloroformissa,
 20 lisätään ainakin ekvimolaarinen määrä tertiaarista amiinia, edullisesti pyridiiniä, ja seos jäähdytetään $0\text{ }^{\circ}\text{C}$:seen, minkä jälkeen sitä käsitellään epäorgaanisen hapon halogenidilla, edullisesti fosforioksikloridilla, lämpötiloissa $-10 - +10\text{ }^{\circ}\text{C}$, edullisesti $0\text{ }^{\circ}\text{C}$:ssa, 30 minuutista
 35 ta 2 tuntiin ajan, edullisesti 1 tunnin ajan. Sen jälkeen

reaktioseos kaadetaan kylmään liuokseen, joka koostuu ap-
 roottisesta liuottimesta, kuten kloroformista, hiilitet-
 rakloridista, mutta edullisesti metyleenikloridista, ja
 ylimäärästä epäorgaanista happoa, edullisesti kloorivety-
 5 happoa, kaavan (Ic) mukaisten yhdisteiden saamiseksi, jot-
 ka eristetään reaktioseoksesta tavanomaisilla eristystek-
 niikoilla, edullisesti kromatografisesti. Kaavan (Ic) mu-
 kaisia yhdisteitä, joissa R^1 on $-OR^4$, jossa R^4 on alempi
 alkyyli, voidaan valmistaa myös muilla tavanomaisilla es-
 10 teröintimenettelyillä, jotka soveltuivat vastaavalle kaa-
 van (Ib) mukaiselle yhdisteelle.

Tiettyjä kaavan (Ic) mukaisia yhdisteitä, joissa R^1
 on $-OR^4$ (jossa R^4 on hydroksialkyyli tai alempi alkyyli),
 valmistetaan saattamalla kaavan (Ia) mukaisia yhdisteitä
 15 reagoimaan yhdisteiden R^4OH kanssa, joissa R^4 on hydroksi-
 alkyyli tai alempi alkyyli, transesteröintireaktiossa.
 Erityisesti seosta, jossa on kaavan (Ia) mukaista yhdis-
 tettä ja ainakin ekvimolaarinen määrä kaavan R^4OH mukaista
 yhdistettä ja johon lisätään pieni määrä sulfonihappoa,
 20 edullisesti p-tolueenisulfonihappoa, bentseenisulfoni- tai
 metaanisulfonihappoa, tai epäorgaanista happoa, sekoite-
 taan palautusjäähdytyslämpötiloja alhaisemmissa lämpöti-
 loissa 16 - 72 tunnin ajan. Kaavan (Ic) mukaiset yhdisteet
 eristetään sitten reaktioseoksesta tavanomaisilla eristys-
 25 tekniikoilla.

Tietyt kaavan (Ic) mukaiset yhdisteet, joissa R^1 on
 $-OR^4$ (jossa R^4 on $-(CH_2)_nY$, jossa n on kokonaisluku 1 - 4 ja
 Y on $-SR^5$ tai $-C(O)OR^5$, jossa R^5 on alempi alkyyli), valmis-
 tetaan saattamalla kaavan (Ib) mukaisia yhdisteitä reagoi-
 30 maan kaavan XR^4 mukaisen alkyloivan aineen kanssa, jolloin
 X on halogeeni ja R^4 määritellään kuten edellä, esimerkiksi
 etyylibromiasetaatin tai kloorimetyylimetyylisulfidin
 kanssa, epäorgaanisen tai orgaanisen emäksen, esimerkiksi
 kaliumkarbonaatin, natriumkarbonaatin, natriumhydroksidin,
 35 tetra-alkyyliammoniumhydroksidien, edullisesti tetrametyy-

liammoniumhydroksidin, läsnä ollessa polaarisisä aprottisissa liuottimissa, kuten N-metyylipyrrolidonissa, DMSO:ssa, dimetyyliasetamidissa, edullisesti dimetyyli-formamidissa, huoneenlämpötilassa kaavan (Ic) mukaisten yhdisteiden saamiseksi.

Tiettyjä kaavan (Ic) mukaisia yhdisteitä, joissa R^1 on $-OR^4$ (jossa R^4 on $-(CH_2)_nY$, jossa n on kokonaisluku 1 - 4 ja Y on $-N^+(R^6)_3X^-$, jossa kukin R^6 on muista riippumatta vety tai alempi alkyylä ja X on halogeenä) tai $-SR^7$ (jossa R^7 on $-(CH_2)_nW$, jossa W on $-N^+(R^6)_3X^-$ ja n , X ja R^6 määritellään kuten edellä), ja jotka ovat koliiniestereitä, voidaan valmistaa menetelmillä, jotka ovat analogisia menetelmiin nähden, jotka julkistetaan EP-hakemusjulkaisussa nro 0 289 262 (Syntex). Erityisesti kaavan (Ic) mukaisia yhdisteitä, joissa R^1 on $-OR^4$ (jossa R^4 on $-(CH_2)_nY$, jossa n on kokonaisluku 1 - 4 ja Y on $-N(R^6)_2$, jossa kumpikin R^6 on toisesta riippumatta vety tai alempi alkyylä) tai R^1 on $-SR^7$ (jossa R^7 on $-(CH_2)_nW$, jossa W on $-N(R^6)_2$ ja n ja R^6 määritellään kuten edellä), käsitellään kaavan R^6X mukaisella alkyloivalla aineella, jossa X ja R^6 määritellään kuten edellä, inertissä liuottimissa. Edullisia ovat sellaiset inertit liuottimet, joissa koliiniesterihalogenidi saostuu ja eristys suodattamalla helpottuu. Tarkoituksenmukaisen koliiniesterihalogenidin saamiseksi käytetään eetteriliuottimia, tetrahydrofuraania, 1,2-dimetoksietaania tai etyyliasetaatia, edullisesti dietyylieetteriä.

Kaavan (B) mukaisia yhdisteitä, joissa Z on 2,5-tienyyli tai 2,5-furanyyli ja R^3 määritellään kuten edellä keksinnön yhteenvedo-osassa, syntetisoidaan kuten esitetään seuraavassa reaktiokaaviossa 2:

10



20

25

30

35

0 °C:ssa, noin 1 - 3 tunnin ajan, edullisesti noin 2 tunnin ajan, kaavan (J) mukaisten yhdisteiden muodostamiseksi, jotka eristetään reaktioseoksesta tavanomaisia eristystekniikoita käyttäen, edullisesti käyttäen ensin kromatografisia tekniikoita ja sitten uudelleenkiteyttämällä. Kaavan (J) mukaiset yhdisteet liuotetaan sen jälkeen inerttiin liuottimeen, edullisesti tolueeniin, ja saatua liuosta keitetään palautusjäähdyttämällä noin 30 minuutista 2 tuntiin ajan, edullisesti noin 1 tunnin ajan. Liuotin poistamalla saadaan kaavan (K) mukaisia yhdisteitä. Kaavan (K) mukaiset yhdisteet liuotetaan sitten aproottiseen liuottimeen, edullisesti metyleenikloridiin, minkä jälkeen liuosta käsitellään ainakin ekvimolaarisella määrällä trihalogeenialkaanihappoa, edullisesti trifluorietikkahappoa. Reaktioseosta sekoitetaan sitten 30 minuutista 2 tuntiin ajan, edullisesti 1 - 1,5 tunnin ajan, huoneenlämpötilassa, minkä jälkeen sitä keitetään palautusjäähdyttämällä 30 minuutista 2 tuntiin ajan, edullisesti 2 tunnin ajan, kaavan (L) mukaisten yhdisteiden saamiseksi. Kaavan (L) mukaiset yhdisteet hydrolysoidaan sitten emäksisissä olosuhteissa kaavan (B) mukaisten yhdisteiden saamiseksi.

Kaavan (I) mukaiset yhdisteet, joissa R^3 on alempi alkoksi tai alempi halogeenialkoksi, voidaan valmistaa myös alkyloimalla vastaavia hydroksyyliyhdisteitä tai näiden hydroksyyliyhdisteiden reaktiivisia johdannaisia. Alkyloivana aineena käytetään kaavan R^3X mukaista yhdistettä, jossa R^3 on alempi alkyyli tai alempi halogeenialkyyli ja X on hydroksyyli, halogeeni, edullisesti bromi tai jodi, tosyylioksi, mesyylioksi tai CH_3OSO_3 . Alkylointi suoritetaan polaarisisä liuottimessa lämpötiloissa 0 - 60 °C, edullisesti lämpötilassa huoneenlämpötilasta 50 °C:seen. Polaarisisä liuottimina voidaan käyttää dime-tyyliformamidia, dimetyyliasetamidia, N-metyylipyrrolidonia. Reaktio suoritetaan epäorgaanisen tai orgaanisen

emäksen, kuten kalium- tai litiumkarbonaatin, natrium-, litium- tai kaliumhydroksidin, trietyyliamiinin tai jonkin tetraalkyyliammoniumhydrokseista, läsnä ollessa. Muihin emäksisiin olosuhteisiin lukeutuu natriumamidin ammonia-

5 kissa käyttö. Edullisesti alkyloivaa ainetta käytetään lievä stoikiometrinen ylimäärä. Alkyloivia aineita ovat metyylijodidi, trifluorimetyylibromidi, trifluorimetyylijodidi, n-propyylibromidi, n-butylibromidi, dimetyylisulfaatti. Metylointi voidaan suorittaa myös käyttäen diat-

10 sometaania eetteriliuottimissa, halogenoiduissa alkaaneissa, alemmissa alkanoleissa. Edelleen voidaan käyttää alkylointia happamissa olosuhteissa alemmilla alkanoleilla metaanisulfo-, bentseenisulfo- tai tolueenisulfo-

15 nihapon tai kytkemisaineiden kuten karbodiimidien, erityisesti disyklokarboheksyyliidi-imidin, läsnä ollessa.

Kaavan (I) mukaiset yhdisteet, joissa R^3 on hydroksyyli, voidaan valmistaa pilkkomalla vastaavia eettereitä, edullisesti booritrikloridilla, booritribromidilla, booritrijodidilla, litiumjodidilla kollidiinin ohella,

20 jolloin kuitenkin vielä edullisemmin käytetään pelkistävää pilkkomista, esimerkiksi vastaavien bentsyyli-eetterien hydrogenolyysiä palladiumia käyttäen. [Katso W.H. Hartung et al., Organic Reactions 7 (1953) 263, ja R.E. Bowman, J.Chem.Soc. 1950 325].

25 Yhteenvetona edullisimman menetelmän kaavan (I) mukaisten yhdisteiden valmistamiseksi mukaan:

(1) kaavan (E) mukainen yhdiste saatetaan reagoimaan kaavan (F) mukaisen yhdisteen kanssa inertissä liuottimessa, mahdollisesti trietyyliamiinin läsnä ollessa,

30 kaavan (Ia) mukaisen yhdisteen saamiseksi; tai

(2) kaavan (Ia) mukainen yhdiste hydrolysoidaan kaavan (Ib) mukaisen yhdisteen saamiseksi; tai

(3) kaavan (Ib) mukainen yhdiste esteröidään kaavan R^4OH mukaisella alkoholilla tai kaavan R^7SH mukaisella

35 tiolilla (jolloin R^4 ja R^7 määritellään samoin kuin edellä

keksinnön yhteenveto-osassa lukuunottamatta, että R^4 ei ole vety tai hydroksialkyyli, Y ei ole $-SR^5$, $-C(O)OR^5$ tai $-N^+(R^6)_3X^-$, ja W ei ole $-N^+(R^6)_3X^-$ kaavan (Ic) mukaisen yhdisteen saamiseksi; tai

5 (4) kaavan (Ia) mukainen yhdiste saatetaan reagoimaan kaavan R^4OH mukaisen alkoholin kanssa, jossa R^4 on hydroksialkyyli tai alempi alkyyli, happokatalysaattorin läsnä ollessa kaavan (Ic) mukaisen yhdisteen saamiseksi, jossa R^4 on hydroksialkyyli tai alempi alkyyli; tai

10 (5) kaavan (Ib) mukainen yhdiste saatetaan reagoimaan kaavan $X(CH_2)_nY$ mukaisen alkyloivan aineen kanssa, jossa X on halogeeni ja Y on $-SR^5$ tai $-C(O)OR^5$, kaavan (Ic) mukaisen yhdisteen saamiseksi, jossa Y on $-SR^5$ tai $-C(O)OR^5$; tai

15 (6) kaavan (Ic) mukainen yhdiste, jossa Y tai W on $-N(R^6)_2$, saatetaan reagoimaan kaavan R^6X mukaisen alkyloivan aineen kanssa, jossa R^6 on alempi alkyyli ja X on halogeeni, kaavan (Ic) mukaisen yhdisteen saamiseksi, jossa Y tai W on $-N^+(R^6)_3X^-$.

20 Lisäksi kaikki vapaan hapon muodossa esiintyvät kaavan (I) mukaiset yhdisteet voidaan muuttaa farmaseut-
tisesti hyväksyttäviksi suoloikseen käsittelemällä niitä tarkoituksenmukaisella epäorgaanisella tai orgaanisella emäksellä, ja kaavan (I) mukaisten yhdisteiden suolat
25 voidaan muuttaa vastaavaksi kaavan (I) mukaiseksi vapaaksi hapoksi, tai toiseksi suolaksi.

Seuraavat valmistukset ja esimerkit esitetään, jotta alan ammattilaiset kykenisivät selvemmin ymmärtämään esillä olevan keksinnön ja käyttämään sitä. Valmistuksien ja esimerkkien ei tule tulkita rajoittavan keksinnön kattamaa alaa, vaan ainoastaan havainnollistavan sitä ja antavan siitä esimerkkejä.

30

Valmistus 1

(Kaavan (C) mukaisten yhdisteiden valmistus, joissa Z on sidos; vaihe 1a reaktiokaaviossa 1)

5 A. Diketeeniä (24,7 ml, 0,324 mol) lisättiin ti-
poittain liuokseen, jossa oli trifluorimetyyli-
aniliinia (25,5 g, 0,158 mol) tolueenissa (250 ml) 45 °C:ssa. Reak-
tioseosta sekoitettiin 55 °C:ssa 4 tunnin ajan, minkä
jälkeen se jäähdytettiin huoneenlämpötilaan. Saostuneet
kiteet suodatettiin eroon, pestiin kylmällä tolueenilla ja
10 kuivatettiin, jolloin saatiin 35,31 g (91,1 %) 3-okso-N-
(4'-trifluorimetyylifenyyli)butanamidia; sp. 144 - 145 °C.

B. Vastaavalla tavalla mutta korvaten trifluorime-
tyyli-*aniliini* muilla tarkoituksenmukaisesti substituoi-
duilla *aniliineilla* valmistettiin seuraavat yhdisteet:

15 3-okso-N-(4'-trifluorimetoksifenyyli)butanamidi;
sp. 113 - 114 °C;

3-okso-N-(4'-metoksifenyyli)butanamidi;
3-okso-N-(4'-kloorifenyyli)butanamidi;
3-okso-N-(2'-hydroksifenyyli)butanamidi;
20 3-okso-N-(4'-n-butyylifenyyli)butanamidi; ja
3-okso-N-(4'-etoksikarbonyylifenyyli)butanamidi.

C. Vastaavalla tavalla valmistetaan seuraavat yh-
disteet:

3-okso-N-(4'-etoksifenyyli)butanamidi;
25 3-okso-N-(4'-difluorimetyylifenyyli)butanamidi;
3-okso-N-(4'-etyylifenyyli)butanamidi;
3-okso-N-(4'-bromifenyyli)butanamidi;
3-okso-N-(3',5'-dikloorifenyyli)butanamidi;
3-okso-N-(3'-trifluorimetoksifenyyli)butanamidi;
30 3-okso-N-(3'-trifluorimetyylifenyyli)butanamidi;
3-okso-N-(3'-kloorifenyyli)butanamidi;
3-okso-N-(4'-difluorimetoksifenyyli)butanamidi;
3-okso-N-(4'-(1,1-dimetyylietyyli)fenyyli)butan-
amidi;

35 3-okso-N-(4'-etyylifenyyli)butanamidi; ja
3-okso-N-(4'-bromifenyyli)butanamidi.

Valmistus 2

(Kaavan (C) mukaisten yhdisteiden valmistus, joissa Z on sidos; vaihe 1b reaktiokaaviossa 1)

5 A. Trifluorimetyylianiinia (25 g) lisättiin liuokseen, jossa oli 2,2,6-trimetyyli-2H,4H-1,3-dioksin-4-onia (44 ml) ksyleenissä (90 ml). Reaktioseos kuumentettiin öljyhauteessa 140 °C:een ja sen annettiin kiehua sitä samalla palautusjäähdyttäen 35 minuutin ajan, minkä jälkeen muodostunut asetoni poistettiin tislamalla. Sit-
10 ten reaktioseokseen lisättiin etyyliasetaattia (10 ml), minkä jälkeen reaktioseoksen annettiin jäähtyä huoneenlämpötilaan. Sen jälkeen tuote otettiin suodattamalla talteen ja sillä suoritettiin kromatografia-ajo silikageelissä (400 g, eluointi metanoli/metyleenikloridiseoksilla).
15 Puhdistettu tuote etyyliasetaatista uudelleenkittämällä saatiin 4,288 g 3-okso-N-(4'-trifluorimetyylifenyyli)butanamidia; sp. 144 - 145 °C.

B. Vastaavalla tavalla mutta korvaten 2,2,6-trimetyyli-2H,4H-1,3-dioksin-4-oni 2,2-dimetyyli-6-fenyyli-
20 2H,4H-1,3-dioksin-4-onilla valmistettiin seuraava yhdiste:

3-okso-3-fenyyli-N-(4'-trifluorimetyyli)fenyylipropanamidi.

C. Vastaavalla tavalla valmistetaan seuraavat yhdisteet:
25

3-okso-4-fenyyli-N-(4'-trifluorimetyyli)fenyylibutanamidi;

3-okso-N-(4'-trifluorimetyylifenyyli)pentanamidi;

30 3-okso-5-fenyyli-N-(4'-trifluorimetyyli)fenyyli-pentanamidi.

Valmistus 3

(Kaavan (E) mukaisten yhdisteiden valmistus)

A. Seosta, jossa oli 3-okso-N-(4'-trifluorimetyylifenyyli)butanamidia (27,06 g, 0,11 mol), joka valmistettiin kuten edellä valmistuksessa 1, ja pyrrolidiinia
35

(11 ml, 0,132 mol) 250 ml:ssa bentseeniä, keitettiin pautausjäähdyttään 1 tunnin ajan käyttäen Dean-Stark-kerääjää veden erottamiseksi. Seoksen jäähdyttyä huoneenlämpötilaan muodostunut sakka otettiin talteen suodattamalla ja pestiin kylmällä bentseenillä, jolloin saatiin 29,32 g N-(4'-trifluorimetyyli)fenyyli-3-pyrrolidyyli-2-butenamidia (74 %); sp. 198 - 200 °C.

B. Vastaavalla tavalla mutta korvaten N-(4'-trifluorimetyyli)fenyyli-3-oksobutanamidi tarkoituksenmukaisesti substituoidulla 3-oksobutanamidilla valmistettiin seuraavat yhdisteet:

N-(4'-trifluorimetoksi)fenyyli-3-pyrrolidyyli-2-butenamidi; sp. 130 - 131 °C;

N-(4'-metoksi)fenyyli-3-pyrrolidyyli-2-butenamidi;

N-(4'-kloori)fenyyli-3-pyrrolidyyli-2-butenamidi;

N-(4'-etoksikarbonyyli)fenyyli-3-pyrrolidyyli-2-butenamidi;

N-(2'-hydroksi)fenyyli-3-pyrrolidyyli-2-butenamidi; ja

N-(4'-n-butyli)fenyyli-3-pyrrolidyyli-2-butenamidi.

C. Vastaavalla tavalla mutta korvaten pyrrolidiini muilla kaavan (D) mukaisilla syklisillä sekundaarisilla amiineilla valmistetaan seuraavat yhdisteet:

N-(4'-trifluorimetyyli)fenyyli-3-morfolino-2-butenamidi; ja

N-(4'-trifluorimetyyli)fenyyli-3-piperidyyli-2-butenamidi.

Valmistus 4

(Kaavan (J) mukaisten yhdisteiden valmistus)

A. Liuokseen, jossa oli 2-karboksi-5-(4'-(1,1-dimetyylietyyli)fenyyli)tiofeenia (11,42 g, 0,0439 mol), joka valmistettiin menetelmän mukaan, jota kuvataan EP-hakemusjulkaisussa 0 259 972, etyyliasetaatissa (125 ml), lisättiin kolme pisaraa dimetyyliformamidia ja liuosta

sekoitettiin sitten huoneenlämpötilassa. Tähän reaktio-
seokseen lisättiin 1,2 ekvivalenttia oksalyylikloridia
(20 ml) 15 minuutin aikana. Sitten reaktioseosta sekoitettiin huoneenlämpötilassa 1 - 1,5 tunnin ajan, minkä
5 jälkeen etyyliasetaatti alipaineessa poistamalla saatiin
keltaista kiinteää ainetta, kaavan (H) mukaista yhdistettä. Saatu keltainen kiinteä aine liuotettiin metyleenikloridiin (70 ml) ja saatu liuos jäädytettiin. Tähän liuokseen lisättiin tetrabutyyliammoniumbromidia (200 mg)
10 ja sitten natriumatsidin vesiliuosta (4,0 g 15 ml:ssa vettä). Reaktioseosta sekoitettiin 0 °C:ssa 2 tunnin ajan, minkä jälkeen se pestiin kahdesti vedellä (150 ml) ja kuivatettiin sitten magnesiumsulfaatilla. Sen jälkeen tuotetta puhdistettiin kromatografisesti silikageelissä (400 g,
15 eluointi etyyliasetaatti/heksaanilla (20:80)), minkä jälkeen tuote t-butyylimetyylieetteristä ja heksaanista uudelleenkiteyttämällä saatiin 3,64 g 2-atsidokarbonyyli-5-(4'-(1,1-dimetyylietyyli)fenyyli)tiofeenia; sp. 162 - 164,5 °C.

20 B. Vastaavalla tavalla mutta korvaten 2-karboksi-5-(4'-(1,1-dimetyylietyyli)fenyyli)tiofeeni muilla tarkoituksenmukaisesti substituoiduilla hapoilla valmistetaan seuraavat yhdisteet:

25 2-atsidokarbonyyli-5-(4'-trifluorimetyyli)fenyyli-tiofeeni;

2-atsidokarbonyyli-5-(4'-trifluorimetoksi)fenyyli-tiofeeni;

2-atsidokarbonyyli-5-(4'-metoksifenyyli)tiofeeni;

30 2-atsidokarbonyyli-5-(3',5'-dikloorifenyyli)tiofeeni;

2-atsidokarbonyyli-5-(4'-kloorifenyyli)tiofeeni;

2-atsidokarbonyyli-5-(4'-metyylifenyyli)tiofeeni;

2-atsidokarbonyyli-5-(3',5'-dimetyylifenyyli)tiofeeni;

2-atsidokarbonyyli-5-(4'-difluorimetyyli)fenyyli-
tiofeeni;

2-atsidokarbonyyli-5-(4'-difluorimetoksi)fenyyli-
tiofeeni;

5 2-atsidokarbonyyli-5-(3'-metoksifenyyli)tiofeeni;

2-atsidokarbonyyli-5-(2'-hydroksifenyyli)tiofeeni;

2-atsidokarbonyyli-5-(3'-kloorifenyyli)tiofeeni;

2-atsidokarbonyyli-5-(5'-metyylifenyyli)tiofeeni;

10 2-atsidokarbonyyli-5-(3'-kloori-5'-metyyli)fenyy-
litiofeeni; ja

2-atsidokarbonyyli-5-(4'-etoksikarbonyyli)fenyyli-
tiofeeni.

C. Vastaavalla tavalla mutta korvaten 2-karboksi-
5-(4'-(1,1-dimetyylietyyli)fenyyli)tiofeeni 2-karboksi-5-
15 (4'-(1,1-dimetyylietyyli)fenyyli)furaanilla valmistetaan
seuraava yhdiste:

2-atsidokarbonyyli-5-(4'-(1,1-dimetyylietyyli)fe-
nyyli)furaani.

D. Vastaavalla tavalla mutta korvaten 2-karboksi-
20 5-(4'-(1,1-dimetyylietyyli)fenyyli)furaani muilla tarkoi-
tuksenmukaisesti substituoiduilla furaaneilla valmiste-
taan seuraavat yhdisteet:

2-atsidokarbonyyli-5-(4'-trifluorimetyylifenyyli)-
furaani;

25 2-atsidokarbonyyli-5-(4'-trifluorimetoksifenyyli)-
furaani;

2-atsidokarbonyyli-5-(4'-metoksifenyyli)furaani;

2-atsidokarbonyyli-5-(3',5'-dikloorifenyyli)furaa-
ni;

30 2-atsidokarbonyyli-5-(4'-kloorifenyyli)furaani; ja
2-atsidokarbonyyli-5-(4'-metyylifenyyli)furaani.

Valmistus 5

(Kaavan (B) mukaisten yhdisteiden valmistus, joissa Z on 2,5-tienyyli tai 2,5-furanyyli)

5 A. Liuosta, jossa oli 3,5 g 2-atsidokarbonyyli-5-(4'-(1,1-dimetyylietyyli)fenyyli)tiofeenia, joka valmistettiin kuten valmistuksessa 4, tolueenissa (100 ml), keitettiin palautusjäähdyttään 1 tunnin ajan. Sen jälkeen tolueeni haihdutettiin pois alipaineessa, jolloin saatiin kaavan (K) mukainen yhdiste, isosyanaatti. Tämä isosyanaatti liuotettiin metyleenikloridiin (50 ml) ja liuokseen lisättiin trifluorietikkahappoa (3,0 ml). Reaktio-
10 seosta sekoitettiin 1,5 tunnin ajan huoneenlämpötilassa, minkä jälkeen sitä keitettiin palautusjäähdyttään 2 tunnin ajan, jolloin saatiin trifluoriasetamidi, joka on
15 kaavan (L) mukainen yhdiste. Liuotin poistettiin alipaineessa haihduttamalla, minkä jälkeen saatu jäännös hydrolysoitiin keittämällä palautusjäähdyttään 3 tunnin ajan seoksen kanssa, jossa oli kaliumkarbonaattia (3,0 g), vettä (60 ml) ja metanolia (15 ml). Reaktioseos jäähdytettiin, minkä jälkeen sitä uutettiin metyleenikloridilla. Saadut, keskenään yhdistetyt uutteen kuiviin haihduttamalla saatiin N-[5-(4'-(1,1-dimetyylietyyli)fenyyli)-
20 tien-2-yyli]amiinia.

B. Vastaavalla tavalla mutta korvaten 2-atsidokarbonyyli-5-(4'-(1,1-dimetyylietyyli)fenyyli)tiofeeni muilla tarkoituksenmukaisesti substituoiduilla asyyliatsideilla valmistetaan seuraavat yhdisteet:

N-[5-(4'-trifluorimetyyli)fenyyli)tien-2-yyli]amiini;

30 N-[5-(4'-trifluorimetoksifenyyli)tien-2-yyli]amiini;

N-[5-(4'-metoksifenyyli)tien-2-yyli]amiini;

N-[5-(3',5'-dikloorifenyyli)tien-2-yyli]amiini;

N-[5-(4'-kloorifenyyli)tien-2-yyli]amiini;

35 N-[5-(4'-metyylifenyyli)tien-2-yyli]amiini;

N-[5-(3',5'-dimetyylifenyyli)tien-2-yyli]amiini;
 N-[5-(4'-difluorimetyylifenyyli)tien-2-yyli]amiini;

5 N-[5-(4'-difluorimetoksifenyyli)tien-2-yyli]amiini;

N-[5-(3'-metoksifenyyli)tien-2-yyli]amiini;
 N-[5-(2'-hydroksifenyyli)tien-2-yyli]amiini;
 N-[5-(3'-kloorifenyyli)tien-2-yyli]amiini;
 N-[5-(5'-metyylifenyyli)tien-2-yyli]amiini;

10 N-[5-(3'-kloori-5'-metyylifenyyli)tien-2-yyli]amiini;

N-[5-(4'-etoksikarbonyylifenyyli)tien-2-yyli]amiini;

15 N-[5-(4'-(1,1-dimetyylietyyli)fenyyli)furanyl-2-yyli]amiini;

N-[5-(4'-trifluorimetyylifenyyli)furanyl-2-yyli]amiini;

N-[5-(4'-trifluorimetoksifenyyli)furanyl-2-yyli]amiini;

20 N-[5-(4'-metoksifenyyli)furanyl-2-yyli]amiini;
 N-[5-(3',5'-dikloorifenyyli)furanyl-2-yyli]amiini;
 N-[5-(4'-kloorifenyyli)furanyl-2-yyli]amiini; ja
 N-[5-(4'-metyylifenyyli)furanyl-2-yyli]amiini.

Valmistus 6

25 (Kaavan (E) mukaisten yhdisteiden valmistus, joissa Z on 2,5-tienyyli tai 2,5-furanyyli)

A. N-[5-(4'-(1,1-dimetyylietyyli)fenyyli)tien-2-yyli]amiinia, joka valmistettiin kuten valmistuksessa 5, liuotettiin tetrahydrofuraaniin (50 ml). Sitten liuosta käsiteltiin diketeenillä (3,0 ml) 50 °C:ssa 90 minuutin ajan. Liuotin pois haihduttamalla ja suorittamalla jäännöksellä kromatografia-ajo silikageelissä (100 g, eluointi etyyliasetaatti/heksaaniseoksilla) saatiin asetoasetamidi, joka on kaavan (C) mukainen yhdiste. Sitten asetoasetamidi (1,14 g) liuotettiin bentseeniin (30 ml).

Liuokseen lisättiin pyrrolidiinia (0,90 ml), minkä jälkeen sitä keitettiin palautusjäähdyttään 2 tunnin ajan Dean-Stark-kerääjää käyttäen. Sitten reaktioseos jäähdytettiin huoneenlämpötilaan ja tuote eristettiin suodattamalla, jolloin saatiin 1,130 g N-[5-(4'-(1,1-dimetyylietyyli)fenyyli)tien-2-yyli]-3-pyrrolidyyli-2-butenamidia; sp. 205 - 207 °C.

B. Vastaavalla tavalla mutta korvaten N-[5-(4'-(1,1-dimetyylietyyli)fenyyli)tien-2-yyli]amiini muilla tarkoituksenmukaisesti substituoiduilla amiineilla valmistetaan seuraavat yhdisteet:

N-[5-(4'-trifluorimetyyli)fenyyli)tien-2-yyli]-3-pyrrolidyyli-2-butenamidi;

N-[5-(4'-trifluorimetoksifenyyli)tien-2-yyli]-3-pyrrolidyyli-2-butenamidi;

N-[5-(4'-metoksifenyyli)tien-2-yyli]-3-pyrrolidyyli-2-butenamidi;

N-[5-(3',5'-dikloorifenyyli)tien-2-yyli]-3-pyrrolidyyli-2-butenamidi;

N-[5-(4'-kloorifenyyli)tien-2-yyli]-3-pyrrolidyyli-2-butenamidi;

N-[5-(4'-metyyli)fenyyli)tien-2-yyli]-3-pyrrolidyyli-2-butenamidi;

N-[5-(3',5'-dimetyyli)fenyyli)tien-2-yyli]-3-pyrrolidyyli-2-butenamidi;

N-[5-(4'-difluorimetyyli)fenyyli)tien-2-yyli]-3-pyrrolidyyli-2-butenamidi;

N-[5-(4'-difluorimetoksifenyyli)tien-2-yyli]-3-pyrrolidyyli-2-butenamidi;

N-[5-(3'-metoksifenyyli)tien-2-yyli]-3-pyrrolidyyli-2-butenamidi;

N-[5-(2'-hydroksifenyyli)tien-2-yyli]-3-pyrrolidyyli-2-butenamidi;

N-[5-(3'-kloorifenyyli)tien-2-yyli]-3-pyrrolidyyli-2-butenamidi;

N-[5-(5'-metyylifenylyyli)tien-2-yyli]-3-pyrrolidyyli-2-butenamidi;

N-[5-(3'-kloori-5'-metyylifenylyyli)tien-2-yyli]-3-pyrrolidyyli-2-butenamidi;

5 N-[5-(4'-etoksikarbonyylifenylyyli)tien-2-yyli]-3-pyrrolidyyli-2-butenamidi;

N-[5-(4'-(1,1-dimetyylietyyli)fenyyli)furanyl-2-yyli]-3-pyrrolidyyli-2-butenamidi;

10 N-[5-(4'-trifluorimetyylifenylyyli)furanyl-2-yyli]-3-pyrrolidyyli-2-butenamidi;

N-[5-(4'-trifluorimetoksifenyyli)furanyl-2-yyli]-3-pyrrolidyyli-2-butenamidi;

N-[5-(4'-metoksifenyyli)furanyl-2-yyli]-3-pyrrolidyyli-2-butenamidi;

15 N-[5-(3',5'-dikloorifenyyli)furanyl-2-yyli]-3-pyrrolidyyli-2-butenamidi;

N-[5-(4'-kloorifenyyli)furanyl-2-yyli]-3-pyrrolidyyli-2-butenamidi; ja

20 N-[5-(4'-metyylifenylyyli)furanyl-2-yyli]-3-pyrrolidyyli-2-butenamidi.

Esimerkki 1

(Kaavan (Ia) mukaisten yhdisteiden valmistus, joissa Z on sidos)

25 A. Lietettä, jossa oli N-(4'-trifluorimetyyli)fenyyli-3-pyrrolidyyli-2-butenamidia (11,64 g, 0,039 mol), joka valmistettiin kuten valmistuksessa 3 edellä, metyleenikloridissa (100 ml), jäähdytettiin jäähauteessa ja siihen lisättiin etylikloroksimidoasetattia (7,55 g, 0,05 mol) yhtenä eränä. Reaktioseosta sekoitettiin 0 °C:ssa
30 3 tunnin ajan, minkä jälkeen se kaadettiin veteen. Vesifaasi erotettiin ja sitä uutettiin metyleenikloridilla (200 ml), minkä jälkeen orgaaniset faasit erotettiin, yhdistettiin ja pestiin 5-%:isella kloorivetyhappoliuoksella ja natriumbikarbonaatin kyllästetyllä vesiliuoksella sekä
35 kuivattiin magnesiumsulfaatilla. Liuotin pois haihdutta-

malla ja jäännös etanolista uudelleenkiteyttämällä saatiin 10,91 g (78 %:n saanto) 3-etoksikarbonyyli-5-metyyli-N-(4'-trifluorimetyyli)fenyyli-4-isoksatsolikarboksamidia; sp. 91 - 92 °C.

- 5 B. Vastaavalla tavalla mutta korvaten N-(4'-trifluorimetyyli)fenyyli-3-pyrrolidyyli-2-butenamidi tarkoituksenmukaisesti substituoidulla butenamidilla valmistettiin seuraavat yhdisteet:

3-etoksikarbonyyli-5-metyyli-N-(4'-(trifluorimetoksi)fenyyli-4-isoksatsolikarboksamidi; sp. 62 - 64 °C;

3-etoksikarbonyyli-5-metyyli-N-(4'-metoksi)fenyyli-4-isoksatsolikarboksamidi; sp. 92 - 93 °C;

3-etoksikarbonyyli-5-metyyli-N-(4'-kloori)fenyyli-4-isoksatsolikarboksamidi; sp. 109 - 110 °C;

15 3-etoksikarbonyyli-5-metyyli-N-(2'-hydroksi)fenyyli-4-isoksatsolikarboksamidi; sp. 121 - 122 °C;

3-etoksikarbonyyli-5-metyyli-N-(4'-hydroksi)fenyyli-4-isoksatsolikarboksamidi; ja

20 3-etoksikarbonyyli-5-metyyli-N-(4'-etoksikarbonyyli)fenyyli-4-isoksatsolikarboksamidi; sp. 144 - 146 °C.

C. Vastaavalla tavalla mutta korvaten N-(4'-trifluorimetyyli)fenyyli-3-pyrrolidyyli-2-butenamidi tarkoituksenmukaisesti substituoidulla 3-fenyylipropenamidilla valmistettiin seuraavat yhdisteet:

25 3-etoksikarbonyyli-5-fenyyli-N-(4'-trifluorimetoksi)fenyyli-4-isoksatsolikarboksamidi; sp. 96,5 - 99 °C;

3-etoksikarbonyyli-5-fenyyli-N-(4'-kloori)fenyyli-4-isoksatsolikarboksamidi; sp. 119 - 130 °C; ja

30 3-etoksikarbonyyli-5-fenyyli-N-(4'-trifluorimetyyli)fenyyli-4-isoksatsolikarboksamidi; sp. 132 - 133 °C.

D. Vastaavalla tavalla mutta korvaten N-(4'-trifluorimetyyli)fenyyli-3-pyrrolidyyli-2-butenamidi tarkoituksenmukaisesti substituoidulla 3-fenyylialkenamidilla ja etyylikloroksimidoasetaatti tarkoituksenmukaisella alkyy-

likloroksimidoasetaatilla valmistettiin seuraavat yhdisteet:

3-metoksikarbonyyli-5-fenyyli-N-(4'-metoksi)fenyyli-4-isoksatsolikarboksamidi;

5 3-metoksikarbonyyli-5-fenyyli-N-(4'-trifluorimetoksi)fenyyli-4-isoksatsolikarboksamidi;

3-metoksikarbonyyli-5-fenyylimetyyli-N-(4'-metoksi)fenyyli-4-isoksatsolikarboksamidi;

10 3-metoksikarbonyyli-5-fenyylimetyyli-N-(4'-trifluorimetoksi)fenyyli-4-isoksatsolikarboksamidi;

3-metoksikarbonyyli-5-fenyyli-N-(4'-kloori)fenyyli-4-isoksatsolikarboksamidi; ja

3-metoksikarbonyyli-5-fenyyli-N-(4'-trifluorimetyyli)fenyyli-4-isoksatsolikarboksamidi.

15 E. 3-etoksikarbonyyli-5-metyyli-N-(4'-hydroksi)fenyyli-4-isoksatsolikarboksamidia ja ekvivalentti määrä natriumhydroksidia liuotetaan dimetyyliformamidiin ja liuokseen lisätään tiipoittain 10 %:n stoikiometrinen ylimäärä trifluorimetyylijodidia 20 °C:ssa, jolloin saadaan
20 5 g 3-etoksikarbonyyli-5-metyyli-N-(4'-trifluorimetoksi)fenyyli-4-isoksatsolikarboksamidia, jonka saanto on 60 - 80 %; sp. 95 - 98,5 °C.

Esimerkki 2

(Kaavan (Ib) mukaisten yhdisteiden valmistus)

25 A. Liuokseen, jossa oli 3-etoksikarbonyyli-5-metyyli-N-(4'-trifluorimetyyli)fenyyli-4-isoksatsolikarboksamidia (2,0 g, 5,84 mmol), joka valmistettiin kuten esimerkissä 1 edellä, tetrahydrofuraanissa (35 ml), lisättiin liuos, jossa oli 20 ml rikkihappoa (kons.)
30 40 ml:ssa vettä. Reaktioseosta kuumennettiin 50 °C:ssa 40 tunnin ajan, minkä jälkeen se jäähdytettiin jäissä. Muodostunut sakka suodatettiin sitten eroon ja pestiin kylmällä tetrahydrofuraani/vedellä (1:2) ja sitten vedellä. Sen jälkeen sakka alipaineessa kuivaamalla saatiin 1,493
35 gramman saanto 3-karboksi-5-metyyli-N-(4'-trifluorimetyyli-

li)fenyyli-4-isoksatsolikarboksamidia monohydraattina (77 %); sp. 226 - 227 °C.

5 B. Vastaavalla tavalla mutta korvaten 3-etoksikarbonyyli-5-metyyli-N-(4'-trifluorimetyyli)fenyyli-4-isoksatsolikarboksamidi tarkoituksenmukaisesti substituoidulla isoksatsolikarboksamidierillä valmistettiin seuraavat yhdisteet:

3-karboksi-5-metyyli-N-(4'-trifluorimetoksi)fenyyli-4-isoksatsolikarboksamidi; sp. 144 - 146 °C; ja
 10 3-karboksi-5-metyyli-N-(4'-metoksi)fenyyli-4-isoksatsolikarboksamidi; sp. 145 - 146 °C.

C. Vastaavalla tavalla valmistetaan seuraavat yhdisteet:

15 3-karboksi-5-metyyli-N-(4'-kloori)fenyyli-4-isoksatsolikarboksamidi;

3-karboksi-5-fenyyli-N-(4'-trifluorimetoksi)fenyyli-4-isoksatsolikarboksamidi; ja

3-karboksi-5-fenyyli-N-(4'-metoksi)fenyyli-4-isoksatsolikarboksamidi.

20 D. Vaihtoehtoisesti liuosta, jossa oli litiumhydroksidia (1,07 g, 26 mmol) vedessä (8,0 ml), laimennettiin lisäämällä metanolia (50 ml), ja liuos jäähdytettiin -30 °C:een. Tähän liuokseen lisättiin tipoittain liuos, jossa oli 3-etoksikarbonyyli-5-metyyli-N-(4'-trifluorimetyyli)fenyyli-4-isoksatsolikarboksamidia (6,84 g, 20 mmol)
 25 metanolissa (85 ml), 35 minuutissa, jona aikana reaktioseoksen lämpötila pidettiin -30 °C:ssa. Reaktioseoksen lämpötilan annettiin kohota -15 °C:een 2 tunnin aikana. Hydrolyysi keskeytettiin lisäämällä konsentroitua kloorivetyhappoa (4 ml 10 ml:ssa vettä), minkä jälkeen
 30 reaktioseosta laimennettiin lisäämällä hitaasti 150 ml vettä. Saatua seosta sekoitettiin 1 tunnin ajan 0 °C:ssa, minkä jälkeen saatu tuote eroon suodattamalla ja sitten kylmällä vedellä pesemällä saatiin 6,091 g (19,4 mmol) 3-

karboksi-5-metyyli-N-(4'-trifluorimetyyli)fenyyli-4-isoksatsolikarboksamidia (sp. 226 - 227 °C).

Esimerkki 3

(Kaavan (Ic) mukaisten yhdisteiden valmistus)

5 A. Liuos, jossa oli 3-karboksi-5-metyyli-N-(4'-trifluorimetyyli)fenyyli-4-isoksatsolikarboksamidia (2,0 g, 6,37 mmol), joka valmistettiin kuten esimerkissä 2 edellä, kloroformissa (8,0 ml) ja 1,1-dimetyylietanolissa (t-butyylialkoholissa) (4,0 ml), jäähdytettiin 0 °C:seen, 10 minkä jälkeen liuokseen lisättiin pyridiiniä (3,0 ml). Tähän seokseen lisättiin fosforioksikloridia (0,73 ml, 8,0 mmol) tipoittain 5 minuutin aikana. Reaktioseosta sekoitettiin 1 tunnin ajan 0 °C:ssa, minkä jälkeen se kaadettiin metyleenikloridiin, jäihin ja kloorivetyhapon 10- 15 %:iseen vesiliuokseen. Sitten orgaaninen faasi erotettiin, se kuivattiin magnesiumsulfaatilla ja haihdutettiin tyhjiössä kuiviin, jolloin saatiin öljyinen jäännös, jota puhdistettiin kromatografisesti silikageelissä (250 g, eluointi etyyliasetatti/heksaanilla, 15:85). Puhdistettu 20 jäännös t-butyylimetyylieetteristä ja heksaanista uudelleenkiteyttämällä saatiin 1,548 g (66 %) 3-(1,1-dimetyylietoksi)karbonyyli-5-metyyli-N-(4'-trifluorimetyyli)fenyyli-4-isoksatsolikarboksamidia; sp. 133 - 134,5 °C.

25 B. Vastaavalla tavalla mutta korvaten 1,1-dimetyylietanoli 1-fenyylietanolilla valmistettiin seuraava yhdiste:

3-(1-fenyylietoksi)karbonyyli-5-metyyli-N-(4'-trifluorimetyyli)fenyyli-4-isoksatsolikarboksamidi; sp. 85 - 87 °C.

30 C. Vastaavalla tavalla mutta korvaten 1,1-dimetyylietanoli etaanitiolilla valmistettiin seuraava yhdiste:

3-(etyylitio)karbonyyli-5-metyyli-N-(4'-trifluorimetyyli)fenyyli-4-isoksatsolikarboksamidi; sp. 92 - 93 °C.

35 D. Vastaavalla tavalla mutta korvaten 1,1-dimetyylietanoli 1,1-dimetyylietaanitiolilla ja korvaten 3-kar-

boksi-5-metyyli-N-(4'-trifluorimetyyli)fenyyli-4-isoksatsolikarboksamidi 3-karboksi-5-metyyli-N-(4'-trifluorimetoksi)fenyyli-4-isoksatsolikarboksamidilla valmistettiin seuraava yhdiste:

- 5 3-(1,1-dimetyylietyylitio)karbonyyli-5-metyyli-N-(4'-trifluorimetoksi)fenyyli-4-isoksatsolikarboksamidi; sp. 80 - 81,5 °C.

E. Vastaavalla tavalla mutta korvaten 1,1-dimetyylietanoli tarkoituksenmukaisesti substituoidulla alkoholilla tai tiolilla ja 3-karboksi-5-metyyli-N-(4'-trifluorimetyyli)fenyyli-4-isoksatsolikarboksamidi tarkoituksenmukaisesti substituoidulla isoksatsolikarboksamidilla valmistetaan seuraavat yhdisteet:

- 15 3-(metoksi)karbonyyli-5-metyyli-N-(4'-trifluorimetyyli)fenyyli-4-isoksatsolikarboksamidi;

3-(etoksi)karbonyyli-5-metyyli-N-(4'-trifluorimetyyli)fenyyli-4-isoksatsolikarboksamidi;

3-(propoksi)karbonyyli-5-metyyli-N-(4'-trifluorimetyyli)fenyyli-4-isoksatsolikarboksamidi;

- 20 3-(fenoksi)karbonyyli-5-metyyli-N-(4'-trifluorimetyyli)fenyyli-4-isoksatsolikarboksamidi;

3-(fenyylimetoksi)karbonyyli-5-metyyli-N-(4'-trifluorimetyyli)fenyyli-4-isoksatsolikarboksamidi;

- 25 3-(butoksi)karbonyyli-5-metyyli-N-(4'-trifluorimetyyli)fenyyli-4-isoksatsolikarboksamidi;

3-(metyyllitio)karbonyyli-5-metyyli-N-(4'-trifluorimetyyli)fenyyli-4-isoksatsolikarboksamidi;

3-(propyyllitio)karbonyyli-5-metyyli-N-(4'-trifluorimetyyli)fenyyli-4-isoksatsolikarboksamidi;

- 30 3-(fenyyllitio)karbonyyli-5-metyyli-N-(4'-trifluorimetyyli)fenyyli-4-isoksatsolikarboksamidi;

3-(fenyylimetyyllitio)karbonyyli-5-metyyli-N-(4'-trifluorimetyyli)fenyyli-4-isoksatsolikarboksamidi;

- 35 3-(butyyllitio)karbonyyli-5-metyyli-N-(4'-trifluorimetyyli)fenyyli-4-isoksatsolikarboksamidi;

3-(metoksi)karbonyyli-5-metyyli-N-(4'-trifluorime-
toksi)fenyyli-4-isoksatsolikarboksamidi;

3-(etoksi)karbonyyli-5-metyyli-N-(4'-trifluorime-
toksi)fenyyli-4-isoksatsolikarboksamidi;

5 3-(propoksi)karbonyyli-5-metyyli-N-(4'-trifluori-
metoksi)fenyyli-4-isoksatsolikarboksamidi;

3-(fenoksi)karbonyyli-5-metyyli-N-(4'-trifluorime-
toksi)fenyyli-4-isoksatsolikarboksamidi;

10 3-(fenyylimetoksi)karbonyyli-5-metyyli-N-(4'-tri-
fluorimetoksi)fenyyli-4-isoksatsolikarboksamidi;

3-(butoksi)karbonyyli-5-metyyli-N-(4'-trifluorime-
toksi)fenyyli-4-isoksatsolikarboksamidi;

3-(metyyllitio)karbonyyli-5-metyyli-N-(4'-trifluo-
rimetoksi)fenyyli-4-isoksatsolikarboksamidi;

15 3-(propyyllitio)karbonyyli-5-metyyli-N-(4'-trifluo-
rimetoksi)fenyyli-4-isoksatsolikarboksamidi;

3-(fenyyllitio)karbonyyli-5-metyyli-N-(4'-trifluo-
rimetoksi)fenyyli-4-isoksatsolikarboksamidi;

20 3-(fenyylimetyyllitio)karbonyyli-5-metyyli-N-(4'-
trifluorimetoksi)fenyyli-4-isoksatsolikarboksamidi;

3-(butyyllitio)karbonyyli-5-metyyli-N-(4'-trifluo-
rimetoksi)fenyyli-4-isoksatsolikarboksamidi;

3-(2-morfolinoetoksi)karbonyyli-5-metyyli-N-(4'-
trifluorimetyyli)fenyyli-4-isoksatsolikarboksamidi;

25 3-(2-(N',N'-dimetyyliamino)etyyllitio)karbonyyli-5-
metyyli-N-(4'-trifluorimetyyli)fenyyli-4-isoksatsolika-
r-boksamidi;

3-(2-(N',N'-dimetyyliamino)etoksi)karbonyyli-5-me-
tyyli-N-(4'-trifluorimetyyli)fenyyli-4-isoksatsolika-
30 r-boksamidi; ja

3-(N',N'-dimetyyliamino)karbonyylimetoksikarbonyy-
li-5-metyyli-N-(4'-trifluorimetyyli)fenyyli-4-isoksatso-
likarboksamidi.

Esimerkki 4

(3-metoksikarbonyyli-5-metyyli-N-(4'-trifluorimetyyli)fenyyli-4-isoksatsolikarboksamidin, kaavan (Ic) mukaisen yhdisteen, valmistaminen transesteröimällä)

- 5 3-etoksikarbonyyli-5-metyyli-N-(4'-trifluorimetyyli)fenyyli-4-isoksatsolikarboksamidia (2,103 g), joka valmistettiin kuten edellä esimerkissä 1, lisättiin metanoliin (75 ml). Liuokseen lisättiin sitten p-tolueenisulfonihappoa (50 mg). Reaktioseosta sekoitettiin 52 °C:ssa
- 10 72 tunnin ajan. Saatu reaktioseos jäähdytettiin huoneenlämpötilaan ja liuotin haihdutettiin alipaineessa, jolloin saatiin 1,045 g 3-metoksikarbonyyli-5-metyyli-N-(4'-trifluorimetyyli)fenyyli-4-isoksatsolikarboksamidia; sp. 130 - 131 °C.

Esimerkki 5

(3-(2-hydroksietoksi)karbonyyli-5-metyyli-N-(4'-trifluorimetyyli)fenyyli-4-isoksatsolikarboksamidin, kaavan (Ic) mukaisen yhdisteen, valmistaminen)

- 20 3-etoksikarbonyyli-5-metyyli-N-(4'-trifluorimetyyli)fenyyli-4-isoksatsolikarboksamidia (510 mg), joka valmistettiin kuten edellä esimerkissä 1, lisättiin seokseen, jossa oli etyleeniglykolia (8,0 ml) ja muutama kide p-tolueenisulfonihappomonohydraattia. Liuosta sekoitettiin 120 °C:ssa yön yli, minkä jälkeen sen annettiin jäähtyä
- 25 huoneenlämpötilaan. Sitten reaktioseos kaadettiin veteen (50 ml). Saatua reaktioseosta uutettiin kahdesti etyyliasetaatilla (50 ml), saatu yhdistetty uute pestiin suolaliuoksella ja kuivattiin sitten magnesiumsulfaatilla. Liuotin alipaineessa haihduttamalla saadulla tuotteella
- 30 suoritettiin kromatografia-ajo silikageelissä (200 g, eluointi etyyliasetaatti/heksaaniseoksilla), minkä jälkeen tuote etyyliasetaatti/t-butyylimetyylieetteri/heksaanista uudelleenkiteyttämällä saatiin 3-(2-hydroksietoksi)-karbonyyli-5-metyyli-N-(4'-trifluorimetyyli)fenyyli-4-
- 35 isoksatsolikarboksamidia; sp. 125 - 126 °C.

Esimerkki 6

(3-etoksikarbonyylimetoksikarbonyyli-5-metyyli-N-(4'-trifluorimetyyli)fenyyli-4-isoksatsolikarboksamidin, kaavan (Ic) mukaisen yhdisteen, valmistaminen)

5 A. Puhdasta tetrametyyliammoniumhydroksidia (250 mg) dispergoitiin dimetyyliformamidiin (15 ml) ja saatu dispersio jäähdytettiin -12 °C:een asetoni/jäähäuteessa. Sen jälkeen 5,0 ml:aan tätä dimetyyliformamidiliuosta lisättiin 3-karboksi-5-metyyli-N-(4'-trifluorimetyyli)fenyyli-4-isoksatsolikarboksamidia (775 mg, 2,47 mmol), joka
10 valmistettiin kuten esimerkissä 2 edellä. Kolmen minuutin kuluttua reaktioseokseen lisättiin etyylibromiasetaattia (4,80 ml) ja seosta sekoitettiin yön yli, kun sen samalla annettiin lämmitä huoneenlämpötilaan. Sitten reaktioseos
15 kaadettiin veteen (400 ml), saatua seosta uutettiin kahdesti etyyliasetaatilla (200 ml), saatu yhdistetty uute pestiin suolaliuoksella ja kuivattiin sitten magnesiumsulfaatilla. Liuotin poistettiin alipaineessa, minkä jälkeen jäännöksellä suoritettiin kromatografia-ajo silikageelissä (100 g, eluointi etyyliasetaatti/heksaaniseoksilla).
20 Saatu tuote t-butyylimetyyलिएtteristä ja heksaanista uudelleenkiteyttämällä saatiin 510 mg 3-etoksikarbonyylimetoksikarbonyyli-5-metyyli-N-(4'-trifluorimetyyli)fenyyli-4-isoksatsolikarboksamidia; sp. 110 - 111 °C.

25 B. Vastaavalla tavalla mutta korvaten etyylibromiasetaatti kloorimetyylimetyylisulfidilla valmistettiin seuraava yhdiste:

3-metyyllitiometoksikarbonyyli-5-metyyli-N-(4'-trifluorimetyyli)fenyyli-4-isoksatsolikarboksamidi; sp. 97 -
30 97,5 °C.

C. Vastaavalla tavalla mutta korvaten etyylibromiasetaatti metyylibromiasetaatilla valmistetaan seuraava yhdiste:

3-metoksikarbonyylimetoksikarbonyyli-5-metyyli-N-(4'-trifluorimetyyli)fenyyli-4-isoksatsolikarboksamidi.
35

Esimerkki 7

(Kaavan (Ia) mukaisten yhdisteiden valmistus, joissa Z on 2,5-tienyyli tai 2,5-furanyyli)

5 A. N-[5-(4'-(1,1-dimetyylietyyli)fenyyli)tien-2-yyli]-3-pyrrolidyyli-2-butenamidia (1,130 g), joka valmistettiin kuten valmistuksessa 6 edellä, liuotettiin metyleenikloridiin (10 ml), saatu liuos jäähdytettiin 0 °C:een ja siihen lisättiin etyylikloroksimidoasettaattia (1,0 g). Reaktioseoksen seistyt 0 °C:ssa 1 tunnin ajan se
10 kaadettiin veteen ja seosta uutettiin metyleenikloridilla. Saadut, keskenään yhdistetyt uutteen pestiin ensin natriumkloridin vesiliuoksella, ne kuivattiin sitten magnesiumsulfaatilla ja haihdutettiin tyhjiössä kuiviin. Suorittamalla saadulla jäännöksellä kromatografia-ajo sili-
15 kageelissä (eluointi etyyliasetaatti/heksaaniseoksilla) saatiin 0,690 g 3-etoksikarbonyyli-5-metyyli-N-[5-(4'-(1,1-dimetyylietyyli)fenyyli)tien-2-yyli]-4-isoksatsolikarboksamidia; sp. 132,5 - 133 °C.

20 B. Vastaavalla tavalla mutta korvaten N-[5-(4'-(1,1-dimetyylietyyli)fenyyli)tien-2-yyli]-3-pyrrolidyyli-2-butenamidi muilla tarkoituksenmukaisesti substituoiduilla butenamideilla valmistetaan seuraavat yhdisteet:

3-etoksikarbonyyli-5-metyyli-N-[5-(4'-trifluorimetyylifenyyli)tien-2-yyli]-4-isoksatsolikarboksamidi;

25 3-etoksikarbonyyli-5-metyyli-N-[5-(4'-trifluorimetoksifenyyli)tien-2-yyli]-4-isoksatsolikarboksamidi;

3-etoksikarbonyyli-5-metyyli-N-[5-(4'-metoksifenyyli)tien-2-yyli]-4-isoksatsolikarboksamidi;

30 3-etoksikarbonyyli-5-metyyli-N-[5-(3',5'-dikloorifenyyli)tien-2-yyli]-4-isoksatsolikarboksamidi;

3-etoksikarbonyyli-5-metyyli-N-[5-(4'-kloorifenyyli)tien-2-yyli]-4-isoksatsolikarboksamidi;

3-etoksikarbonyyli-5-metyyli-N-[5-(4'-metyylifenyyli)tien-2-yyli]-4-isoksatsolikarboksamidi;

3-etoksikarbonyyli-5-metyyli-N-[5-(3',5'-dimetyyllifenyyli)tien-2-yyli]-4-isoksatsolikarboksamidi;

3-etoksikarbonyyli-5-metyyli-N-[5-(4'-difluorimetyyllifenyyli)tien-2-yyli]-4-isoksatsolikarboksamidi;

5 3-etoksikarbonyyli-5-metyyli-N-[5-(4'-difluorimetoksifenyyli)tien-2-yyli]-4-isoksatsolikarboksamidi;

3-etoksikarbonyyli-5-metyyli-N-[5-(3'-metoksifenyyli)tien-2-yyli]-4-isoksatsolikarboksamidi;

10 3-etoksikarbonyyli-5-metyyli-N-[5-(2'-hydroksifenyyli)tien-2-yyli]-4-isoksatsolikarboksamidi;

3-etoksikarbonyyli-5-metyyli-N-[5-(3'-trikloorifenyyli)tien-2-yyli]-4-isoksatsolikarboksamidi;

3-etoksikarbonyyli-5-metyyli-N-[5-(5'-metyyllifenyyli)tien-2-yyli]-4-isoksatsolikarboksamidi;

15 3-etoksikarbonyyli-5-metyyli-N-[5-(3'-kloori-5'-metyyllifenyyli)tien-2-yyli]-4-isoksatsolikarboksamidi; ja

3-etoksikarbonyyli-5-metyyli-N-[5-(4'-etoksikarbonyyllifenyyli)tien-2-yyli]-4-isoksatsolikarboksamidi.

Esimerkki 8

20 (Kaavan (Ib) mukaisten yhdisteiden valmistus, joissa Z on 2,5-tienyyli tai 2,5-furanyyli)

Litiumhydroksidiliuos valmistettiin liuottamalla 60 mg litiumhydroksidia 1 ml:aan vettä ja lisäämällä liuokseen 6 ml metanolia. Tämä litiumhydroksidiliuos
25 jäähdytettiin -20 °C:seen ja siihen lisättiin liete, jossa oli 3-etoksikarbonyyli-5-metyyli-N-[5-(4'-(1,1-dimetyyllietyyli)fenyyli)tien-2-yyli]-4-isoksatsolikarboksamidia (412 mg), joka valmistettiin kuten esimerkissä 7 edellä, 15 ml:ssa metanolia. Sitten reaktioseosta sekoitettiin -
30 10 °C:ssa 2 tunnin ajan, se tehtiin sen jälkeen happamaksi pH 2:een lisäämällä kloorivetyhapon 10-%:ista vesiliuosta ja siihen lisättiin sitten 5 ml vettä. Saatua seosta sekoitettiin 3 tunnin ajan -10 °C:ssa. Sen jälkeen tuote otettiin suodattamalla talteen, minkä jälkeen se t-butyyli-
35 metyylieetteristä ja heksaanista uudelleenkiteyttämällä

saatiin 304 mg 3-karboksi-5-metyyli-N-(5-(4'-(1,1-dime-
tyylietyyli)fenyyli)tien-2-yyli)-4-isoksatsolikarboksami-
dia; sp. 225 - 227 °C.

Esimerkki 9

- 5 Tämä esimerkki havainnollistaa edustavan suun
kautta annettavan farmaseuttisen koostumuksen valmistus-
ta, joka sisältää kaavan (I) mukaista aktiivista yhdis-
tettä, esim. 3-karboksi-5-metyyli-N-(4'-trifluorimetyy-
li)fenyyli-4-isoksatsolikarboksamidia.

10

Ainesosa	Määrä tablettia kohden, mg
Aktiivinen yhdiste	200
Laktoosi, spray-kuivattu	148
15 Magnesiumstearaatti	2

Edeltävät ainesosat sekoitetaan ja koostumus täy-
tetään kovakuorisiin gelatiinikapseleihin.

- 20 Muita kaavan (I) mukaisia yhdisteitä, kuten esi-
merkkien 1 - 8 mukaisesti valmistettuja yhdisteitä, voi-
daan käyttää aktiivisena yhdisteenä tämän esimerkin mu-
kaisten suun kautta annettavien koostumuksien valmistami-
seksi.

Esimerkki 10

- 25 Tämä esimerkki havainnollistaa edustavan farma-
seuttisen koostumuksen valmistusta, joka sisältää kaavan
(I) mukaista aktiivista yhdistettä, esim. 3-karboksi-5-
metyyli-N-(4'-trifluorimetyyli)fenyyli-4-isoksatsolikar-
boksamidia.

- 30 Valmistetaan seuraava, pH 4:ään puskuroitu ruis-
keena annettava koostumus:

Ainesosa

	Aktiivinen yhdiste	0,2 g
	Natriumasetaatti-puskuriliuos (0,4 M)	2,0 ml
5	Kloorivetyhappo (1 N)	q.s. pH 4
	Vesi (tislattu, steriloitu)	q.s. 20 ml

Muita kaavan (I) mukaisia yhdisteitä, kuten esimerkkien 1 - 8 mukaisesti valmistettuja yhdisteitä, voidaan käyttää aktiivisena yhdisteenä tämän esimerkin mukaisten ruiskeena annettavien koostumuksien valmistamiseksi.

Esimerkki 11

Tämä esimerkki havainnollistaa edustavan paikallisesti käytettävän farmaseuttisen koostumuksen valmistusta, joka sisältää kaavan (I) mukaista aktiivista yhdistettä, esim. 3-karboksi-5-metyyli-N-(4'-trifluorimetyyli)fenyyli-4-isoksatsolikarboksamidia.

20	Ainesosa	Grammoja
	Aktiivinen yhdiste	0,2 - 10
	Span 60	2
	Tween 60	2
25	Mineraaliöljy	5
	Vaseliini	10
	Metyyliparabeeni	0,15
	Propyyliparabeeni	0,05
	BHA (butyloitu hydroksianisoli)	0,01
30	Vesi	q.s. 100

Kaikki edeltävät ainesosat paitsi vesi yhdistetään ja seos kuumennetaan 60 °C:een sitä samalla sekoittaen. Sitten lisätään 60 °C:ssa riittävä määrä vettä seosta sa-

mallalla kiivaasti sekoittaen ainesosien saattamiseksi emulsion muotoon, minkä jälkeen lisätään vettä q.s. 100 g.

Muita kaavan (I) mukaisia yhdisteitä, kuten esimerkkien 1 - 8 mukaisesti valmistettuja yhdisteitä, voidaan käyttää aktiivisena yhdisteenä tämän esimerkin mukaisesti paikallisesti käytettävien koostumuksien valmistamiseksi.

Esimerkki 12

Tämä esimerkki havainnollistaa edustavan farmaseuttisen koostumuksen valmistusta, joka sisältää kaavan (I) mukaista aktiivista yhdistettä, esim. 3-karboksi-5-metyyli-N-(4'-trifluorimetyyli)fenyyli-4-isoksatsolikarboksamidia.

Valmistetaan kaikkiaan 2,5 grammaa seuraavaa koostumusta sisältävä peräpuikko:

Aktiivinen yhdiste	500 mg
Witepsol H-15*	erotus

(* tyydyttyneen kasvirasvahapon triglyseridejä; valmistajan Riches-Nelson, Inc., New York, N.Y., markkinoinnissa tuote).

Muita kaavan (I) mukaisia yhdisteitä, kuten esimerkkien 1 - 8 mukaisesti valmistettuja yhdisteitä, voidaan käyttää aktiivisena yhdisteenä tämän esimerkin mukaisesti peräpuikkokoostumuksien valmistamiseksi.

Esimerkki 13

(Tulehdusvastaisen aktiivisuuden ja/tai autoimmuuniaktiivisuuden määrittäminen *in vivo*)

Tämä menettely on muunnos menettelystä, jota kuvaavat alunperin Winter *et al.*, *Arthritis and Rheumatism* 9 (1966) 394 - 403.

Käsiteltäviin ryhmiin, jotka koostuivat 12 naaraspuolisesta CD-rotasta (Charles River), ruiskutettiin ihonsisäisesti häntään 0,1 ml mineraaliöljyä (Sigma) lietteenä lämmöllä tapettuja *Mycobacterium butyricum*

-mikrobeja (10 mg/ml). Keksinnön mukaisia yhdisteitä ryhdyttiin antamaan päivittäin samana päivänä. Yhdisteet annettiin suun kautta vesikantajassa (0,5 ml/annos). Verrokkiryhmän eläimille annettiin sama tilavuus kantajaa.

- 5 Päivänä 17 neljän jalkatyynyn ja hännän turvotuksen voimakkuus määritettiin käyttäen arvostelujärjestelmää, jossa kunkin neljästä käpälästä turvotus arvosteltiin luvuilla 0 - 4 ja hännän turvotus arvosteltiin luvuilla 0 - 3, jolloin suurimmaksi mahdolliseksi arvosanaksi tuli 19.
- 10 Eläimille, joita oli indusoitu moniniveltulehdukseen, annettiin arvosana 0, ellei mitään merkkejä tulehduksesta (turpoaminen ja punoitus) havaittu yhdessäkään pienessä tai suuressa nivelessä. Eläimille annettiin arvosana 1, jos havaittiin lievä tulehdus; 2, jos turvotus oli kohtalaista; 3, jos turvotus oli voimakasta; ja 4, jos esiintyi hyvin voimakasta turvotusta. Hännälle annettiin arvosana 0, ellei todettu mitään merkkejä turvotuksesta tai kuoliokudoksesta; 1, jos aineen ruiskutuskohdissa ja niitä välittömästi ympäröivässä kudoksessa esiintyi lievää turvotusta; 2, jos noin 1/4 hännästä oli joko tulehtunut tai siinä esiintyi kuolioon joutunutta kudosta; ja 3, jos yli 1/4 hännästä oli vain voimakkaasti turvonnut tai jos siinä esiintyi turvotusta ja kuolioon mennyttä kudosta.
- 15 Lisäksi eläimet uhrattiin, kunkin eläimen takakäpälien painot määritettiin ja käpäläpainon tehosteella indusoidun lisäyksen prosentuaalinen inhibitio laskettiin kullekin annosteluryhmälle, jolloin saatiin seuraavat tulokset:
- 25

	Koemateriaali	Annos		Takakäpälän	
		(mg/kg)	Arvosana	paino	Inhibitio-%
	Norm. verrokki	-	-	1659 ± 69	-
5	Pos. verrokki	-	15 ± 5	3073 ± 662	-
	A	20	1 ± 1	1618 ± 70	102
		10	1 ± 0	1613 ± 43	103
		3	9 ± 6	2280 ± 580	56
	B	2,6	1 ± 0	1600 ± 110	104
10		0,9	7 ± 4	2114 ± 483	68

A 3-karboksi-5-metyyli-N-(4'-trifluorimetyyli)-fenylyli-4-isoksatsolikarboksamidi

15 B 3-karboksi-5-metyyli-N-(4'-trifluorimetoksi)-fenylyli-4-isoksatsolikarboksamidi

Normaali verrokki: rotille annettiin vain kantajaa; sairautta ei indusoitu.

20 Positiivinen verrokki: rotille annettiin kantajaa ja sairaus indusoitiin Mycobacterium butyricum -mikrobeilla.

Esimerkki 14

(Immuunivastetta heikentävän aktiivisuuden määrittäminen ex vivo)

25 Tämä menettely on muunnos menettelystä "Agar-plakkitekniikka vasta-aineita tuottavien solujen tunnistamiseksi", jota menettelyä alunperin kuvasivat Jerne et al. ("Cell-bound Antibodies", toim. Amos ja Kaprowski, Wistar Institute Press, Filadelfia, 1963, s. 109).

30 Kuudesta naaraspuolisesta CD-1-hiirestä (Charles River) koostuvat käsittelyryhmät herkistettiin 1×10^8 kappaleella lampaan punaisia verisoluja ("SRBC"). Keksinnön mukaisia yhdisteitä ryhdyttiin antamaan päivittäin samana päivänä. Yhdisteet annettiin hiirille suun kautta letkun välityksellä, ja yhdisteet olivat 0,1 ml:ssa kantajaa. Verrokkiryhmän eläimille annettiin sama tilavuus

35

kantajaa. Neljän päivän kuluttua SRBC-ruiskeesta pernat dispergoitiin lasisissa homogenisaattoreissa. Tumallisten solujen lukumäärä ("WBC") määritettiin ja pernasoluliete sekoitettiin SRBC:hen, marsukomplementtiin ja agar-liuokseen pitoisuutena 0,5 %. Näyte-eriä (0,1 ml) edeltävästä seoksesta tiputettiin petrimaljan neljälle erilliselle neljännekselle, minkä jälkeen maljat peitettiin suoja-liuskoilla. Kahden tunnin inkuboinnin 37 °C:ssa jälkeen punasoluhajoamisen alueet plakkeja muodostavien solujen ("PFC") ympärillä laskettiin dissektiomikroskooppia käyttäen. Kokonaisarvot WBC/perna, PFC/perna ja PFC/10⁶ WBC ("PPM") laskettiin kullekin hiiripernalle. Kunkin käsittelyryhmän aritmeettisia keskiarvoja verrattiin sitten kantajalla käsiteltyyn verrokkiryhmään immuunivastetta heikentävän aktiivisuuden määrittämiseksi, ja tällöin saatiin seuraavat tulokset:

Kaavan (I) mukaisten yhdisteiden vaikutus plakkeja muodostavien solujen muodostumiseen

20

Koemateriaali Annos		PFC/perna mg/kg	Inhibitio- ($\times 10^{-3}$)	PPM %	Inhibitio- %
Kantaja					
Verrokki		-	376 $\pm$ 84	-	3403 $\pm$ 1155
25	A; esim. 13	50	25 $\pm$ 16	93	217 $\pm$ 142
		25	142 $\pm$ 72	62	1051 $\pm$ 531
		10	231 $\pm$ 181	39	1900 $\pm$ 1124
	B; esim. 13	50	32 $\pm$ 33	92	274 $\pm$ 230
30		25	162 $\pm$ 136	57	1455 $\pm$ 1095
		10	144 $\pm$ 89	61	1325 $\pm$ 996

Esimerkki 15

(Immuunivastetta heikentävän aktiivisuuden määrittäminen in vivo)

Tämä menettely on muunnos määrittäyksestä, jota kuvataan julkaisussa Brunner et al., Immunology 14 (1968) 181.

Ryhmään, jotka koostuivat neljästä naaraspuolisesta C57B1/6- (H-2^b-) hiirestä, ruiskutettiin vatsaontelon sisäisesti 3×10^6 elinkelpoista P815-syöttösolukasvainsolua (H-2^d) 0,1 ml:ssa fosfaattipuskuroitua suolaliuosta. Keksinnön mukaisia yhdisteitä ryhdyttiin antamaan päivittäin samana päivänä. Kymmenen päivän kuluttua P815-ruiskeista hiiret uhrattiin ja niiden pernat poistettiin. Pernasolut eristettiin ympäröivästä kudoksesta ja lietettiin määritysalustaan, joka koostui kasvualustasta MEM - 10X, joka ei sisältänyt L-glutamiinia tai natriumbikarbonaattia, 10 %:sta lämmöllä inaktivoitua vasikansikiöseerumia, L-glutamiinista (2,0 mM), natriumpyruvaatista (1,0 mM), MEM-ei-välttämättömistä aminohapoista (0,1 mM), natriumbikarbonaattiliuoksesta (1 mg/ml), gentamysiiniliuoksesta (0,05 mg/ml) ja 2-merkaptotoetanolistä (0,05 mM). Pernasolut laskettiin ja laimennettiin määritysalustaan pitoisuudeksi 16×10^6 solua millilitraa kohden ja valmistettiin neljän kappaleen 2x-laimennossarja. Kolme näyte-erää (0,1 ml) kutakin laimennosta sijoitettiin 96-kuoppaisten U-pohjalevyjen kuoppiin. Kohde-P815-syöttösolukasvainsolut valmistettiin seuraavasti: P815-syöttösolukasvainsoluja otettiin talteen solutiheyden ollessa maksimaalinen 1×10^6 solua/ml. Kohdesolut otettiin sentrifugoimalla talteen ja $7,5 \times 10^6$ solua inkuboitiin 37 °C:ssa 2 tunnin ajan 1,0 ml:ssa määritysalustaa, johon lisättiin pieni määrä natriumkromaatin 1,0 mCi/ml -liuosta (0,1 - 0,2 ml). Sitten leimatut kohdesolut otettiin talteen ja pestiin kahdesti sentrifugoimalla vasikansikiöseerumilla. Kohdesolut uudelleenlietettiin sitten 2,0

millilitraan määritysalustaa, ne laskettiin ja niiden pitoisuus säädettiin 10^5 soluksi/ml. Sen jälkeen kohdesolulietettä (0,1 ml) lisättiin kuoppalevyjen kuhunkin pernasoluja sisältävään kuoppaan. Saatiin efektorisolu/kohdesolusuhteet 160:1, 80:1 ja 40:1. Ylimääräisiä kuoppia inkuboitiin 0,1 ml:lla määritysalustaa sekä kohdesoluilla leiman itsestään tapahtuvan vapautumisen määrittämiseksi. Kaikkien kuoppien supernatantit otettiin talteen ja laskettiin gamma-laskijassa. Prosentuaalinen spesifinen sytotoksisuus määritettiin seuraavasta yhtälöstä:

$$\text{sytotoksisuus-\%} = 100 \times \frac{\text{cpm}^* / \text{näyte} - \text{spont. vapautuminen}}{\text{mcm}^{**} - \text{spont. vapautuminen}}$$

* tuikkeitä minuutissa
** maksimiarvo tuikkeitä/min.

Keksinnön mukaiset yhdisteet osoittavat seuraavan kaltaista immuunivastetta heikentävää aktiivisuutta:

Kaavan (I) mukaisten yhdisteiden vaikutus sytolyyttisten T-solujen muodostumiseen

25		Sytolyysi-%				
	Koemateriaali	Annos	160:1	80:1	40:1	Heikennys-%
		mg/kg/ päivä	Efektori/ suhde	kohdesolu-		
30	Kantaja					
	Verrokki	-	71 ± 9	48 ± 9	43 ± 3	-
	A; esim. 13	50	27 ± 4	10 ± 4	10 ± 4	73
		25	16 ± 3	10 ± 3	7 ± 4	80
		10	27 ± 22	34 ± 28	16 ± 14	51
35		5	64 ± 8	44 ± 9	28 ± 8	18

Esimerkki 16

(Kaavan (I) mukaisten yhdisteiden myrkyllisyys)

I. Esimerkin 13 mukaisia yhdisteitä A ja B annettiin 2 viikon ajan yhdeksälle, 5 urospuolisesta ja 5 naaraspuolisesta rotasta koostuvalle ryhmälle nenä-mahaletkun välityksellä. Yhdisteen A annokset olivat 1, 3, 10 ja 20 mg/kg/päivä ja yhdisteen B 3, 10, 30 ja 50 mg/kg/päivä.

Kaikki rotat kuolivat tai olivat kuolemaisillaan ajankohtana 6 - 12 päivää annostuksesta 10 tai 20 mg/kg/yhdistettä A. Kolme 5 naaraspuolisesta ja kaksi 5 urospuolisesta eläimestä kuoli tai oli kuolemaisillaan saatuaan annoksen 30 tai vastaavasti 50 mg/kg/päivä 2 viikon ajan.

II. Yhdeksälle ryhmälle, joista kukin koostui 1 urospuolisesta ja 1 naaraspuolisesta beagle-koirasta, annettiin päivittäin yhdistettä A tai B 14 perättäisenä päivänä. Suun kautta annetut annokset olivat 1, 3, 10 tai 30 mg/kg/päivä yhdistettä A ja 3, 10, 30 tai 100 mg/kg/päivä yhdistettä B.

Kumpikin koira, jolle oli annettu 30 mg/kg/päivä yhdistettä A, kuoli 12 tai 13 annostuspäivän kuluttua. Yleinen taantuminen niissä eläimissä, jotka saivat 100 mg/kg/päivä yhdistettä B, katsottiin johtuvaksi suolistotaudista, jolloin tässä ryhmässä ei kuitenkaan esiintynyt kuolemia.

Mitään näihin yhdisteisiin liittyviä vaikutuksia ei havaittu koirissa kahden viikon kuluttua oraalisesta annostuksesta 1, 3 tai 10 mg/kg/päivä yhdistettä A tai 3, 10 tai 30 mg/kg/päivä yhdistettä B. Yhdisteisiin liittyviä surkastumisvaikutuksia (imusolmuke- ja luuydinsurkastumia) ja myrkkyyvaikutuksia (maha-suolikanavan sairaus ja liittyviä jälkitiloja) todettiin koirissa, joille oli annettu 30 mg/kg/päivä yhdistettä A tai vastaavasti 100 mg/kg/päivä yhdistettä B.

Esimerkki 17

(Suolan valmistus)

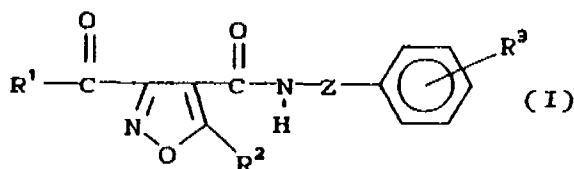
A. Liuosta, jossa on 1,44 g litiumhydroksidia (60 mmol) 25 ml:ssa vettä, laimennetaan lisäämällä 150 ml metanolia ja liuos jäädytetään -15 °C:seen. Tähän reaktio-
5 seokseen lisätään 30 minuutin aikana liuos, jossa on 20,65 g 3-etoksikarbonyyli-5-metyyli-N-(4'-trifluorime-
tyyli)fenyyli-4-isoksatsolikarboksamidia (60 mmol) 250 millilitrassa metanolia. Reaktioseosta sekoitetaan
10 -15 °C:ssa 1 tunnin ajan, minkä jälkeen liuotin alipaineessa huoneenlämpötilassa poistamalla saadaan puolikiinteä massa. Jäännöstä kuivattiin edelleen tyhjössä 0,02 mm:n paineessa huoneenlämpötilassa 8 tunnin ajan kaikkien liuottimien poistamiseksi, jolloin saatiin 21,95 g litium-
15 suolaa.

Vastaavalla tavalla valmistetaan natrium-, kalium- ja tetrametyyliammoniumsuolat.

B. Vaihtoehtoisesti tetrametyyliammoniumsuola valmistetaan stoikiometrisesti ekvivalenteista määrästä 3-
20 karboksi-5-metyyli-N-(4'-trifluorimetoksi)fenyyli-4-isoksatsolikarboksamidia ja tetrametyyliammoniumhydroksidia metanolin vesiliuoksessa samalla jäädyttäen ja poistaen liuottimet tyhjössä.

Patenttivaatimukset:

1. Menetelmä yhdisteen valmistamiseksi, jonka kaava on (I):



jossa

R^1 on $-OR^4$ (jossa R^4 on vety, alempi alkyyli, alempi hydroksyylialkyyli, fenyyli, fenyyli-(alempi alkyyli), tai $-(CH_2)_nY$, jossa n on kokonaisluku 1 - 4 ja Y on morfolino, $-SR^5$, $-C(O)OR^5$, $-C(O)N(R^6)_2$, $-N(R^6)_2$ tai $-N^+(R^6)_3X^-$, joissa R^5 on alempi alkyyli, kukin R^6 on muista riippumatta vety tai alempi alkyyli ja X on halogeeni), tai $-SR^7$ (jossa R^7 on alempi alkyyli, fenyyli-(alempi alkyyli), tai $-(CH_2)_nW$, jossa W on $-N(R^6)_2$ tai $-N^+(R^6)_3X^-$, ja n , R^6 ja X määritellään kuten aiemmin);

tai ryhmän R^1-CO- korvaa ryhmä $-CN$;

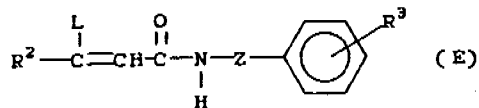
R^2 on alempi alkyyli, fenyyli tai fenyyli-(alempi alkyyli);

R^3 on halogeeni, hydroksyyli, alempi alkyyli, alempi alkoksi, bentsyylioksi, alempi halogeenialkyyli, alempi halogeenialkoksi, tai $-C(O)OR^5$, jossa R^5 määritellään kuten aiemmin; ja

Z on sidos, 2,5-tienyyli tai 2,5-furanyyli; tai tämän yhdisteen farmaseuttisesti hyväksyttävän suolan valmistamiseksi, joka menetelmä on tunnettu siitä, että se käsittää yhden tai useamman seuraavan vaiheen:

a) suoritetaan syaani-N-oksidi- tai formonitriili-
oksidikarboksyyliesterilähteen sykloadditio yhdisteeseen,
jonka kaava on (E):

5



10

jossa

R^2 on alempi alkyylili, fenyyli tai fenyyli-(alempi
alkyyli);

15

R^3 on halogeeni, hydroksyyli, alempi alkyylili, alempi
alkoksi, bentsyylioksi, alempi halogeenialkyylili, alempi
halogeenialkoksi, tai $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^5$, jossa R^5 on alempi alkyylili;
ja Z on sidos, 2,5-tienyyli tai 2,5-furanyyli; ja L on
poistuva ryhmä; isoksatsolin muodostamiseksi, jonka kaava
on (I);

20

b) kaavan (I) mukainen yhdiste, jossa R^1 on OR^4
(jossa R^4 on alempi alkyylili, alempi hydroksyylialkyyli,
fenyyli, fenyyli-(alempi alkyylili), ja R^2 , R^3 ja Z määri-
tellään kuten edellä, tai $\text{R}^1-\text{CO}-$ on korvattu $-\text{CN:llä}$)
hydrolysoidaan kaavan (I) mukaisen vapaan hapon saamisek-
si;

25

c) kaavan (I) mukainen jokin esteri muutetaan toi-
seksi kaavan (I) mukaiseksi esteriksi;

d) kaavan (I) mukainen yhdiste muutetaan kaavan (I)
mukaisen yhdisteen suolaksi;

30

e) kaavan (I) mukaisen yhdisteen jokin suola muu-
tetaan toiseksi kaavan (I) mukaisen yhdisteen suolaksi;

f) kaavan (I) mukainen vapaa happo, jossa R^1 on
hydroksyyli tai R^3 on hydroksyyli, vapautetaan tekemällä
happamaksi kaavan (I) mukaisen yhdisteen suola;

g) kaavan (I) mukainen yhdiste, jossa R^1 on hydroksyyli, tai R^1 -CO on korvattu syaanilla, esteröidään kaavan (I) mukaisen yhdisteen esterin muodostamiseksi;

h) kaavan (I) mukainen yhdiste, jossa R^3 on hydroksyyli, alkyloidaan vastaavaksi kaavan (I) mukaiseksi (alempi alkoksi)- tai (alempi halogeenialkoksi)-yhdisteeksi; tai

i) kaavan (I) mukainen yhdiste, jossa R^3 on bentsyylioksi, debentsyloidaan vastaavaksi hydroksyyliyhdisteeksi;

j) kaavan R^6X (jossa X on halogeeni ja R^6 on alempi alkyyli) mukaisella yhdisteellä alkyloidaan kaavan (I) mukainen yhdiste, jossa R^1 on OR^4 ja R^4 on $-(CH_2)_nY$, jossa n on kokonaisluku 1 - 4 ja Y on $-N(R^6)_2$, jossa kumpikin R^6 on toisesta riippumatta vety tai alempi alkyyli (tai R^1 on $-SR^7$, jossa R^7 on $-(CH_2)_nW$, jossa W on $-N(R^6)_2$, ja n ja R^6 määritellään kuten aiemmin), kvaternaarisen ammoniumsuolan muodostamiseksi, joka sisältää ryhmän $-N^+(R^6)_3X^-$; tai

k) kaavan (I) mukainen vapaa happo alkyloidaan alkyloivalla aineella, jonka kaava on $X(CH_2)_nY$, jossa X on halogeeni ja Y on $-SR^5$ tai $-C(O)OR^5$, kaavan (I) mukaisen yhdisteen muodostamiseksi, jossa Y on $-SR^5$ tai $-C(O)OR^5$.

2. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä [yhdisteen valmistamiseksi, jonka kaava on (Ia)], jossa

R^1 on $-OR^4$, jossa R^4 on alempi alkyyli; tai ryhmä R^1 -CO- on korvattu ryhmällä -CN;

R^2 on alempi alkyyli, fenyyli tai fenyyli-(alempi alkyyli);

R^3 on halogeeni, hydroksyyli, alempi alkyyli, alempi alkoksi, bentsyylioksi, alempi halogeenialkyyli, alempi halogeenialkoksi, tai $-C(O)OR^5$, jossa R^5 on alempi alkyyli; ja

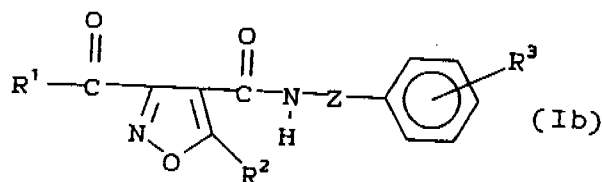
Z on sidos, 2,5-tienyyli tai 2,5-furanyyli; joka menetelmä on tunnettu siitä, että sanottu kaavan

(E) mukainen yhdiste saatetaan reagoimaan yhdisteen kanssa, jonka kaava on (F):



jossa R^9 on $\text{R}^4\text{-O-CO-}$ tai -CN , ja R^4 on alempi alkyyli, kaavan (Ia) mukaisen yhdisteen muodostamiseksi.

3. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä yhdisteen valmistamiseksi, jonka kaava on (Ib):



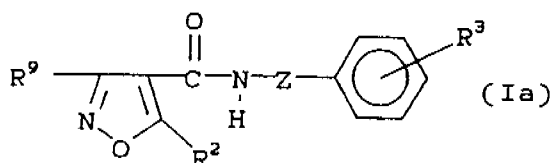
jossa

R^1 on -OH ;

R^2 on alempi alkyyli, fenyyli tai fenyyli-(alempi alkyyli);

R^3 on halogeeni, hydroksyyli, alempi alkyyli, alempi alkoksi, bentsyylioksi, alempi halogeenialkyyli, alempi halogeenialkoksi, tai -C(O)OR^5 , jossa R^5 on alempi alkyyli; ja

Z on sidos, 2,5-tienyyli tai 2,5-furanyyli; tai tämän yhdisteen farmaseuttisesti hyväksyttävän suolan valmistamiseksi, joka menetelmä on tunnettu siitä, että yhdiste, jonka kaava on (Ia):



jossa

R^9 on $\text{R}^1\text{-CO-}$ tai -CN ; ja

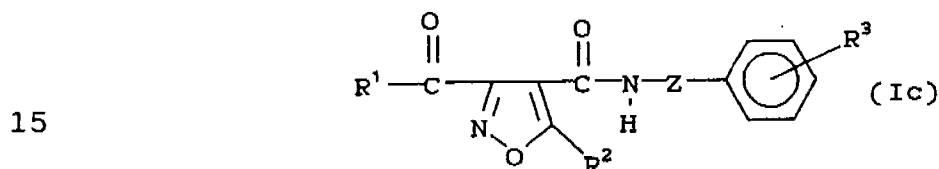
R^1 on $-OR^4$, jossa R^4 on alempi alkyyli;

R^2 on alempi alkyyli, fenyyli tai fenyyli-(alempi alkyyli);

R^3 on halogeeni, hydroksyyli, alempi alkyyli, alempi alkoksi, bentsyylioksi, alempi halogeenialkyyli, alempi halogeenialkoksi, tai $-C(O)OR^5$, jossa R^5 on alempi alkyyli; ja

Z on sidos, 2,5-tienyyli tai 2,5-furanyyli, hydrolysoidaan kaavan (Ib) mukaisen yhdisteen muodostamiseksi.

4. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä yhdisteen valmistamiseksi, jonka kaava on (Ic):



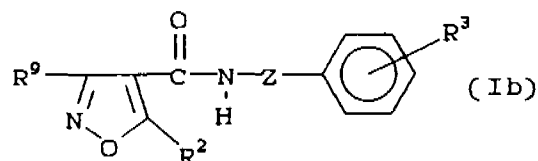
jossa

R^1 on $-OR^4$ (jossa R^4 on alempi alkyyli, fenyyli, fenyyli-(alempi alkyyli), tai $-(CH_2)_nY$, jossa n on kokonaisluku 1 - 4 ja Y on morfolino, $-C(O)N(R^6)_2$, tai $-N(R^6)_2$, joissa kumpikin R^6 on toisesta riippumatta vety tai alempi alkyyli, tai $-SR^7$ (jossa R^7 on alempi alkyyli, fenyyli-(alempi alkyyli), tai $-(CH_2)_nW$, jossa W on $-N(R^6)_2$, ja n ja R^6 määritellään kuten aiemmin);

R^2 on alempi alkyyli, fenyyli tai fenyyli-(alempi alkyyli);

R^3 on halogeeni, hydroksyyli, alempi alkyyli, alempi alkoksi, bentsyylioksi, alempi halogeenialkyyli, alempi halogeenialkoksi, tai $-C(O)OR^5$, jossa R^5 on alempi alkyyli; ja

Z on sidos, 2,5-tienyyli tai 2,5-furanyyli; joka menetelmä on tunnettu siitä, että yhdiste, jonka kaava on (Ib):



5

jossa

 R^9 on R^1 -CO tai -CN; R^1 on -OH;

10 R^2 on alempi alkyyli, fenyyli tai fenyyli-(alempi alkyyli);

R^3 on halogeeni, hydroksyyli, alempi alkyyli, alempi alkoksi, bentsyylioksi, alempi halogeenialkyyli, alempi halogeenialkoksi, tai $-C(O)OR^5$, jossa R^5 on alempi alkyyli; ja

15

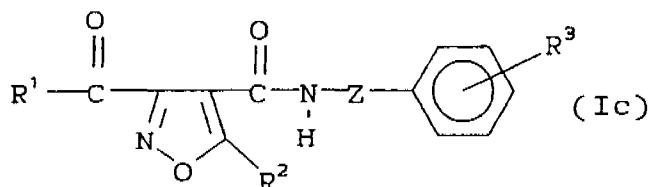
Z on sidos, 2,5-tienyyli tai 2,5-furanyyli; tai sen reaktiivinen johdannainen esteröidään ylimäärällä kaavan R^4OH mukaista alkoholia tai sen reaktiivista johdannaista, joissa R^4 on alempi alkyyli, fenyyli, fenyyli-(alempi alkyyli), tai $-(CH_2)_nY$, jossa n on kokonaisluku 1 - 4 ja Y on morfolino, $-C(O)N(R^6)_2$, tai $-N(R^6)_2$, joissa kumpikin R^6 on toisesta riippumatta vety tai alempi alkyyli; tai kaavan R^7SH mukaisella tiolilla tai sen reaktiivisella johdannaisella, joissa R^7 on alempi alkyyli, fenyyli-(alempi alkyyli) tai $-(CH_2)_nW$, jossa W on $-N(R^6)_2$, ja n ja R^6 määritellään kuten aiemmin, kaavan (Ic) mukaisen yhdisteen muo-

20

25 dostamiseksi.

5. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä yhdisteen valmistamiseksi, jonka kaava on (Ic):

30



35

jossa

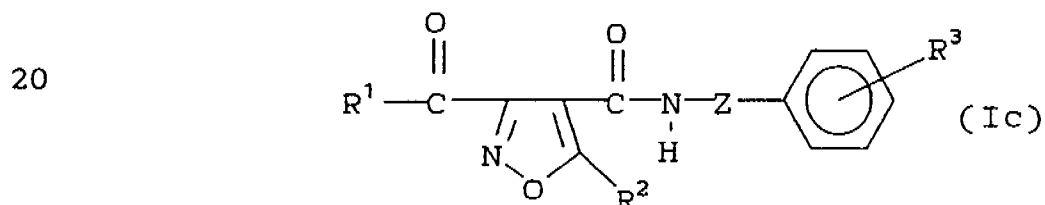
R^1 on $-OR^4$, jossa R^4 on alempi alkyyli tai alempi hydroksyylialkyyli;

R^2 on alempi alkyyli, fenyyli tai fenyyli-(alempi alkyyli);

5 R^3 on halogeeni, hydroksyyli, alempi alkyyli, alempi alkoksi, bentsyylioksi, alempi halogeenialkyyli, alempi halogeenialkoksi, tai $-C(O)OR^5$, jossa R^5 on alempi alkyyli; ja

10 Z on sidos, 2,5-tienyyli tai 2,5-furanyyli; joka menetelmä on tunnettu siitä, että kaavan (Ia) mukainen yhdiste tai sen reaktiivinen johdannainen saate-
taan reagoimaan kaavan R^4OH mukaisen yhdisteen tai sen reaktiivisen johdannaisen kanssa, joissa R^4 on hydroksyy-
lialkyyli tai alempi alkyyli, happokatalysaattorin läsnä
15 ollessa kaavan (Ic) mukaisen yhdisteen muodostamiseksi.

6. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä yhdis-
teen valmistamiseksi, jonka kaava on (Ic):



jossa

25 R^1 on $-OR^4$, jossa R^4 on $-(CH_2)_nY$, jossa n on kokonaisluku 1 - 4, ja Y on $-SR^5$ tai $-C(O)OR^5$, joissa R^5 on alempi alkyyli;

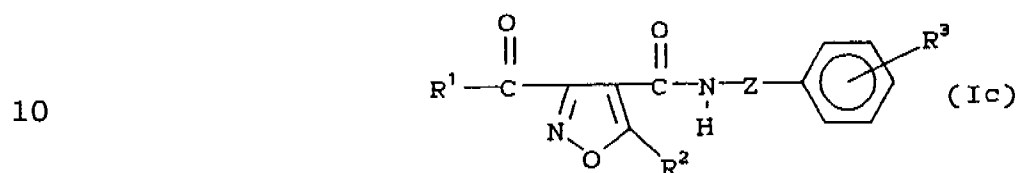
R^2 on alempi alkyyli, fenyyli tai fenyyli-(alempi alkyyli);

30 R^3 on halogeeni, hydroksyyli, alempi alkyyli, alempi alkoksi, bentsyylioksi, alempi halogeenialkyyli, alempi halogeenialkoksi, tai $-C(O)OR^5$, jossa R^5 määritellään kuten aiemmin; ja

35 Z on sidos, 2,5-tienyyli tai 2,5-furanyyli; joka menetelmä on tunnettu siitä, että kaavan (Ib)

mukainen yhdiste saatetaan reagoimaan kaavan XR^4 mukaisen alkyloivan aineen kanssa, jossa X on halogeeni ja R^4 määritellään kuten edellä, kaavan (Ic) mukaisen yhdisteen muodostamiseksi.

5 7. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä yhdisteen valmistamiseksi, jonka kaava on (Ic):



jossa

15 R^1 on $-OR^4$ (jossa R^4 on $-(CH_2)_nY$, jossa n on kokonaisluku 1 - 4, ja Y on $-N^+(R^6)_3X^-$, jossa kukin R^6 on muista riippumatta vety tai alempi alkyyli ja X on halogeeni) tai $-SR^7$ (jossa R^7 on $-(CH_2)_nW$, jossa W on $-N^+(R^6)_3X^-$ ja n, X ja R^6 määritellään kuten aiemmin);

20 R^2 on alempi alkyyli, fenyyli tai fenyyli-(alempi alkyyli);

R^3 on halogeeni, hydroksyyli, alempi alkyyli, alempi alkoksi, bentsyylioksi, alempi halogeenialkyyli, alempi halogeenialkoksi tai alempi alkoksikarbonyyli; ja

25 Z on sidos, 2,5-tienyyli tai 2,5-furanyyli; joka menetelmä on t u n n e t t u siitä, että kaavan (Ic) mukainen yhdiste, jossa R^1 on $-OR^4$ (jossa R^4 on $-(CH_2)_nY$, jossa n on kokonaisluku 1 - 4, ja Y on $-N(R^6)_2$, jossa kumpikin R^6 on toisesta riippumatta vety tai alempi alkyyli) tai R^1 on $-SR^7$ (jossa R^7 on $-(CH_2)_nW$, jossa W on $-N(R^6)_2$ ja n ja R^6 määritellään kuten aiemmin); R^2 on alempi alkyyli, fenyyli tai fenyyli-(alempi alkyyli); R^3 on halogeeni, hydroksyyli, alempi alkyyli, alempi alkoksi, alempi halogeenialkyyli, alempi halogeenialkoksi, tai alempi alkoksikarbonyyli; ja Z on sidos, 2,5-tienyyli tai 2,5-furanyyli, saatetaan reagoimaan kaavan R^6X mukaisen alkyloi-

30

35

van yhdisteen kanssa, jossa X ja R^6 määritellään kuten aiemmin, kaavan (Ic) mukaisen yhdisteen muodostamiseksi.

8. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että valmistetaan kaavan I mukainen yhdiste, jossa R^1 on $-OR^4$.

9. Patenttivaatimuksen 8 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että valmistetaan kaavan I mukainen yhdiste, jossa R^4 on vety, alempi alkyyli tai $-(CH_2)_nY$.

10. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että valmistetaan kaavan I mukainen yhdiste, jossa R^2 on alempi alkyyli.

11. Patenttivaatimuksen 10 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että valmistetaan kaavan I mukainen yhdiste, jossa R^2 on metyyli.

12. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että valmistetaan kaavan I mukainen yhdiste, jossa R^3 on asemassa 4' ja on alempi alkyyli, alempi alkoksi, alempi halogeenialkyyli tai halogeenialkoksi.

13. Patenttivaatimuksen 12 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että valmistetaan kaavan I mukainen yhdiste, jossa R^3 on 4'-(1,1-dimetyylietyyli), 4'-metoksi, 4'-trifluorimetyyli tai 4'-trifluorimetoksi.

14. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että valmistetaan kaavan I mukainen yhdiste, jossa Z on sidos.

15. Patenttivaatimuksen 9 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että valmistetaan kaavan I mukainen yhdiste, jossa R^2 on alempi alkyyli ja Z on sidos.

16. Patenttivaatimuksen 15 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että valmistetaan kaavan I mukainen yhdiste, jossa R^3 on asemassa 4' ja on alempi alkyyli, alempi alkoksi, alempi halogeenialkyyli tai alempi halogeenialkoksi.

17. Patenttivaatimuksen 16 mukainen menetelmä,
t u n n e t t u siitä, että valmistetaan 3-karboksi-5-
metyyli-N-(4'-trifluorimetyyli)fenyyli-4-isoksatsolikar-
boksamidi; tai 3-karboksi-5-metyyli-N-(4'-trifluorimetok-
5 si)fenyyli-4-isoksatsolikarboksamidi; tai 3-karboksi-5-
metyyli-N-(4'-metoksi)fenyyli-4-isoksatsolikarboksamidi;
tai 3-karboksi-5-metyyli-N-(4'-(1,1-dimetyylietyyli))fe-
nyyli-4-isoksatsolikarboksamidi.

Viitejulkaisuja - Anförda publikationer

Julkisia suomalaisia patenttihakemuksia: - Offentliga finska patentansökningar

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

FI _____

CH _____

DE H 2854438 (C07D 261/18)
H 2655009 (- 4 -)

DK _____

FR _____

GB _____

NO _____

SE _____

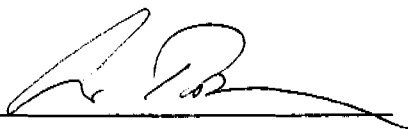
US _____

Merkitse hakemusjulkaisun (esim. saksal. Offenlegungsschrift) numeron
eteen H ja vastaavasti kuulutus- ja patenttijulkaisun numeron eteen K ja P.

EP

WO

Muita julkaisuja: - Andra publikationer:

2/5-95 

Allekirjoitus