

(19)



SUOMI - FINLAND

(FI)

PATENTTI- JA REKISTERIHALLITUS

PATENT- OCH REGISTERSTYRELSEN

FINNISH PATENT AND REGISTRATION OFFICE

(10) **FI 760877 A7**

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

(21) Patentihakemus - Patentansökan - Patent application **760877**

(51) Kansainvälinen patenttiluokitus - Internationell patentklassifikation -
International patent classification (IPC¹)
C07C 65/20

(22) Tekemispäivä - Ingningsdag - Filing date **07.09.1972**

(23) Saapumispäivä - Ankomstdag - Reception date **01.04.1976**

(41) Tullut julkiseksi - Blivit offentlig - Available to the public **01.04.1976**

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

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

08.09.1971	GB	7141852	24.02.1972	GB	728609
24.02.1972	GB	728608	24.02.1972	GB	728610
29.03.1972	GB	7214909	01.08.1972	GB	7235818
29.08.1972	GB	7240079			

(71) Hakija - Sökande - Applicant

1 •The Wellcome Foundation Limited, 980 Great West Road, BRENTFORD MIDDLESEX TW8 9GS, ISO-BRITANNIA, (GB)

(72) Keksijä - Uppfinnare - Inventor

1 •Hodson, Harold Francis, United Kingdom, ISO-BRITANNIA, (GB)

2 •Batchelor, J. F., United Kingdom, ISO-BRITANNIA, (GB)

3 •Gorvin, John Henry, United Kingdom, ISO-BRITANNIA, (GB)

(74) Asiamies - Ombud - Agent

Kolster Oy Ab, Salmisaarenaukio 1, 00180 Helsinki

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

Menetelmä kiinteän trisyklisen yhdisteen valmistamiseksi

Förfarande för framställning av en fast tricyklisk förening

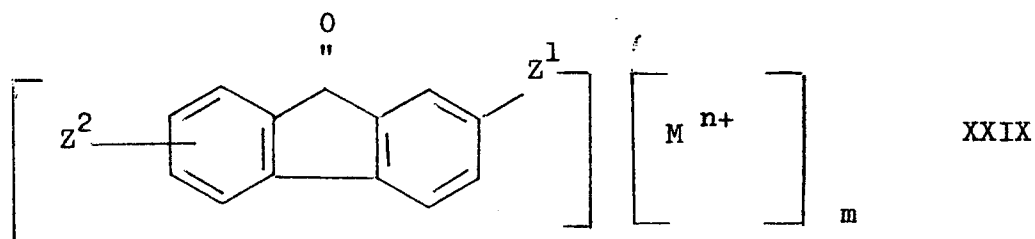
(62) Jakamalla erotettu hakemuksesta - Avdelad från ansökan - Divided from application: **722465**

The Wellcome Foundation Limited; 183-193 Euston Road, Lontoo N.W.1.,
Englanti

Menetelmä kiinteän trisyklisen yhdisteen valmistamiseksi - Förfarande för
framställning av en fast tricyklisk förening

Jakamalla erotettu hakemuksesta 2465/72

Tämän keksinnön kohteena on menetelmä kiinteän trisyklisen yhdisteen
valmistamiseksi, jonka kaava on:



jossa Z^1 on karboksylaattiryhmä, Z^2 on karboksyyliryhmä tai karboksylaatti-
ryhmä, M on natrium, kalium, kalsium, magnesium, ammonium tai orgaaninen
emäs, n on 1 tai 2, m on 1 tai 2 ja tulo m.n on 2, kun Z^2 on karboksylaatti-
ryhmä, ja se on 1, kun Z^2 on karboksyyliryhmä.

On havaittu, että kaavan I mukaiset trisykliset yhdisteet ovat ak-
tiivisia nisäkkäissä ja nisäkäspreparaateissa in vitro estäessään allergi-

sia reaktioita, jotka liittyvät reagiinisiin, esim. ihmisessä astmaa aiheuttaviin vasta-aineisiin, ja että tämä teho johtuu herkistymistä välittävien aineiden vapautumisen estymisestä.

Kaavan I mukaisten yhdisteiden estovaikutus on osoitettu

a) kokeissa, joissa käytetään passiivisen ihoherkistymän reaktiota (PCA-koe), jolloin määritetään määrätyn, suonensisäisesti ruiskutetun antigeenin ja soluihin kiinnittyneen, reagiinisen, edeltä käsin nisäkkään ihoon ruiskutetun vasta-aineen aiheuttama ihoreaktio (kts. esim. Z.Ovary, Fedn. Proc. Am. Soc. Exp. Biol., 24, 94 (1965)),

b) kokeissa, joissa määritetään vapautuneen histamiinin määrä aktiivisesti herkistettyjen rottien vatsakalvon syöttösolujen antigeenikäsitteilyn jälkeen (vrt. esim. 1. Acta Pharmacol. et Toxicol, 30, Supp. 1 (1971) ja 2. Thorax, 27/1, 38 (1972)) ja

c) kokeissa, joissa määritetään vapautuneen histamiinin määrä ihmisen hienonnetusta keuhkokudoksesta, joka on passiivisesti herkistetty reagiinisella vasta-aineella in vitro vastaavalla antigeenillä käsittelyn jälkeen (Br. Med. J., 3, 272 (1968)). Kaavan I happojen teho on osoitettu yllä kuvatulla tavalla käyttäen karboksylaattianioniliuoksia.

Terapeuttisten kokeiden tulokset (passiivinen ihoherkistysreaktio, PCA).

Fluorenoni		Estovaikutus (%) annettaessa alla oleva määrä (mg/kg) yhdistettä suoneen				
Z ¹	Z ²	30	10	3	1	0,3
CO ₂ H	7-CO ₂ H				85 [*]	73 ^{**}
CO ₂ H	H		100	54	19	13
CO ₂ H	7-NO ₂	100	100	74	34	
CO ₂ H	7-OMe		94	76	72	30
CONH ₂	7-CONH ₂		31			
CO ₂ Me	7-CO ₂ Me	64	8			
CO ₂ H	7-MeCO		94	72	60	20
CO ₂ Na	7-CO ₂ Na				89 [*]	73 ^{**}
CO ₂ H	7-Cl		88	64	64	10
CO ₂ H	7-Br		60	31		
CO ₂ H	7-CN	100	100	84	71	34
CO ₂ H	7-Et		93	81	76	63
CO ₂ H	7-Bu	66	53	9		
CON.Et ₂	H	36				
CO ₂ Bu	7-CO ₂ Bu		12			
CO ₂ Na	7-CO ₂ Bu		73	70	56	32
CO ₂ Na	7-CO ₂ Pr		83	73	62	30
CO ₂ H	7-CONEt ₂		67	35		

^{*}) annos 0,5 mg/kg

^{**}) annos 0,25 mg/kg

Ksantoni		Estovaikutus (%) annettaessa alla oleva määrä (mg/kg) yhdistettä suoneen				
Z ¹	Z ²	30	10	3	1	0,3
CO ₂ H	H	79 ⁺)	71	56 ⁺⁺)	14	
CO ₂ H	7-CO ₂ H	92	91	91	77	39
CO ₂ H	6-CO ₂ H	90 ⁺)		94	81	78
CO ₂ H	8-CO ₂ H	93	12			

Huom. Ksantoni-2,8-dikarboksyylihappo on sama yhdiste kuin ksantoni-1,7-dikarboksyylihappo.

+) annos 25 mg/kg

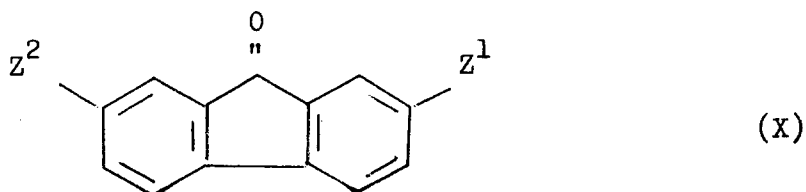
++) annos 5 mg/kg

Akridoni							
Z ¹	Z ²	Z ³					
CO ₂ H	H	NH		96		79	70
CO ₂ H	6-CO ₂ H	NH	100	93		79	75 ⁺)
CO ₂ H	7-CO ₂ H	NMe	88	80	72	71	46

+) annos 0,5 mg/kg

Kaavan I farmaseuttisesti hyväksyttäviä suoloja ovat ammoniumsuolat, alkalimetallisuolat, esim. natrijm- ja kaliumsuolat, maa-alkalimetallisuolat, esim. magnesium- ja kalsiumsuolat ja orgaanisten emästen suolat, esim. sellaiset amiinisuolat kuin trietanoliamiini- ja dietyyliaminoetyyliamiini-suolat sekä piperatsiini- ja morfoliini-suolat. Erityisen käyttökelpoisia ovat kaavan I vesiliukoiset suolat ja suositeltavimpia suolat, joiden liukoisuus veteen on vähintään 1 mg/ml. Kaavan I suolojen antiallerginen teho johtuu anionista, eikä kationin luonne vaikuta tehoon, mutta lääketieteellisistä syistä on kationin tietenkin oltava farmaseuttisesti hyväksyttävä.

Käsiteltävänä olevan keksinnön uusiin yhdisteisiin kuuluvat myös kaavaa



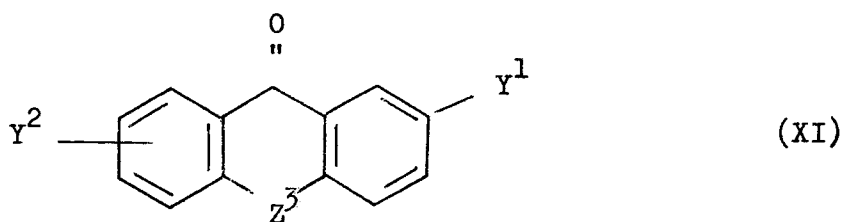
olevat kiinteät, trisykliset yhdisteet, joiden kaavassa Z¹ on karboksylaattisuolaryhmä, ja Z² merkitsee karboksyyli-ryhmää tai karboksylaattisuolaryhmää.

Käsiteltävänä oleva keksintö tarjoaa myös uusina tuotteina kiinteätä dinatriumfluorenoni-2,7-dikarboksyylaattia, dinatriumfluorenoni-2,7-dikarboksy-laattimonohydraattia ja dinatriumfluorenoni-2,7-dikarboksyylaattihiukkasia, joiden halkaisija on 0,5-7 μ .

Kaavan I yhdisteitä voidaan valmistaa minkä tahansa menetelmän avulla, jota ko. alalla käytetään niiden ja kemiallisesti vastaavien yhdisteiden valmistuksessa. Yleensä kaavan I yhdisteitä, joissa sekä Z^1 että Z^2 on karboksylaattijohdannainen (esim. amidi, esteri tai suola), valmistetaan käsittelemällä vastaavaa happoa sopivalla tavalla. Joissakin tapauksissa on kuitenkin mahdollista valmistaa tällaisia johdannaisia karboksyylihappoa ensin eristämättä joko valitsemalla reagoivat aineet sopivasti tai muodostamalla haluttu johdannainen hapon reaktioseoksessa happoa ensin eristämättä.

Seuraavassa kuvataan menetelmiä kaavan I dikarboksyylaattihappojen ja -suolojen valmistamiseksi, mutta on selvää, että joissakin tapauksissa näitä menetelmiä voidaan käyttää kaavan I vastaavien esterien tai amidien saamiseksi.

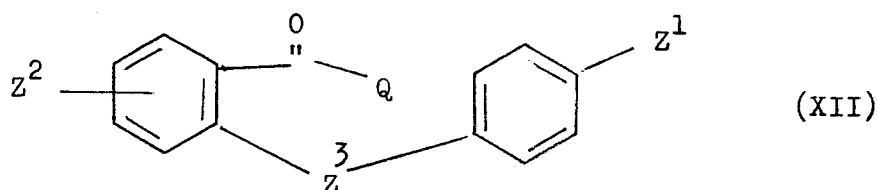
1. Kaavaa XI



olevan yhdisteen hydrolyysi. Kaavassa Y^1 on karboksyyli-ryhmän prekursori, esim. nitriiliryhmä, trikloorimetyyli-ryhmä tai COL^1 -ryhmä, jossa L^1 on luovuttava ryhmä, jollaisena voi olla nukleofiilinen atomi tai ryhmä, esim. trikloorimetyyli-ryhmä, valinnaisesti substituoitu aminoryhmä, halogeeniatomi tai alkoksiryhmä, Y^2 on karboksyyli-ryhmä tai yllä määritelty Y^1 -ryhmän prekursori ja Z^3 merkitsee samaa kuin kaavassa I. Hydrolyysi suoritetaan mukavimmin kuumentamalla kaavan XI yhdistettä ja laimeata emäsvesiliuosta tai laimeata mineraalihappovesiliuosta, valinnaisesti orgaanista happoliuosta. Voidaan käyttää esim. laimeata rikkihappoa, laimeata kloorivetyhappoa etikkahapon kera tai laimeata natriumhydroksidivesiliuosta. Hydrolysoitaessa alkalivesiliuoksella saadaan mm. dikarboksylaattisuolan vesiliuos, mutta haluttaessa saada maksimimäärä dikarboksyylihappoa on reaktioseos hapotettava hydrolyysin päätyttyä hapon saostamiseksi. Jos toisaalta haluttu lopputuote on dikarboksylaattisuola voidaan hydrolyysin jälkeen lisätä halutun suolan kationi saostamaan tavalliseen tapaan haluttu suola vastaavaa happoa eristämättä.

Hydrolyysiä, esim. alkoholyysiä ja ammonolyysiä vastaavien nukleofiilisten substitutioreaktioiden avulla voidaan kaavan XI yhdisteistä suoraan valmistaa kaavan I muitakin yhdisteitä kuin dikarboksyylihappoa. Niinpä kaavan XI yhdisteen ja sopivan alkoholin reaktio johtaa kaavan I esteriin ja reaktio ammoniakin tai sopivan primäärisen tai sekundäärisen amiinin kanssa johtaa kaavan I amidiin.

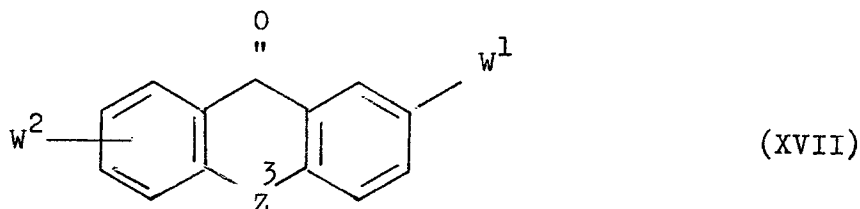
2. Kaavaa XII



olevan yhdisteen syklistointi. Kaavassa Z^1 , Z^2 ja Z^3 merkitsevät samaa kuin kaavassa I ja Q on hydroksyyli-, alkoksi- tai valinnaisesti substituoitu aminoryhmä, halogeeniatomi, RCO_2 -ryhmä tai RSO_3 -ryhmä, joissa R on alkyyli tai aryyli. Syklistointi voidaan suorittaa esim. kuumentamalla kaavan XII yhdistettä kohotetussa lämpötilassa, esim. lämpötilaan noin 300°C saakka. Mieluiten kuumentaminen suoritetaan vedettömästi Lewis-hapon tai protoonisen hapon, valinnaisesti poolittoman liuottimen läsnäollessa. Suositeltavia Lewis-happoja ovat booritrifluori ja alumiinitrikloridi ja suositeltavia protonihappoja ovat rikki-, kloorivety- ja polyfosforihappo.

Jos kuitenkin Z^2 on kaavan I muodostuvan yhdisteen 5-asemassa oleva karboksylaattisubstituentti, on reaktio-olosuhteet ja/tai Q-ryhmä valittava niin, että Z^2 -ryhmän reaktio estyy.

3. Kaavaa XVII

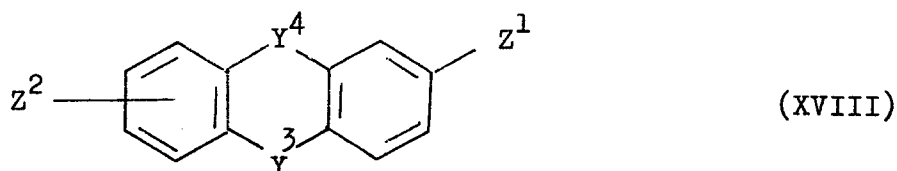


olevan yhdisteen hapetus. Kaavassa W^1 ja W^2 ovat kumpikin alempi alkyyliryhmä tai $\text{C}(\text{:O})\text{R}$ -ryhmä, jossa R on valinnaisesti substituoitu 1-4 hiiliatomia sisältävä alempi alkyyliryhmä tai $-\text{OH}$ edellyttäen, etteivät sekä W^1 ja W^2 ole kumpikin $\text{C}(\text{:O})\text{OH}$ ja Z^3 merkitsee samaa kuin kaavassa I. Yhdisteiden, joissa W^1 ja/tai W^2 ovat alempia alkyyliryhmiä, hapetus voi tapahtua tavanomaisilla hapettimilla, esim. happamalla tai emäksisellä kalium-

permanganaattivesiliuoksella, kromitrioksidilla esim. etikka- tai rikkihapon kera, hapella tavanomaisen katalyytin, esim. lyijy-, koboltti- ja mangaanisuolojen kuten lyijyasetaatin kera tai natriumdikromaatin vesiliuoksessa.

Yhdisteiden, joissa W^1 ja/tai W^2 ovat $C(:O)R$ -ryhmä, hapetus voidaan suorittaa tavanomaisilla hapettimilla, esim. kromitrioksidilla esim. etikka- tai rikkihapon kera, alikloori- ja alibromihapokesuolan vesiliuoksilla emäksen läsnäollessa, natrium- tai kaliumdikarbonaatilla etikkahapon kera tai typpihapolla. Hapottaminen suoritetaan sopivimmin kuumentamalla neste faasisa.

4. Kaavaa XVIII



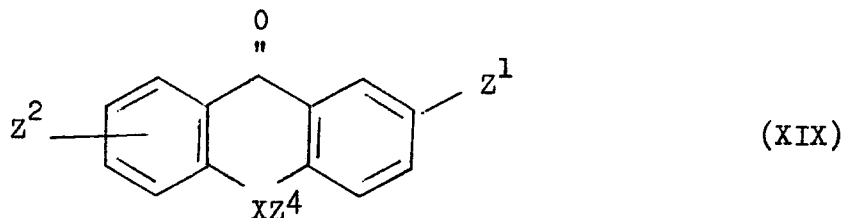
olevan yhdisteen hapetus. Kaavassa Z^1 ja Z^2 merkitsevät samaa kuin kaavassa I, Y^3 on sama kuin yllä kaavassa I määriteltä Z^3 -ryhmä ja Y^4 on metyleeniryhmä tai Y^4 on CH tai CR, jossa R on alempi alkyyli, ja Y^3 on N. Kaavan XVIII yhdisteiden hapetus voidaan suorittaa tavanomaisilla hapettimilla, esim. typpihapolla, alikloori- ja alibromihapokkeen vesiliuoksilla emäksen läsnäollessa, kromitrioksidilla esim. etikka- tai rikkihapon kera tai natriumdikromaatin vesiliuoksella.

Kaavan XVIII yhdisteiden, joissa Y^4 on metyleeniryhmä ja Y^3 on sidos, happi tai NR, jossa R on 1-4 hiiliatomia sisältävä alkyyli, hapetus voidaan myös suorittaa tavanomaisilla hapettimilla esim. hapella triton B:n läsnäollessa pyridiiniliuoksessa tai hapella kalium-tert.-butoksidin, tert.-butanolin tai dimetyylisulfoksidin läsnäollessa.

Kaavaa XVIII vastaavia yhdisteitä, joissa joko Z^1 tai Z^2 tai molemmat on korvattu kaavassa XVII määritellyllä ryhmällä W^1 tai W^2 , voidaan myös hapettaa kaavan I dikarboksylaattihappojen tai -suolojen saamiseksi. Tällaisten yhdisteiden hapetus voidaan suorittaa tavanomaisilla hapettimilla, esim. kromitrioksidilla esim. etikka- tai rikkihapon kera tai natriumdikromaattivesiliuoksella. Tällaisia yhdisteitä, joissa W^1 ja W^2 eivät ole alkyyli, voidaan myös hapettaa esim. alibromi- tai alikloorihapokesuolan vesiliuoksilla emäksen läsnäollessa tai -typpihapolla. Yllä mainitut hapetukset, joissa käytetään natriumdikromaattivesiliuosta, on edullista suorittaa kohotetussa

lämpötilassa suljetussa astiassa. Ryhmien W^1 ja W^2 hapetus suoritetaan mieluiten lämpötilassa $200-210^\circ\text{C}$. Ksantoniytimen hapetus suoritetaan mieluiten lämpötilassa $240-260^\circ\text{C}$.

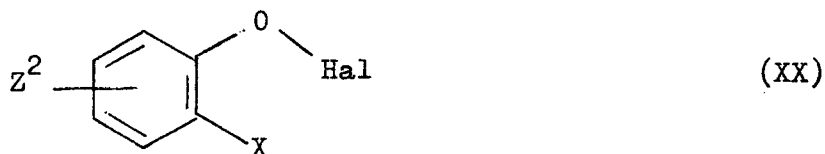
5. Kaavaa XIX



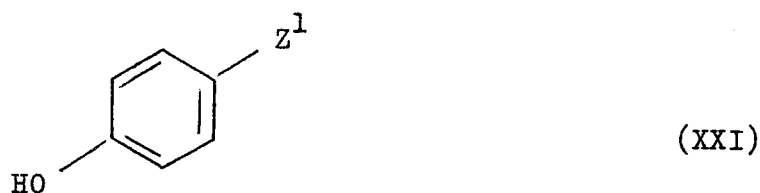
olevan yhdisteen syklistointi. Kaavassa Z^1 ja Z^2 merkitsevät samaa kuin yllä määritellyssä kaavassa I ja Z^4 hydroksyyli-ryhmä tai NHR^1 -ryhmä, jossa R^1 on vety tai 1-4 hiiliatomia sisältävä alkyyliryhmä ja X on luovuttava ryhmä, esim. halogeeni kuten kloori, hydroksyyli, p-tolueeni-sulfonyylioksi nitro tai sulfinaatti. Syklistointi voidaan suorittaa kuumentamalla kaavan XIX yhdistettä, jossa X on muu kuin nitro, lämpötilaan noin 120°C saakka emäshydroksidin, esim. natriumhydroksidin valinnaisesti poolisen liuottimen, esim. veden tai etanolivesiliuoksen läsnäollessa. Jos X on nitro-ryhmä, syklistointi on edullista suorittaa dipoolisessa, aproottisessa liuottimessa, esim. dimetyylisulfoksidissa, dimetyyliasetamidissa, N-metyyli-2-pyrrolidonisulfolaanissa, heksametyylifosforamidissa, dimetyyliformamidissa, tai asetonitriilissä kohotetussa lämpötilassa $50-150^\circ\text{C}$, mieluiten $100-120^\circ\text{C}$.

Vaihtoehtoisesti voidaan kaavan XIX yhdiste, jossa jompi kumpi Z^1 tai Z^2 tai molemmat on korvattu yllä määritellyllä karboksyyli-alkyyliprekursoriryhmällä Y^1 ja X on muu kuin nitro, syklistoida ja hydrolysoida samanaikaisesti. Tällainen reaktio voidaan suorittaa kuumentamalla kaavan XIX yhdistettä lämpötilaan noin $1-120^\circ\text{C}$ saakka emäshydroksidin, esim. natriumhydroksidin ja valinnaisesti poolisen liuottimen, esim. veden tai etanolivesiliuoksen läsnäollessa.

Kaavan XIX väliyhdisteet voidaan valmistaa Friedel-Craftsreaktion avulla, jolloin annetaan kaavaa XX

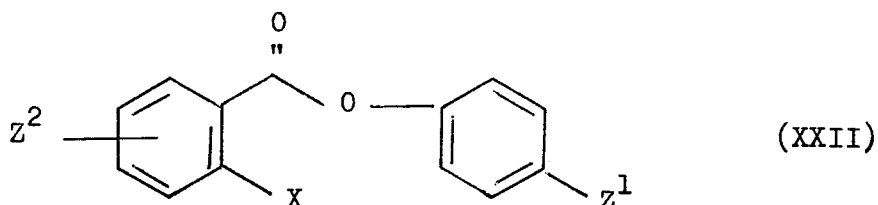


olevan yhdisteen, jonka kaavassa Hal on halogeeni ja X ja Z^2 merkitsevät samaa kuin kaavoissa XIX ja I, reagoida kaavaa XXI



olevan yhdisteen kanssa, jonka kaavassa Z^1 merkitsee samaa kuin kaavassa XIX. Reaktio suoritetaan Lewis-hapon, esim. alumiinikloridin ja valinnaisesti poolisen liuottimen, esim. nitrobenkseenin läsnäollessa kohotetussa lämpötilassa, mieluiten 50°C :sta reaktioseoksen palautuslämpötilaan.

Vaihtoehtoisesti voidaan kaavan XIX väliyhdisteitä, joissa Z^4 on hydroksyyli-ryhmä, voidaan valmistaa kuumentamalla kaavaa XXII

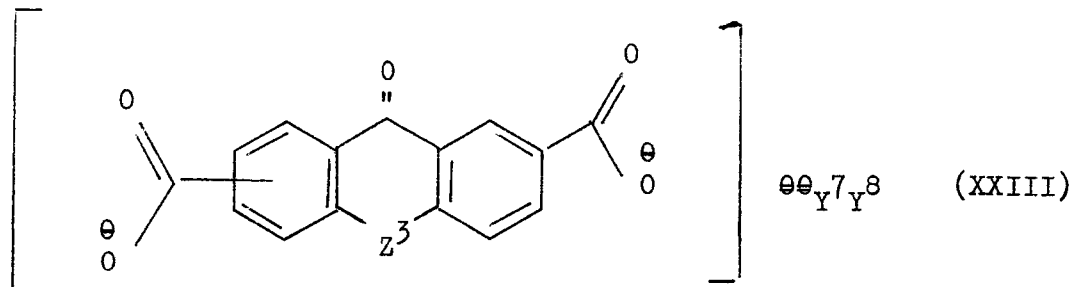


olevaa sopivaa yhdistettä, jonka kaavassa Z^1 , Z^2 ja X merkitsevät samaa kuin kaavassa XIX Lewis-hapon, esim. alumiinikloridin ja valinnaisesti poolittomana liuottimena esim. nitrobenkseenin tai tetrakloorietaanin läsnäollessa kohotetussa lämpötilassa 50°C :ta reaktioseoksen palautuslämpötilaan. Näissä olosuhteissa kaavan XXII yhdisteet järjestyvät uudelleen kaavan XIX vastaaviksi yhdisteiksi.

Kaavan I happojen farmaseuttisesti hyväksyttäviä suoloja valmistetaan minkä tahansa tavanomaisen menetelmän avulla esim. neutraloimalla vastaavaa karboksyylihappoa sopivalla Brönstedt-emäksellä tai kaksoispilkoamalla kaavan I hapon suolaa farmaseuttisesti sopivan suolan saamiseksi. Karboksyylihappona voi olla eristetty happo tai se voi olla esim. yllä kuvatulla tavalla valmistetun hapon reaktioseoksessa. Sopivia Brönstedt-emäksiä ovat orgaaniset emäkset, esim. etanoliamiini, ammoniakkaa sisältävät emäkset ja alkalimetalli- ja maa-alkalimetallikationit. Kaksoispilkoaminen on edullista suorittaa ioninvaihtohartsilla, jolloin kaavan I suolaliuos valutetaan sopivan emäksen farmaseuttisesti hyväksyttävää kationia sisältävän kationinvaihdinhartsin läpi. Kaksoispilkoaminen voidaan myös suorittaa kaavan I hapon suolan ja halutun farmaseuttisesti hyväksyttävän kationisuolan liuoksessa.

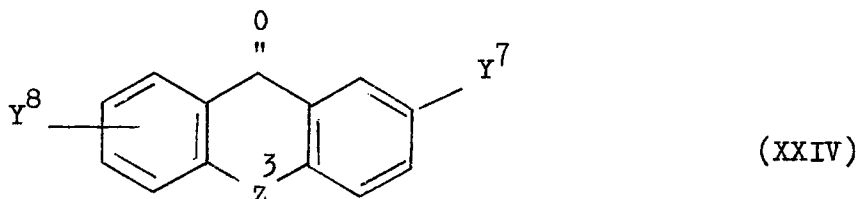
Erityisesti voidaan kaavan I farmaseuttisesti hyväksyttäviä suoloja varmistaa yhden tai useamman seuraavan menetelmän avulla.

1) Kaavan XXIII yhdisteen reaktio poolisessa väliaineessa.



Kaavassa Y^7 ja Y^8 ovat vetyioni ja muut ovat vetyioni tai emäksen kanssa muodostuneen halutun suolan kationi tai Y^7 ja Y^8 ovat yhdessä tai erikseen halutun suolan kationista poikkeava yksi tai kaksi kationia ja Z^3 merkitsee samaa kuin kaavassa I.

2) Kaavan XXIV yhdisteen reaktio poolisessa väliaineessa.



Kaavassa Y^7 ja Y^8 ovat samanlaisina tai erilaisina karboksyyli-ryhmä, Y^1 merkitsee samaa kuin yllä määritellyssä kaavassa XI ja Z^3 merkitsee samaa kuin yllä. Reaktio tapahtuu sopivan Brönstedt-emäksen kanssa ja kun Brönstedt-emäs ei sisällä hydroksyyli-iona, veden läsnäollessa. Esimerkkejä sopivista Brönstedt-emäksistä ovat alkali- ja maa-alkalimetallioksidit ja -hydroksidit, joilla saadaan kaavan I vastaavat alkali- ja maa-alkalimetallisuolat. On suositeltavaa kuumentaa reaktioseosta.

Kaavan I suolat voidaan eristää reaktioväliaineesta tavanomaisen menetelmän avulla, jota käytetään suolojen eristämiseksi niiden liuoksesta poolisessa väliaineessa. Niinpä suolat voidaan eristää saostamalla tai poistamalla poolinen väliaine.

Suolan saostaminen voidaan suorittaa kiteyttämällä sekaluuottimessa tai lisäämällä ylimäärä emästä tai sen suolaa muodostamaan eristettävän suolan kationi, jonka ylimäärä on huomattavasti suurempi kuin moolinen suhde mainitussa eristettävässä suolassa.

Sekaluuotinkiteyttäminen voidaan suorittaa lisäämällä poolisessa

väliaineessa olevaan kaavan I suolaliuokseen toista poolista liuotinta, joka on eri kuin aikaisempi poolinen liuotin, mutta liukenee siihen. Kaavan I suolaa liukenee tähän toiseen liuottimeen vähemmän kuin aikaisempaan pooliseen liuottimeen.

Poolisen väliaineen poisto voidaan suorittaa haihduttamalla, esim. kylmäkuivaamalla tai tislamalla atseotrooppisesti.

Mieluiten kaavan I suolat puhdistetaan ennen niiden lisäämistä farmaseuttiseen koostumukseen. Puhdistus voidaan suorittaa minkä tahansa tavanomaisen menetelmän avulla. Eräissä erityisen käyttökelpoisessa puhdistusmenetelmässä kaavan I epäpuhtas, kiinteä suola eristetään reaktioseoksesta, jossa mainittu suola on muodostunut minkä tahansa yllä kuvatun kaavan I suolajon eristämismenetelmän avulla. Suola liuotetaan kloorivetyhappoon, kaavan I vastaava happo otetaan talteen kiinteänä. Kaavan I happo neutraloidaan Brönstedt-emäksellä, jonka kationi on kaavan I halutun suolan kationi, kiinteät epäpuhtaudet poistetaan suodattamalla ja kaavan I suola eristetään yllä kuvatun menetelmän avulla.

On käytännöllistä puhdistaa kaavan I happo ennen neutralointia kiteyttämällä uudelleen tai eristämällä N,N-dimetyyliformamidiadditiotuote ja kuumentamalla sitten additiotuotetta N,N-dimetyyliformamidin poistamiseksi.

Kaavan I happojen esterit ja amidit voidaan valmistaa minkä tahansa tavanomaisen menetelmän avulla. Näitä ovat hapon tai happokloridin esteröinti alkyylialkoholilla, jolloin saadaan vastaava alkyyliesteri sekä hapon tai happokloridin ja ammoniakkin tai alkyyliamiinin reaktio, jolloin saadaan vastaava amidi tai N-alkyyli-substituoitu amidi. Kaavan I yhdisteitä, joissa Z^1 ja Z^2 ovat erilaisina happo, esteri, amidi tai suola, voidaan valmistaa yllä kuvattujen menetelmien ja tarpeen vaatiessa osittaishydrolyysin avulla.

Kaavan I yhdisteet ovat käyttökelpoisia hoidettaessa ja estettäessä erilaisia allergisia tiloja, joiden ensisijaisena syynä on ulkosyntyisen antigeenin ja reagiinisen vasta-aineen reaktio. Tällaisia tiloja ovat esim. allerginen astma, heinänuha (allerginen nenäkatarrin), allerginen sidekalvotulehdus, suun märkivät haavaumat, ihottumat ja allerginen nokkoskuume.

Kaavan I yhdisteen estävän tai lääkkeellisen annoksen määrä vaihtelee tietenkin hoidettavan allergisen tilan luonteesta ja vaikeusasteesta, ko. kaavan I yhdisteestä ja sen antotavasta riippuen. Yleensä annos on 2 μg - 100 mg nisäkkään painokiloa kohti.

Kun on kyse yllä kuvatusta allergiatilasta, esim. allergisesta astmasta, on kaavan I yhdisteen sopiva annos 5 μg - 0,5 mg, mieluiten 20 μg - 0,2 mg, esim. noin 0,1 mg hoidettavan potilaan painokiloa kohti käytettäessä

myöhemmin selostettavaa antotapaa (keuhkoon). Annettaessa koostumusta suoneen on kaavan I yhdisteen sopiva annos 0,2-100 mg potilaan painokiloa kohti ja annettaessa koostumusta suun kautta on kaavan I yhdisteen sopiva annos 2-50 mg potilaan painokiloa kohti.

Annettaessa koostumusta nenän kautta esim. allergisen nenäkatarrin hoidossa on kaavan I yhdisteen sopiva annos 2 μ g - 4 mg potilaan painokiloa kohti.

Kun on kyse fluorenoni-2,7-dikarboksyylaattisuoloista, on allergista astmaa hoidettaessa erittäin sopiviksi annoksiksi havaittu alla olevat määrät. Kaikki annokset vapaan dikarboksyyliliapon painomääriä hoidettavan potilaan painokiloa kohti. Allergisessa astmassa annettaessa keuhkoihin 20 μ g 0,2 mg, mieluiten 0,1 mg, annettaessa suoneen 1-10 mg ja annettaessa suun kautta 10-40 mg sekä allergisessa nenäkatarrissa annettaessa nenän kautta 10 μ g - 0,4 mg.

Käsiteltävänä olevan keksinnön farmaseuttiset koostumukset muodostuvat kaavan I yhdisteestä tehoaineena ja lisäksi ne saattavat sisältää farmaseutisestisesti hyväksyttävää kantoainetta ja valinnaisesti muita lääkkeellisiä aineosia. Koostumuksiin kuuluvat koostumukset, jotka sopivat suun, peräaukon, silmien, keuhkojen, nenän, ihon kautta sekä paikalliseen tai ruoansulatuskanavan ulkopuoliseen antoon (joihin kuuluu anto ihon alle, lihakseen ja suoneen), joskin sopivin antotapa riippuu kussakin tapauksessa hoidettavan tilan luonteesta ja vaikeusasteesta sekä tehoaineen luonteesta. Mukavimmin koostumukset voivat olla yksittäisannoksina ja ne voidaan valmistaa farmasian hyvin tuntemin keinoin.

Suun kautta antoon sopivia, käsiteltävänä olevan keksinnön mukaisia farmaseuttisia koostumuksia voidaan valmistaa erillisinä yksikköinä, esim. kapseleina, tärkkelyskapseleina tai tabletteina, joista jokainen sisältää ennalta määrätyn määrän tehoainetta, jauheena tai rakeina, liuoksena tai suspensiona nesteessä, öljy vedessä tai vesi öljyssä emulsiona. Tällaisia koostumuksia voidaan valmistaa minkä tahansa farmasian menetelmän avulla, mutta kaikkiin menetelmiin liittyy vaihe, jossa yhdistetään tehoaine ja kantoaine, joka muodostuu yhdestä tai useammasta lisäaineesta. Yleensä koostumukset valmistetaan sekoittamalla tasajakoisesti ja hyvässä kosketuksessa tehoaine ja nestemäiset kantoaineet tai hienojakoiset, kiinteät kantoaineet tai molemmat ja saattamalla sitten tarvittaessa tuote haluttuun muotoon. Esim. tabletti voidaan valmistaa puristamalla tai valamalla valinnaisesti yhden tai useamman aineosan kera. Puristettuja tabletteja voidaan valmistaa puristamalla sopivassa koneessa, jolloin tehoaine

on vapaasti juoksevassa muodossa, esim. jauheena tai rakeina ja valinnaaisesti voi sekoitteena olla sideaine, voiteluaine, reagoimaton laimennin, voiteleva, pinta-aktiivinen tai dispergoiva aine. Valetut tabletit voidaan valmistaa valamalla sopivassa koneessa, jolloin jauhemaista yhdisteestä on kostutettu reagoimattomalla nestelaimentimella. On toivottavaa, että kukin tabletti sisältää 200-500 mg tehoainetta ja kukin tärkkelyskapseli tai kapseli sisältää 500-2000 mg tehoainetta.

Hoidettaessa allergista astmaa on käsiteltävänä olevan keksinnön erittäin käyttökelpoisena farmaseuttisena koostumuksena koostumus, joka sopii keuhkoihinantoon poskiontelon kautta, joskin tietenkin allergisen astman lisäksi voidaan muitakin tiloja hoitaa koostumuksen keuhkoihinannolla.

Mieluiten koostumus on sellainen, että tehoainetta sisältävät hiukkaset, joiden halkaisija on 0,5-7 μ , mieluiten 1-6 μ , joutuvat potilaan keuhkoihin. Tämä varmistaa sen, että maksimäärä tehoainetta joutuu keuhkorakkuloihin joihin ne jäävät aiheuttaen siten maksimivaikutuksen potilaassa. Mieluiten tällaiset koostumukset ovat kuivien jauheiden muodossa, joita voidaan antaa jauhehengityslaitteen avulla tai itsesumuttuvien, jauhetta luovuttavien koostumusten muodossa.

Suositeltavinta on, että yllä ja jäljempänä olevien keuhkokoostumusten jauheet muodostuvat tehoainetta sisältävistä hiukkasista, joista vähintään 98 paino-% on halkaisijaltaan suurempia kuin 0,5 μ ja vähintään 95 % hiukkasten määrästä on halkaisijaltaan pienempiä kuin 7 μ . Toivottavinta on, että vähintään 95 paino-% hiukkasista on halkaisijaltaan suurempia kuin 1 μ ja vähintään 90 % hiukkasten määrästä on halkaisijaltaan pienempiä kuin 6 μ .

Kuivien jauheiden muodossa olevat koostumukset muodostuvat mieluiten kiinteätä tehoainetta sisältävistä hiukkasista, joiden hiukkasten halkaisija on 0,5-7 μ ja mieluiten 1-6 μ . Mieluiten nämä koostumukset sisältävät kiinteätä laimenninta hienojakoisen jauheen muodossa. Nämä koostumukset voivat tavanomaiseen tapaan olla hajoavassa, farmaseuttisesti hyväksyttävästä aineesta, esim. gelatiinista valmistetussa kapselissa. Tällaisia koostumuksia on helppo valmistaa jauhamalla hienoksi kiinteätä tehoainetta ja valinnaaisesti kiinteän laimentimen kera. Haluttaessa muodostunut jauhe voidaan lisätä hajoavaan, farmaseuttisesti hyväksyttävästä aineesta valmistettuun kapseliin.

Käsiteltävänä olevan keksinnön muita käyttökelpoisia, keuhkiojen kautta antoon sopivia koostumusmuotoja ovat itsesumuttavat koostumukset. Nämä

itsesumuttuvat koostumukset voivat olla joko jauhetta luovuttavina koostumuksina tai koostumuksina, jotka luovuttavat tehoainetta pienien liuos- tai suspensiopisaroiden muodossa.

Itsesumuttuvat, jauhetta luovuttavat koostumukset muodostuvat mieluiten kiinteän tehoaineen dispergoituista hiukkasista, joiden halkaisija on $0,5-7 \mu$ ja mieluiten $1-6 \mu$ sekä nestemäisestä ponneaineesta, jonka kiehumapiste normaalipaineessa on alle 19°C . Nestemäinen ponneaine voi olla mikä tahansa lääkeantoon sopiva ponneaine ja se muodostuu yhdestä tai useammasta alemmasta alkyyliliilivedystä, halogenoidusta alkyyliliilivedystä tai niiden seoksista. Ponneaineina ovat erityisen suositeltavia klooratut ja fluoratut alemmat alkyyliliilivedyt. Yleensä ponneaine voi sisältää 50-99,9 p/p-% koostumusta ja koostumuksessa voi tehoainetta olla 0,1-20 p/p-% esim. noin 2 p/p-%.

Tällaisten itsesumuttuvien koostumusten farmaseuttisesti hyväksyttävä kantoaine voi ponneaineen ohella sisältää muita aineita ja erityisesti pinta-aktiivista ainetta ja kiinteätä laimenninta tai molempia. Pinta-aktiivisia aineita tarvitaan estämään tehoainehiukkasten yhteentarttuminen ja pitämään tehoaine suspendoituneena. Erityisen käyttökelpoisia ovat nestemäiset ei-ioniset pinta-aktiiviset aineet, kiinteät anioniset pinta-aktiiviset aineet sekä niiden seokset. Sopivia nestemäisiä ei-ionisia pinta-aktiivisia aineita ovat sellaiset, joissa hydrofiili-lipofiilitasapaino on pienempi kuin 10 (HLT, kts. Journal of the Society of Cosmetic Chemists, Vol. 1, s. 311-326 (1949)) ja erityisesti rasvahappojen ja alifaattisten, polyhydristen alkoholien esterit ja puoliesterit, esim. sorbitaanimonooleaatit ja sorbitaanitrioleaatit, jotka tunnetaan kauppanimillään "Span 80" (tavaramerkki) ja "Span 85" (tavaramerkki). Nestemäisen ei-ionisen pinta-aktiivisen aineen osuus koostumuksessa voi olla 20 p/p-%:iin saakka, joskin suositeltava määrä on pienempi kuin 1 p/p-%. Sopivia kiinteitä anionisia pinta-aktiivisia aineita ovat alkyyliryhmissään 4-12 hiiliatomia sisältävän dialkyylisulfosuksinaatin ja alkyyliryhmässään 8-14 hiiliatomia sisältävän alkyylibentseenisulfonihapon alkalimetalli-, ammonium- ja amiinisuolat. Koostumuksessa voi kiinteätä anionista pinta-aktiivista ainetta olla 20 p/p-%:iin saakka, joskin suositeltava määrä on pienempi kuin 18 p/p-%.

Kiinteitä laimentimia voidaan edullisesti lisätä tällaisiin itsesumuttuviin koostumuksiin, kun tehoaineen tiheys eroaa huomattavasti ponneaineen tiheydestä. Lisäksi ne pitävät tehoaineen suspendoituneena. Kiinteä laimennin on hienojakoisen jauheen muodossa ja mieluiten sen hiukkaskoko on samaa luokkaa kuin tehoaineilla. Sopivia kiinteitä laimentimia ovat natriumkloridi ja natriumsulfaatti.

Käsiteltävänä olevan keksinnön koostumukset voivat myös olla itsesumuttuvien koostumusten muodossa, joissa tehoaine on liuoksena. Tällaiset itsesumuttuvat koostumukset voivat sisältää tehoainetta, ponneainetta, apuliuotinta ja mieluiten hapettumisestoainetta. Ponneaineena on yksi tai useampi yllä mainitusta. Apuliuottimien valintaperustana on niiden liukoisuus ponneaineeseen, kyky liuottaa tehoainetta ja alhaisin kiehumäpiste, joka vastaa näitä yllä mainittuja ominaisuuksia. Sopivia apuliuottimia ovat alemmat alkyylialkoholit, eetterit ja niiden seokset. Koostumuksessa voi apuliuottimia olla 5-40 p/p-%, joskin suositeltava määrä on pienempi kuin 20 p/p-%.

Tällaisiin liuoskoostumuksiin voidaan liuoskoostumuksiin voidaan lisätä hapettumisestoaineita estämään tehoaineen pilaantumista ja sopivia ovat alkalimetalliaskorbaatit ja -bisulfiitit. Niiden suositeltava määrä koostumuksessa on 0,25 p/p-%:iin saakka.

Tällaisia itsesumuttuvia koostumuksia voidaan valmistaa minkä tahansa ko. alan tunteman menetelmän avulla. Esim. tehoaineen sopivaan nesteeseen suspendoidut, yllä kuvatut hiukkaset tai 20 p/p-%:iin saakka väkevä liuos hyväksyttävässä apuliuottimessa sekoitetaan farmaseuttisesti hyväksyttävän kantoaineen mihin tahansa muuhun aineeseen. Muodostunut seos jäähdytetään ja lisätään sopivaan, jäähdytettyyn säiliöön, nestemäinen ponneaine lisätään ja säiliö suljetaan.

Vaihtoehtoisesti voidaan tällaisia itsesumuttuvia koostumuksia valmistaa sekoittamalla tehoainetta yllä määriteltävinä hiukkasina tai 2-20 p/p-%:na alkoholi- tai vesiliuoksena ja ponneaineen lisäksi oleva farmaseuttisesti hyväksyttävä kantoaine, lisäämällä muodostunut seos valinnaisesti jonkun ponneaineen kera sopivaan säiliöön, sulkemalla säiliö ja ruiskuttamalla paineenalainen ponneaine säiliöön ympäristön lämpötilassa venttiilin kautta, joka on kiinteästi liitetty säiliöön ja jota käytetään säätämään koostumuksen vapautumista säiliöstä. Mieluiten säiliötä huuhdellaan itsesumuttavan koostumuksen sopivassa valmistusvaiheessa hapen poistamiseksi siitä.

Itsesumuttuvan koostumuksen sopiva säiliö on varustettu käsitoimisella venttiilillä ja sen raaka-aineena on alumiini, ruostumaton teräs tai lujite-lasi. Venttiilillä on tietenkin oltava haluttu suihkutuseräomaisuus, so. venttiilin on oltava sopiva yllä mainitulle hiukkaskoolle. Mieluiten venttiili on annostelevaa tyyppiä, so. se antaa määrätyn määrän koostumusta venttiiliä painettaessa, esim. jokaisella painalluksella noin 50 tai 100 mikrolitraa.

Käsiteltävänä olevan keksinnön koostumukset voivat myös olla tehoaineen vesi- tai laimeana alkoholiliuoksena ja valinnaisesti steriilinä

liuoksena käytettäväksi sumuttimessa tai suihkuttimessa, joissa käytetään nopeutettua ilmapvirtaa muodostamaan pienistä liuospisaroista muodostuneen hienojakoisen sumun. Tavallisesti tällaiset koostumukset sisältävät makuainetta, esim. natriumsakkaraattia ja haihtuvaa öljyä. Tällaiseen koostumukseen voidaan myös lisätä puskuria, esim. natriumfosfaattia, hapettumisestoainetta, esim. natriummetabisulfiittia ja pinta-aktiivista ainetta. On toivottavaa, että tällainen koostumus sisältää säilöntäainetta, esim. metyylihydroksibentsoaattia.

Käsiteltävänä olevan keksinnön ruoansulatuselinten ulkopuoliseen antoon koostumukset muodostava mieluiten tehoaineen steriileistä vesiliuokista, jotka mieluiten ovat isotooneja hoidettavan potilaan veren kanssa. Mieluiten koostumuksia annetaan suoneen, joskin niitä voidaan antaa ihon alle tai lihakseen. Tällaisia koostumuksia voidaan mukavasti valmistaa liuottamalla kiinteä tehoaine veteen vesiliuokseksi ja saattamalla mainittu liuos steriiliksi ja isotooniseksi ihmisveren kanssa.

Käsiteltävänä olevan keksinnön paikallishoitoon sopivia, farmaseuttisia koostumuksia ovat ihon, silmien, nenän ja suun kautta antoon sopivat koostumukset.

Ihon kautta annettavia koostumuksia ovat kasvovedet ja -voiteet, jotka muodostuvat nestemäisistä ja puolikiinteistä emulsioista joko öljy vedessä tai vesi öljyssä ja jotka mieluiten sisältävät 0,2-5 p/t-% tehoainetta. Paikallisesti voidaan iholla myös käyttää voiteita, jotka sisältävät 0,2-5 p/t-% puolikiinteään perusaineeseen liuotettua tai dispergoitua tehoainetta. On edullista, että puolikiinteä perusaine sisältää nestemäisiä tai puolikiinteitä hiilivetyjä, eläinrasvaa, lanoliinia tai makrogolia mahdollisesti emulgoimisaineen kera. Mieluiten kasvovedet ja -voiteet sisältävät säilöntäainetta esim. metyylihydroksibentsoaattia.

Silmien kautta annettavia koostumuksia ovat silmätipat, joiden tehoaine on vesi- tai öljyliuoksena konsentraation ollessa mieluiten 0,2-5 p/t-%. Mieluiten tällaiset liuokset ovat fungistaattisia ja bakteriostaattisia ja mieluiten ne valmistetaan steriileinä. Silmien kautta annettavia koostumuksia ovat myös silmävoiteet, joissa mieluiten on sama tehoainekonsentraatio mukavimmin suolan muodossa tehoaine liuotettuna joko voiteen puolikiinteään perusaineen johonkin aineosaan tai hienojakoisena suspensiona voiteessa.

Nenän kautta annettavia koostumuksia ovat jauhemaiset, itsesumuttuvat ja suihkutettavat koostumukset, jotka ovat samoja kuin jo kuvatut, keuhkojen kautta annettavat koostumukset, mutta joilla dispergoituneina on hieman suurempi hiukkaskoko eli suuruusluokkaa 10-200 μ . Kun on kyse itsesumuttu-

vasta liuoksesta ja suihkekoostumuksista tämä on saavutettavissa valitsemalla halutun suihkutusuominaisuuden omaava venttiili, so. joka pystyy tuottamaan haluttua hiukkaskokoa olevan suihkeen tai käyttämällä lääketta hiukkaskooltaan säädetyn suuruisena suspendoituna jauheena. Niinpä koostumus ei joudu keuhkoihin, vaan jää suureksi osaksi nenäonteloon. Muita nenän kautta annettavia koostumuksia on karkea jauhe, jonka hiukkaskoko on 20-500 μ ja jota otetaan samoin kuin nuuskaa, so. hengittämällä nopeasti nenän kautta lähellä nenää pidettävästä, jauhetta sisältävästä säiliöstä. Toinen, nenän kautta antoon sopiva koostumus on nenätipat, jotka sisältävät 0,2-5 p/5-% tehoainetta vesi- tai öljyliuoksena.

Suun paikallishoitoon sopivia koostumuksia ovat tabletit, jotka sisältävät 10-100 mg tehoainetta maustetussa perusaineessa, joka tavallisesti on sakkaroosi, akaasia tai tragantti sekä pastillit, jotka sisältävät 10-100 mg tehoainetta reagoimattomassa perusaineessa, esim. gelatiinissa ja glyseriinissä tai sakkaroosissa ja akaasissa.

Muita lääkeaineosia, jotka sopivat lisättäviksi yllä kuvattuihin koostumuksiin ja erityisesti allergisen astman hoitoon tarkoitettuihin koostumuksiin ovat keuhkoputkia laajentavat aineet. Tällaisessa koostumuksessa voidaan käyttää mitä tahansa keuhkoputkia laajentavaa ainetta, joskin erityisen sopivia keuhkoputkia laajentavia aineita ovat isoprenaliini, adrenaliini, oriprenaliini, isoetaniini ja niiden fysiologisesti hyväksyttävät happoadditiosuolat, erityisesti isoprenaliinisulfaatti. Keuhkoputkia laajentavan aineen määrä koostumuksessa on sopivimmin 0,1-50 p/p-% tehoaineen pinnosta.

Käsiteltävänä oleva keksintö tarjoaa farmaseuttisia koostumuksia, jotka muodostuvat yllä määritellyn kaavan I yhdisteestä ja sen farmaseuttisesti hyväksyttävästä kantoaineesta.

Niinpä käsiteltävänä oleva keksintö tarjoaa menetelmää yllä määritellyn allergisen tilan hoitamiseksi, jolloin annetaan kaavan I yhdisteen ehkäiseviä tai lääkkeitä annoksia.

Eräässä toisessa toteuttamismuodossaan käsiteltävänä oleva keksintö itsesumuttuvaa farmaseuttista koostumusta, joka sisältää 0,1-20 p/p-% yllä määritellyn kaavan I yhdistettä kiinteiden hiukkasten muodossa, joiden halkaisija on 1-7 μ 0,01-20 p/p-% pinta-aktiivista ainetta ja 50-99,9 p/p-% nestemäistä ponneainetta, jonka kiehumapiste normaalipaineessa on alle 19°C.

Käsiteltävänä olevan keksinnön muut kohteet ovat:

Koostumuksia, jotka sisältävät yllä määriteltujen kaavojen II, III tai IV trisyklistä yhdistettä ja sen farmaseuttisesti hyväksyttävää kanto-

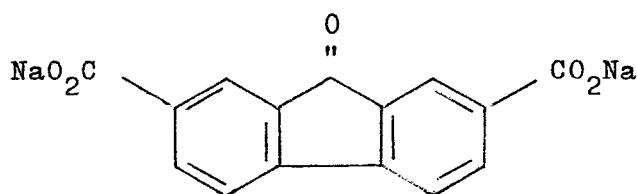
ainetta; yllä määriteltyjen kaavojen V, VI, VII ja VIII uusia trisyklisiä yhdisteitä; ja yllä määritellyn kaavan X uusia, kiinteitä trisyklisiä yhdisteitä.

Eräässä toisessa toteuttamismuodossaan käsiteltävänä oleva keksintö menetelmää farmaseuttisen reseptin valmistamiseksi, jota voidaan käyttää nisäkkäiden yllä määriteltyjen allergisten tilojen hoidossa, tunnettu siitä, että valmistetaan kaavan I yhdiste jonkun yllä mainitun menetelmän avulla, muutetaan valinnaisesti näin valmistettu kaavan I yhdiste toiseksi kaavaa I olevaksi yhdisteeksi ja sekoitetaan näin valmistettu kaavan I yhdiste ja sen reagoimaton kantoaine.

Seuraavat esimerkit kuvaavat käsiteltävänä olevaa keksintöä. Esimerkeissä on kaikki lämpötilat ilmoitettu Celsius-asteina. Jos kaavan I yhdisteiden sulamispisteitä ei ole ilmoitettu, hajoavat yhdisteet sulamispistettä alemmassa lämpötilassa ja/tai niiden sulamispisteet ovat niin korkeat, että niitä on vaikea mitata tavanomaisin keinoin. Tunnetut yhdisteet valmistettiin seuraavalla tavalla:

Dinatriumfluorenoni-2,7-dikarboksylaatti

Sekoitettiin fluorenoni-2,7-dikarboksylihappoa (10 g), "Analar" (tavaramerkki) natriumbikarbonaattia (6,28 g) ja vettä (300 ml). Lämmittämällä saatiin kirkkaan keltainen liuos, joka haihdutettiin tyhjiössä noin 50 ml:aan ja käsiteltiin lämpimällä etanolilla (500 ml). Muodostunut vaaleankeltainen kiinteä aine eristettiin ja kuivattiin, jolloin saatiin dinatriumfluorenoni-2,7-dikarboksylaattimonohydraattia, jonka kaava oli:



Saadulla tuotteella oli nujoliin dispergoituna liitteen kuvion 1 mukainen IR-spektri. (Synonyymi: dinatrium-9-oksofluoreeni-2,7-dikarboksylaatti).

Esimerkki 2

Dikaliumpfluorenoni-2,7-dikarboksylaatti

Liuotettiin fluorenoni-2,7-dikarboksylihappoa (0,534 g) lämpimään veteen, joka sisälsi "Analar" (tavaramerkki) kaliumkarbonaattia (0,544 g). Keltaista liuosta konsentroitiin vakuuissa 3 ml:ksi ja käsiteltiin etanolilla. Muodostunut vaalean keltainen, kiinteä aine eristettiin ympäristön lämpötilassa ja paineessa, jolloin saatiin dikaliumpfluorenoni-2,7-dikarboksylaattihydraatti; sp. yli 300°C.

Esimerkki 3

Dinatriumfluorenoni-2,7-dikarboksyylaatti

A. 2,7-diasetyylifluoreenin valmistus

Suspendoitiin vedetöntä aluminiumkloridia (872 g) 1,2-dikloorietaanin (750 ml), seosta sekoitettiin jäähdyttäen jää-suolahauteessa ja lisättiin asetanhidridiä (282 ml) sellaisella nopeudella, että sisälämpötila on $0-10^{\circ}\text{C}$. Lisäyksen päätyttyä lisättiin tiputtaen fluoreenin (200 g) 1,2-dikloorietaaniliuosta (800 ml) ja lämpötila pidettiin alle 20°C . Lisäyksen päätyttyä jäähdytyschaude poistettiin ja seosta sekoitettiin kaksi tuntia huoneenlämpötilassa, jonka jälkeen jäähdytyschaude asetettiin äskeiselle paikalleen ja lisättiin hitaasti niin paljon 2-n kloorivetyhappoa, että muodostui kaksi kirkasta, suspendoitumaton kiinteä aine sisältämätöntä faasia.

Seos tislattiin vakuumissa orgaanisen liuottimen poistamiseksi ja kiinteä aine eristettiin suodattamalla. Epäpuhdasta tuotetta pestiin perusteellisesti suodattamalla ja kuivattiin uunissa noin 100°C :ssa ennen kietyttämistä kiehuvaan tolueeniin, jolloin saatiin 2,7-diasetyylifluoreenia, sp. 180°C .

B. Fluorenoni-2,7-dikarboksylihapon dinatriumsuolan valmistus

Suspendoitiin hienoksi jauhettua 2,7-diasetyylifluoreenia (30 g) natriumhypokloriittiliuokseen (1,0 l, noin 8 % vapaata klooria) ja sekoitettuna suspensiota kuumennettiin 90°C :ssa. Kuumennusta jatkettiin viisi tuntia reaktiossa muodostuneen kloroformin karkoittamiseksi tislamalla. Viidennen tunnin lopulla lisättiin natriumkloridia (100 g) ja sekoitettua suspensiota jäähdytettiin noin 30°C :een, ja kiinteä aine eristettiin suodattamalla. Kiinteä aine siirrettiin kolviin, lisättiin vettä (500 ml), kuumennettiin noin 80°C :een ja liuos suodatettiin reagoimattoman 2,7-diasetyylifluoreenin poistamiseksi. Suodos lämmitettiin 40°C :een ja lisättiin ylimäärä natriumkloridia fluorenoni-2,7-dikarboksylihapon dinatriumsuolan saostamiseksi.

Esimerkki 4

Fluorenoni-2,7-dikarboksylihapon dinatriumsuola

Suspendoitiin sekoittaen fluorenoni-2,7-dikarboksylihappoa (30 g) veteen (300 ml) ja neutraloitiin natriumhydroksidiliuoksella (noin 10-%).

Liuokseen lisättiin puuhiiltä (3 g) ja sekoitettiin ympäristön lämpötilassa 30 minuuttia, jonka jälkeen seos suodatettiin piimaakerroksen läpi ("Supercel Hyflo", valmistaja Johns Menville Ltd.).

Suodos kaadettiin puhtaaseen dekantterilasiin ja lisättiin 1200 ml suodatettua metanolia kiinteän dinatriumsuolan saostamiseksi. Sakka eristettiin suodattamalla, suspendoitiin sekoittaen suodatettuun metanoliin, eris-

tettiin, pestiin metanolilla ja kuivattiin 100°C:ssa tyhjiöuunissa, jolloin saatiin kiinteä dinatriumfluorenoni-2,7-karboksylaattia.

Esimerkki 5

Fluorenoni-2,7-dikarboksyylihapon mononatriumsuola

Liuotettiin dinatriumfluorenoni-2,7-dikarboksylaattimonohydraattia (9,906 g) veteen (50 ml). Liuosta sekoitettiin ja käsiteltiin 15 minuutin aikana tiputtaen 5-n kloorivetyhapolla (6 ml), sekoitettiin lisää 15 minuuttia huoneenlämpötilassa ja sitten yksi tunti 50°C:ssa. Seos jäähdytettiin ja suodatettiin ja vaalean keltainen, kiinteä aine pestiin ja kuivattiin vakuuissa, jolloin saatiin mononatriumfluorenoni-2,7-dikarboksylaattimonohydraattia, jolla nujoliin dispergoituna oli kuvion 2 mukainen IR-spektri.

Esimerkki 6

Fluorenoni-2,7-dikarboksyylihapon kalsiumsuola

Liuotettiin lievästi lämmittäen dinatriumfluorenoni-2,7-dikarboksylaattimonohydraattia (2 g) veteen (10 ml), sekoitettiin ja käsiteltiin kalsiumnitraatilla (3 g) liuotettuna pieneen määrään vettä. Seosta lämmitettiin muutama minuutti ja vaalean keltainen sakka suodatettiin, pestiin vedellä ja kuivattiin ympäristön lämpötilassa ja paineessa, jolloin saatiin kalsiumfluorenoni-2,7-dikarboksylaattidihydraattia, jolla nujoliin dispergoituna oli kuvion 3 mukainen IR-spektri.

Esimerkki 7

Fluorenoni-2,7-dikarboksyylihapon magnesiumsuola

Liuosta, jossa oli dinatriumfluorenoni-2,7-dikarboksylaattimonohydraattia (2 g) lämpimässä vedessä (10 ml) sekoitettiin ja käsiteltiin veteen liuotetulla magnesiumnitraatilla (1,7 g). Muodostunut vaalean keltainen sakka suodatettiin eroon, pestiin vedellä ja kuivattiin ympäristön lämpötilassa ja paineessa, jolloin saatiin magnesiumfluorenoni-2,7-dikarboksylaattidihydraattia, jolla nujoliin dispergoituna oli kuvion 4 mukainen IR-spektri.

Esimerkki 8

Fluorenoni-2,7-dikarboksyylihapon dikaliumsuola

Fluorenoni-2,7-dikarboksyylihappoa (4,0 g) lisättiin annoksittain sekoitettuun liuokseen, jossa oli kaliumkarbonaattia (2,06 g) vedessä (30 ml) ja sekoitusta jatkettiin yli yön huoneenlämpötilassa. Muodostunutta liuosta käsiteltiin etanoliylimäärällä saostamaan keltainen, kiinteä aine, joka suodatettiin, pestiin etanolilla ja kuivattiin tyhjiössä 100°C:ssa, jolloin saatiin vedetön fluorenoni-2,7-dikarboksyylihapon dikaliumsuola, jolla nujoliin dispergoituna oli kuvion 5 mukainen IR-spektri.

Esimerkki 9

Fluorenoni-2,7-dikarboksylihapon diammoniumsuola

Suspendoitiin fluorenoni-2,7-dikarboksylihappoa (2 g) veteen (40 ml), käsiteltiin ylimäärällä ammoniakkia (tiheys 0,880) ja lämmitettiin sekoittaen 50°C:een. Kiinteä aine oli liuennut 45 minuutin kuluttua ja liuosta käsiteltiin etanolilla (150 ml) ja jäädytettiin 0°C:een. Keltainen, kiinteä aine suodatettiin ja kuivattiin tyhjössä, jolloin saatiin vedetön fluorenoni-2,7-dikarboksylihapon diammoniumsuola, jolla nujoliin dispergoituna oli kuvion 6 mukainen IR-spektri.

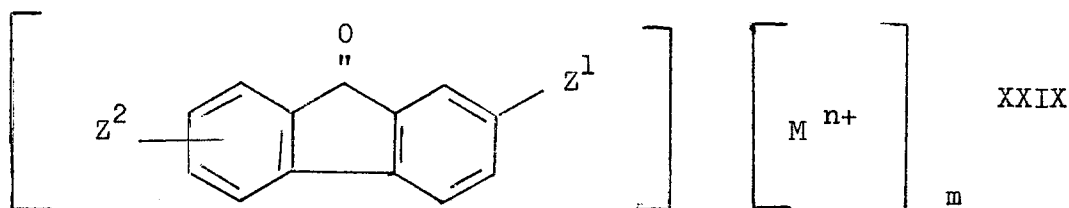
Esimerkki 10

Fluorenoni-2,7-dikarboksylihapon bis-etanoliamiinisuo-la

Suspendoitiin fluorenoni-2,7-dikarboksylihappoa (2,68 g) veteen (10 ml) ja käsiteltiin etanoliamiinilla (1,22 g). Seosta lämmitettiin ja sekoitettiin, kunnes kiinteä aines oli täysin liuennut. Liuosta käsiteltiin etanolilla (100 ml), jäädytettiin ja suodatettiin pienen kiinteäainemäärän poistamiseksi. Suodos haihdutettiin tyhjössä. Jäännös liuotettiin veteen (2-3 ml) ja käsiteltiin etanolilla (100 ml). Liuos jäädytettiin tunniksi 0°C:een. Muodostunut keltainen, kiteinen kiinteä aine suodatettiin, pestiin alkoholilla ja kuivattiin tyhjössä, jolloin saatiin fluorenoni-2,7-dikarboksylihapon bis-etanoliamiinisuo-la, joka hajosi hitaasti 145°C:n yläpuolella.

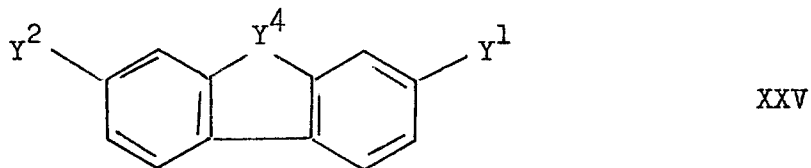
Patenttivaatimukset:

1. Menetelmä kiinteän trisyklisen yhdisteen valmistamiseksi, jonka kaava on:



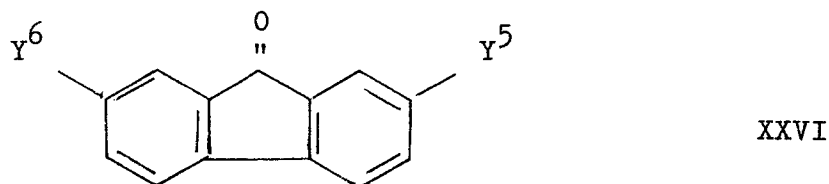
jossa Z^1 on karboksylaattiryhmä, Z^2 on karboksyyliryhmä tai karboksylaattiryhmä, M on natrium, kalium, kalsium, magnesium, ammonium tai orgaaninen emäs, n on 1 tai 2, m on 1 tai 2 ja tulo m.n on 2, kun Z^2 on karboksylaattiryhmä, ja se on 1, kun Z^2 on karboksyyliryhmä, t u n n e t t u siitä, että

a) hapetetaan sopivalla hapettimella yhdiste, jonka kaava on:



jossa Y^1 on alkyyliryhmä, asyyliryhmä, karboksyyliryhmä tai yllä määriteltä Z^1 -ryhmä, Y^4 on metyleeniryhmä tai karbonyyliryhmä ja Y^2 on alkyyliryhmä, asyyliryhmä, karboksyyliryhmä tai yllä määriteltä Z^2 -ryhmä, edellyttäen, että kun Y^1 merkitsee samaa kuin Z^1 ja Y^2 merkitsee samaa kuin Z^2 , Y^4 on metyleeniryhmä, tai

b) hydrolysoidaan yhdiste, jonka kaava on:

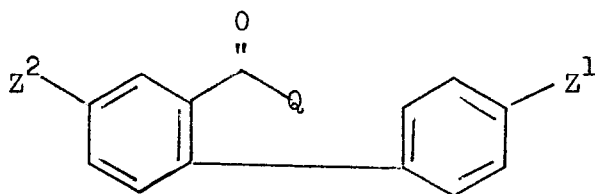


jossa Y^5 on karboksyyliryhmäprekursori tai yllä määriteltä Z^1 -ryhmä, ja Y^6 on karboksyyliryhmäprekursori tai yllä määriteltä Z^2 -ryhmä, edellyttäen, että ainakin toinen ryhmistä Y^5 ja Y^6 on karboksyyliryhmäprekursori, alkali-

01-04-1976

tai mineraalihappo-vesiliuoksella ja valinnaisesti orgaanisen hapon läsnäollessa, tai

c) kuumennetaan yhdiste, jonka kaava on:



XII

jossa Z^1 ja Z^2 merkitsevät samaa kuin edellä, ja Q on poistuva ryhmä, valinnaisesti Lewis-hapon tai protonihapon läsnäollessa, jolloin haluttaessa käsitellään kohdissa a), b) tai c) saatua reaktioseosta emäksellä tai halutun kationin suolalla, jotta saadaan kaavan XXIX mukaista kiinteätä suolaa, tai

d) eristetään kaavan XXIX mukaista kiinteätä suolaa liuoksesta, jossa on vastaava monokarboksylaatti- tai dikarboksylaattianioni ja kationi polaarisisä liuottimessa.

2. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että reaktio suoritetaan kuumentaen nestefaasissa.

3. Minkä tahansa patenttivaatimuksen la) tai 2 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että hapetin on typpihappo, dikromaattisuola etikkahapossa, tai kromitrioksidi, valinnaisesti etikkahapossa tai rikkihapossa.

4. Minkä tahansa patenttivaatimuksen la), 2 tai 3 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että kun kumpikaan ryhmistä Z^1 ja Z^2 ei ole alkyyliryhmä, voi hapettimena myös olla hypokloriitti- tai hypobromiittisuolojen vesiliuos emäksen läsnäollessa.

5. Minkä tahansa patenttivaatimuksen lb) tai 2 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että karboksyyli-ryhmäprekursori on syaaniryhmä, trikloorimetyyli-ryhmä tai COL^1 -ryhmä, jossa L^1 on poistuva ryhmä.

6. Patenttivaatimuksen 5 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että poistuva ryhmä on nukleofiilinen atomi tai ryhmä.

7. Patenttivaatimuksen 6 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että nukleofiilinen ryhmä on valinnaisesti substituoitu aminoryhmä tai alkoksiryhmä.

8. Patenttivaatimuksen 7 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että nukleofiilinen atomi on halogeeniatomi.

9. Minkä tahansa patenttivaatimuksen lc) tai 2 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että Q on nukleofiilinen atomi tai ryhmä.

10. Patenttivaatimuksen 9 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että nukleofiilinen atomi on halogeeniatomi.

11. Patenttivaatimuksen 10 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että nukleofiilinen ryhmä on hydroksi-, alkoksi- tai valinnaisesti substituoitu aminoryhmä.

12. Minkä tahansa patenttivaatimuksen 1c) 2, 9, 10 ja 11 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että reaktio suoritetaan poolisessa liuotuksessa.

13. Minkä tahansa patenttivaatimuksen 1c), 2 ja 9-12 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että reaktio suoritetaan lämpötilassa alle 300°C.

14. Minkä tahansa patenttivaatimuksen 1d) tai 2 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että poistuva ryhmä on nitroryhmä.

15. Patenttivaatimuksen 13 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että reaktio suoritetaan dipoolisessa, aproottisessa liuotuksessa.

16. Patenttivaatimuksen 15 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että liuotin on dimetyylisulfoksidi, dimetyyliasetamidi, N-metyyli-2-pyrrolidoni, sulfolaani, heksametyylifosforamidi, dimetyyliformamidi tai setonitriili.

17. Minkä tahansa patenttivaatimuksen 1d) tai 2 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että poistuva ryhmä on nukleofiilinen atomi tai ryhmä.

18. Patenttivaatimuksen 17 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että ryhmä on hydroksyyli-ryhmä, p-tolueenisulfonyylioksiryhmä tai sulfiinihapporyhmä.

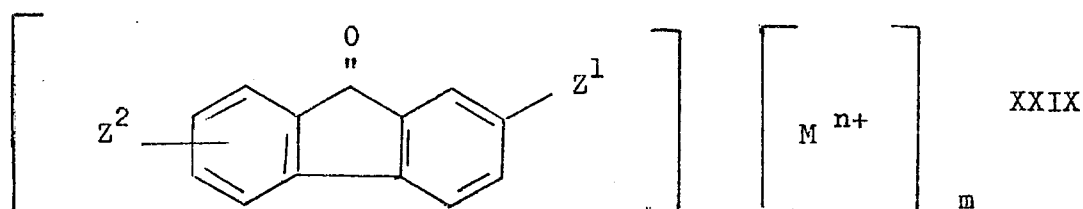
19. Patenttivaatimuksen 17 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että nukleofiilinen atomi on halogeeniatomi.

20. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että kiinteä, trisyklinen yhdiste on dinatriumfluorenoni-2,7-dikarboksylaatti

21. Patenttivaatimuksen 1a) mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että valmistetaan dinatriumfluorenoni-2,7-dikarboksylaattia hapettamalla sopivalla hapettimella 2,7-diasetyylifluorenia, jolloin saadaan fluorenoni-2,7-dikarboksyylihappo tai sen suola, ja muutetaan tarvittaessa näin saatu happo tai suola dinatriumfluorenoni-2,7-dikarboksylaattiksi.

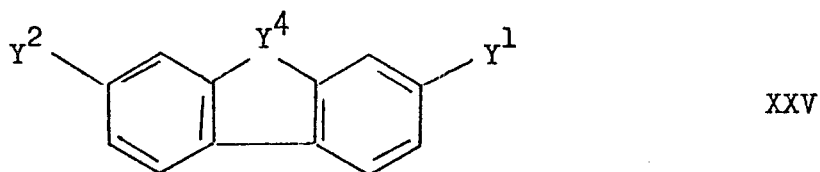
Patentkrav:

1. Förfarande för framställning av en fast tricyklisk förening med formeln:



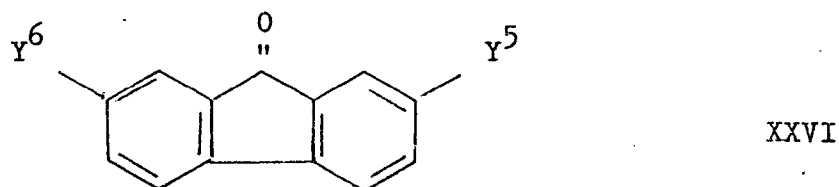
vari Z^1 är en karboxylatgrupp; Z^2 är en karboxylgrupp eller en karboxylatgrupp, M är natrium, kalium, kalcium, magnesium, ammonium eller en organisk bas, n är 1 eller 2, m är 1 eller 2 och produkten m.n är 2, då Z^2 är en karboxylatgrupp, och 1, då Z^2 är en karboxylgrupp, k ä n n e t e c k n a t därav, att man

a) med ett lämpligt oxidationsmedel oxiderar en förening med formeln:



vari Y^1 är en alkylgrupp, en acylgrupp, en karboxylgrupp eller en grupp Z^1 såsom ovan definierats, Y^4 är en metylengrupp eller en karbonylgrupp och Y^2 är en alkylgrupp, en acylgrupp, en karboxylgrupp eller en grupp Z^2 såsom ovan definierats, under förutsättning att Y^4 är en metylengrupp, då Y^1 är samma som Z^1 och Y^2 är samma som Z^2 , eller

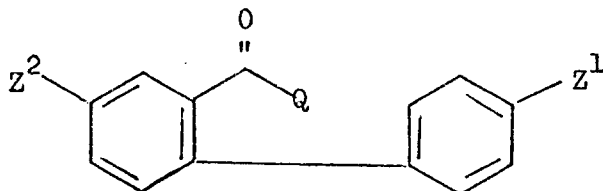
b) hydrolyserar en förening med formeln:



vari Y^5 är en karboxylgruppsprecursor eller en grupp Z^1 såsom ovan definierats, och Y^6 är en karboxylgruppsprecursor eller en grupp Z^2 såsom ovan definierats under förutsättning att åtminstone en av grupperna Y^5 och Y^6

är en karboxylgruppsprecursor, med en alkali- eller mineralsyravattenlösning valfritt i närvaro av en organisk syra; eller

c) uppvärmer en förening med formeln:



XII

vari Z^1 och Z^2 vardera har samma betydelse som ovan, och Q är en utgående grupp, valfritt i närvaro av en Lewis-syra eller en protonsyra, varvid om så önskas den i punkterna a), b) eller c) erhållna reaktionsblandningen behandlas med en bas eller ett salt av den önskade katjonen, för att erhålla ett fast salt med formeln XXIX, eller

d) isolerar det fasta saltet med formeln XXIX ur en lösning av motsvarande monokarboxylat- eller dikarboxylatanjon och en katjon i ett polärt lösningsmedel.

2. Förfarande enligt patentkravet 1, k ä n n e t e c k n a t därav, att reaktionen genomföres i vätskefasen under uppvärmning.

3. Förfarande enligt något av patentkraven 1a) eller 2, k ä n n e t e c k n a t därav, att oxidationsmedlet är salpetersyra, ett dikromatsalt i ättiksyra, eller kromtrioxid, valfritt med ättiksyra eller svavelsyra.

4. Förfarande enligt något av patentkraven 1a) eller 3, k ä n n e t e c k n a t därav, att då ingendera av Z^1 och Z^2 är en alkylgrupp, kan oxidationsmedlet vara även en vattenhaltig lösning av salter av underklorsyrlighet och underklorsyrlighet i närvaro av en bas.

5. Förfarande enligt något av patentkraven 1b) eller 2, k ä n n e t e c k n a t därav, att karboxylgrupp precursorn är en cyangrupp, en triklormetylgrupp och en grupp COL^1 , vari L^1 är en utgående grupp.

6. Förfarande enligt patentkravet 5, k ä n n e t e c k n a t därav, att den utgående gruppen är en nukleofilisk atom eller grupp.

7. Förfarande enligt patentkravet 6, k ä n n e t e c k n a t därav, att den nukleofiliska gruppen en valfritt substituerad aminogrupp och en alkoxigrupp.

8. Förfarande enligt patentkravet 7, k ä n n e t e c k n a t därav, att den nukleofiliska atomen är en halogen atom.

9. Förfarande enligt något av patentkraven 1c) eller 2, k ä n n e t e c k n a t därav, att den utgående gruppen är en karboxylgrupp.

t e c k n a t därav, att Q är en nukleofil atom eller grupp.

10. Förfarande enligt patentkravet 9, k ä n n e t e c k n a t därav, att den nukleofila atomen är en halogenatom.

11. Förfarande enligt patentkravet 10, k ä n n e t e c k n a t därav, att den nukleofiliska gruppen är en hydroxi-, alkoxi- eller en valfritt substituerad aminogrupp.

12. Förfarande enligt något av patentkraven 1c), 2, 9, 10 och 11, k ä n n e t e c k n a t därav, att reaktionen genomföres i ett polart lösningsmedel.

13. Förfarande enligt något av patentkraven 1c), 2 och 9-12, k ä n n e t e c k n a t därav, att reaktionen genomföres vid en temperatur upp till 300°C.

14. Förfarande enligt något av patentkravet 1d) eller 2, k ä n n e t e c k n a t därav, att den utgående gruppen är en nitrogrupp.

15. Förfarande enligt patentkravet 13, k ä n n e t e c k n a t därav, att reaktionen genomföres i ett dipolart aprotiskt lösningsmedel.

16. Förfarande enligt patentkravet 15, k ä n n e t e c k n a t därav, att lösningsmedlet är dimetylsulfoxid, dimetylacetamid, N-metyl-2-pyrrolidon, sulfolan, hexametyl-fosforamid, dimetylformamid och acetonitril.

17. Förfarande enligt något av patentkraven 1d) eller 2, k ä n n e t e c k n a t därav, att den utgående gruppen är en nukleofil atom eller grupp.

18. Förfarande enligt patentkravet 17, k ä n n e t e c k n a t därav, att gruppen är en hydroxylgrupp, en p-toluensulfonyloxigrupp eller en sulfinsyragrupp.

19. Förfarande enligt patentkravet 17, k ä n n e t e c k n a t därav, att den nukleofila atomen är en halogenatom.

20. Förfarande enligt något av patentkraven 7-31, k ä n n e t e c k n a t därav, att isolerandet av ett fast salt med formeln X eller XXIX sker genom utfällning av föreningen med formeln X eller XXIX från lösning.

33. Förfarande enligt patentkravet 1, k ä n n e t e c k n a t därav, att den fasta tricykliska föreningen är dinatrium-fluorenon-2,7-dikarboxylat.

21. Förfarande enligt patentkravet 1a), k ä n n e t e c k n a t därav, att man framställer dinatriumfluorenon-2,7-dikarboxylat genom att med ett lämpligt oxidationsmedel oxidera 2,7-diacetylfluoren för erhållande av fluorenon-2,7-dikarbonsyra eller ett salt därav, och ifall behövt, omvandlar syran eller saltet, som sålunda framställts, till dinatrium-fluorenon-2,7-dikarboxylat.

DINATRIUMFLUORENONI-2,7-DIKARBOKSYLAATTIMONOHYDRAATIN
IR-SPEKTRI

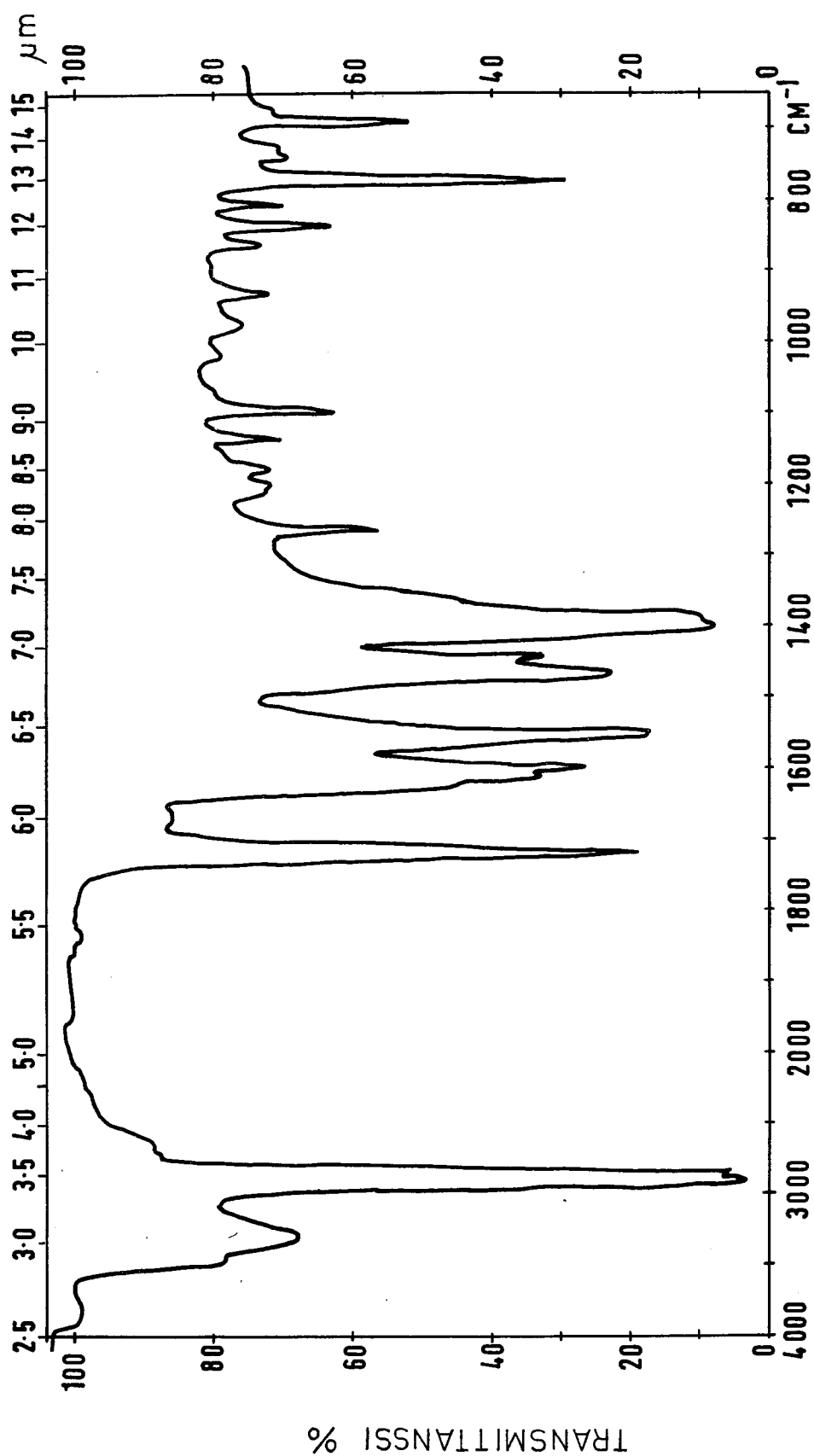


FIG.1

MONONATRIUMFLUORENONI-2,7-DIKARBOKSYLAATTIMONOHYDRAATIN
IR-SPEKTRI

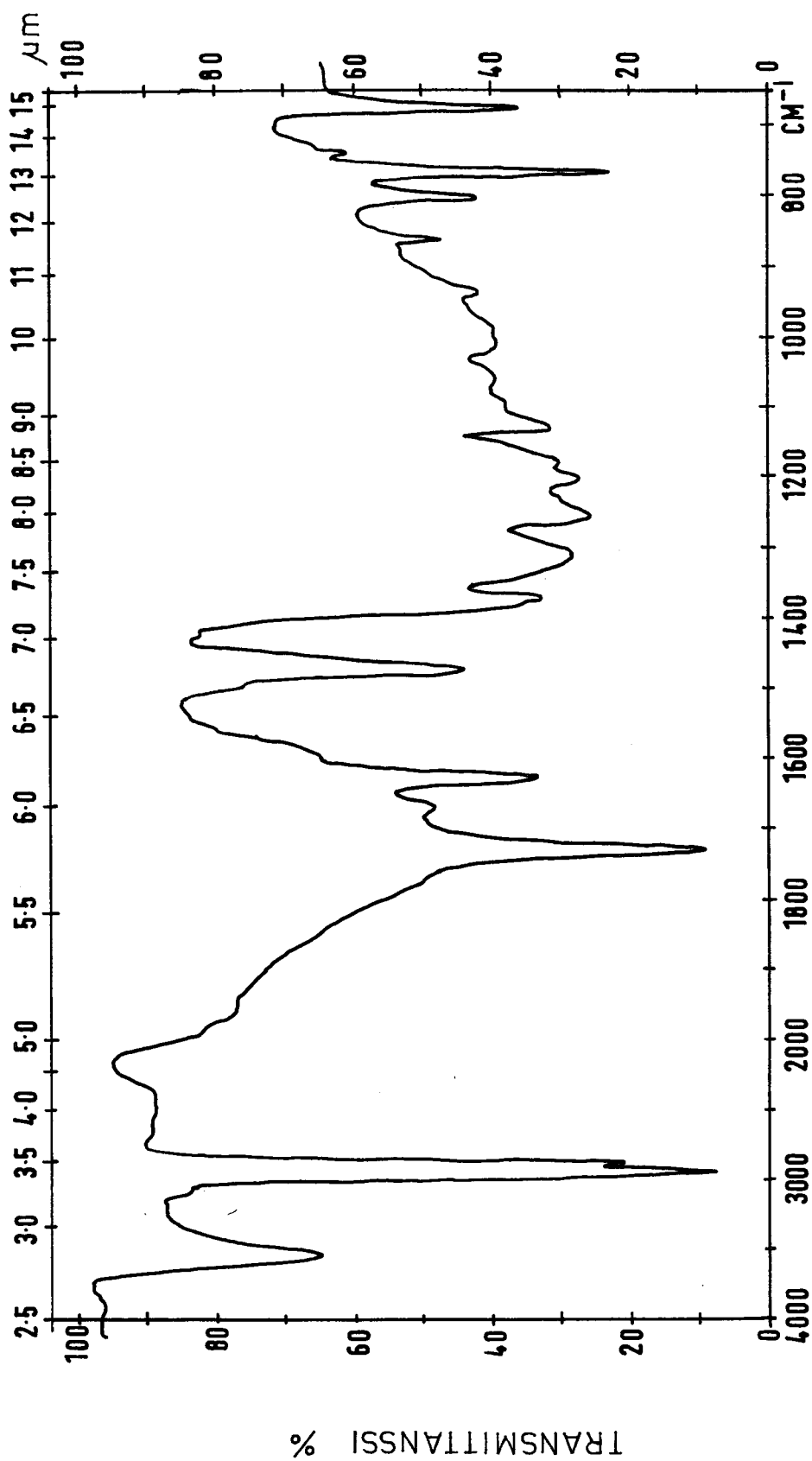


FIG.2

KALSIUMFLUORENONI-2,7-DIKARBOKSYLAATTIDIIHYDRAATIN IR-SPEKTRI

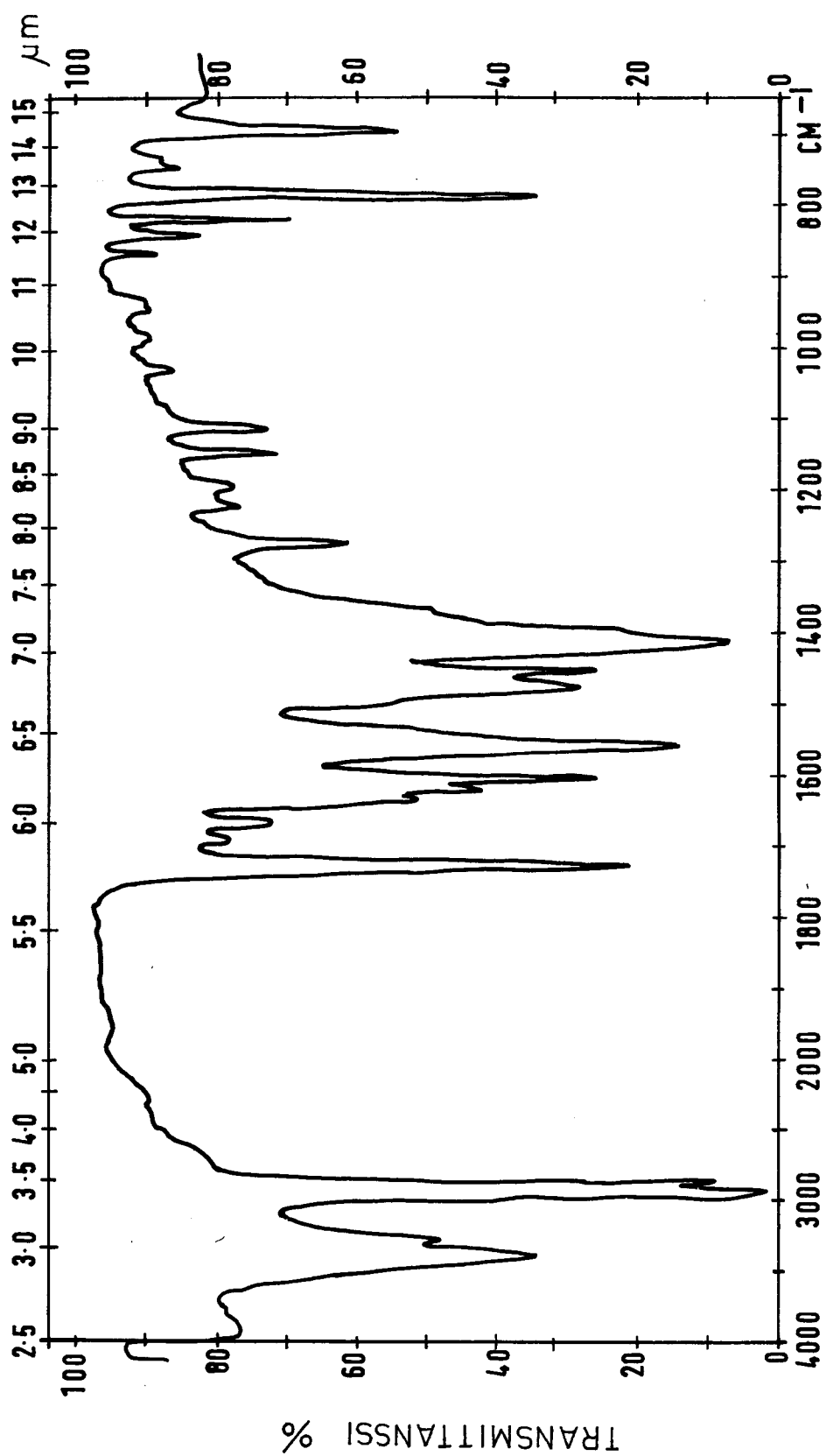


FIG. 3

MAGNESIUMFLUORENONI - 2,7-DIKARBOKSYLAATTIDIIHYDRAATIN IR-SPEKTRI

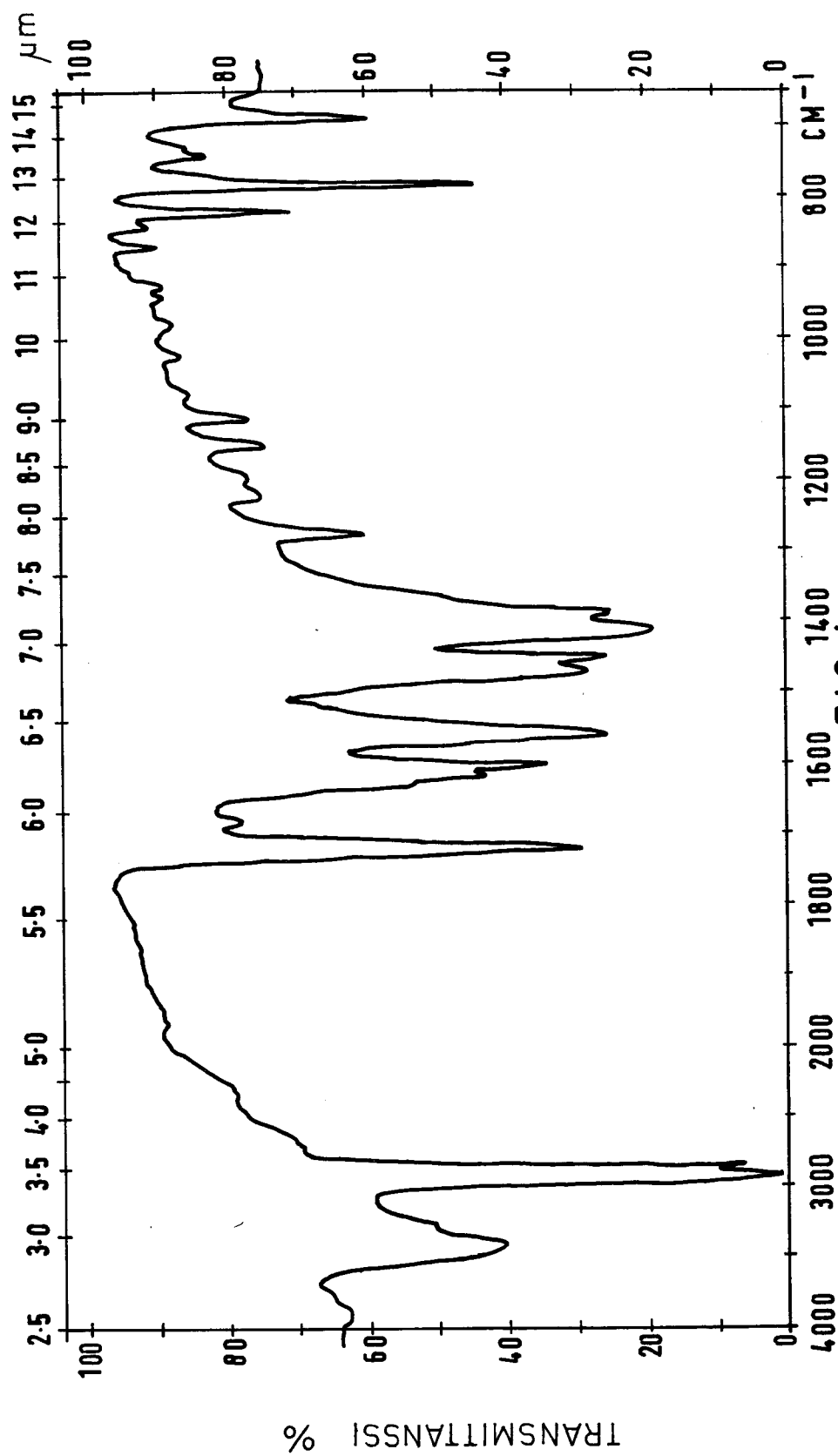


FIG. 4

DIKALIUMFLUORENONI-2,7-DIKARBOKSYLAATIN IR-SPEKTRI

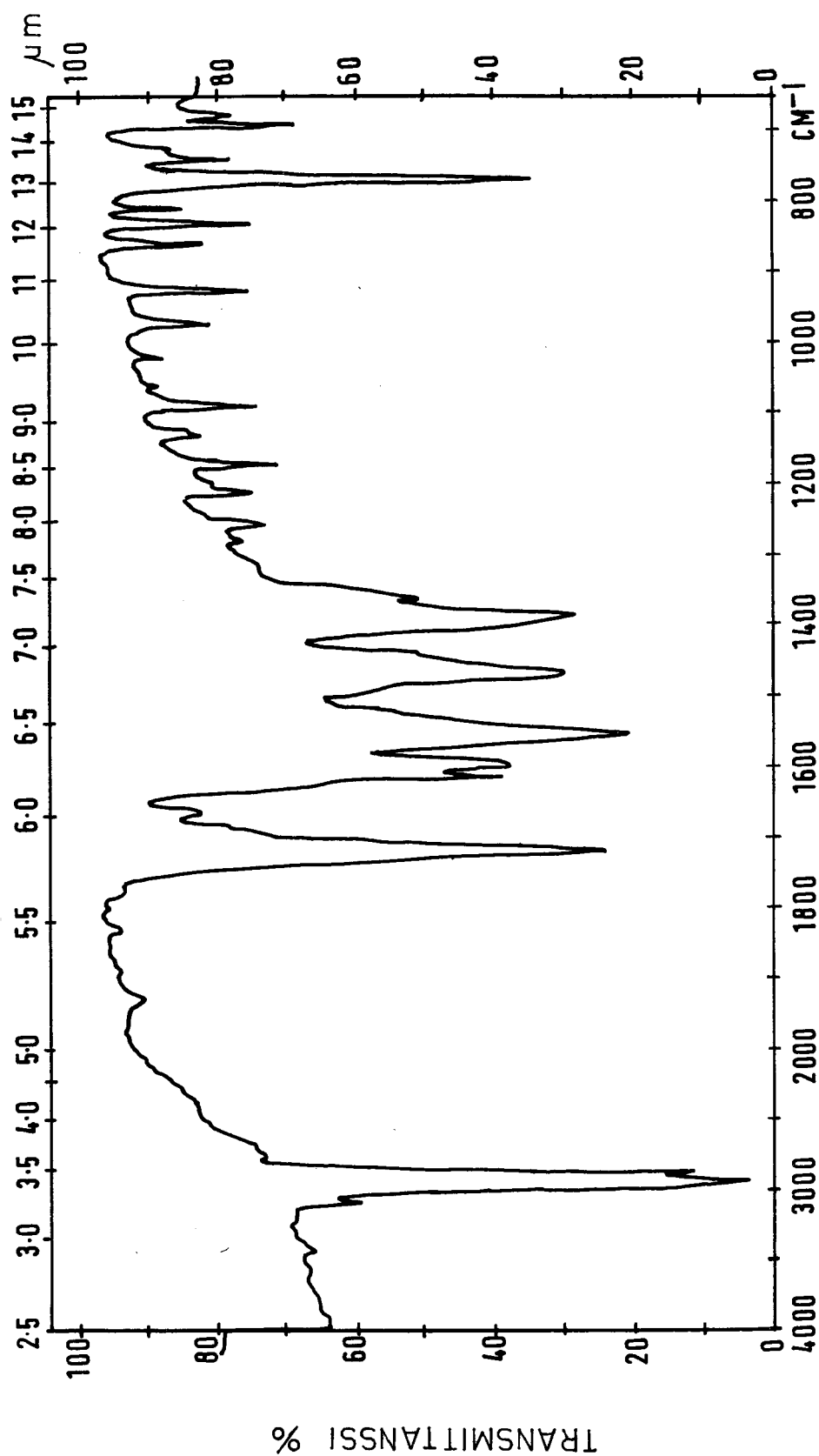


FIG.5

DIAMMONIUMFLUORENONI-2,7-DIKARBOKSYLAATIN IR-SPEKTRI

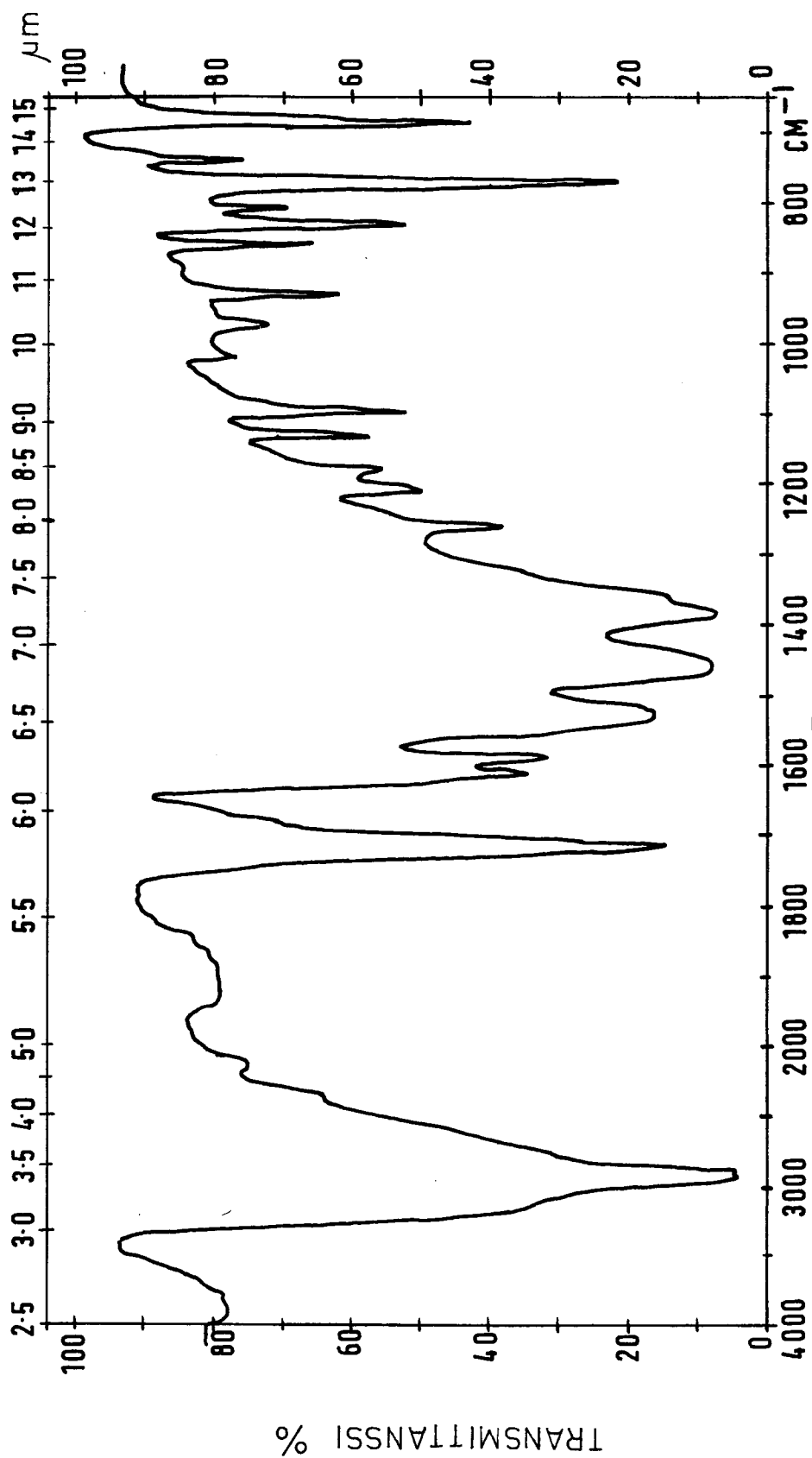


FIG. 6