

(19)



SUOMI - FINLAND

(FI)

PATENTTI- JA REKISTERIHALLITUS

PATENT- OCH REGISTERSTYRELSEN

FINNISH PATENT AND REGISTRATION OFFICE

(10) **FI 771598 A7**

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

(21) Patentihakemus - Patentansökan - Patent application 771598

(51) Kansainvälinen patenttiluokitus - Internationell patentklassifikation -
International patent classification
C07C

(22) Tekemispäivä - Ingivningsdag - Filing date **19.05.1977**

(23) Saapumispäivä - Ankomstdag - Reception date **19.05.1977**

(41) Tullut julkiseksi - Blivit offentlig - Available to the public **20.11.1977**

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

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

19.05.1976 AT 3654/76 04.03.1977 CH 2723/77

(71) Hakija - Sökande - Applicant

1 • F. Hoffmann-La Roche & Co., Grenzachersstrasse 124-184, 4002 basel, SVEITSI, (CH)

(72) Keksijä - Uppfinnare - Inventor

1 • Fischer, Ulf, Switzerland, SVEITSI, (CH)

2 • Kaiser, Ado, Switzerland, SVEITSI, (CH)

(74) Asiamies - Ombud - Agent

Kolster Oy Ab, Salmisaarenaukio 1, 00180 Helsinki

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

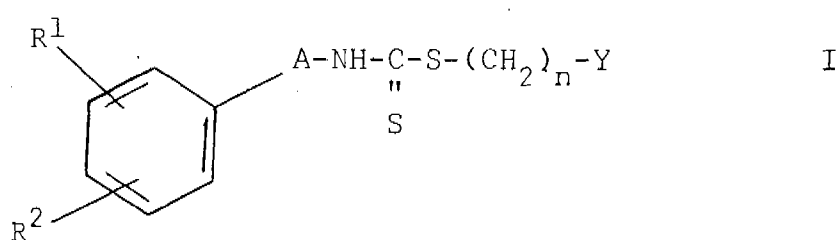
Uudet rasvahappojohdannaiset

Nya fettsyraderivat

F. Hoffmann- La Roche & Co. Aktiengesellschaft, Basel, Sveitsi.

Uudet rasvahappojohdannaiset - Nya fettsyraderivat

Esillä oleva keksintö koskee uusia rasvahappojohdannaisia, nimittäin tiokarbamoyylitiorasvahappojohdannaisia, joilla on yleinen kaava,



jossa R^1 ja R^2 ovat toisistaan riippumatta vety, metyyli, metoksi, halogeeni tai p-kloorifenoksi; Y on syano tai ryhmä -C(=O)-R^3 ;

R^3 on hydroksi, alempi alkoksi, hydroksi-alempi-alkoksi tai tähte $\text{-N(R}^4, \text{R}^5)$; R^4 on vety ja R^5 on sykloalkyyli, jossa on korkeintaan 6 C-atomia tai R^4 ja R^5 ovat toisistaan riippumatta vety tai alempi-alkyyli tai ne muodostavat yhdessä typpi-atomin kanssa heterosyklin; A on metyleeni, etyleeni, propyleeni tai $\text{-OCH}_2\text{CH}_2\text{-}$ ja n

on 2-10, emästen kanssa.

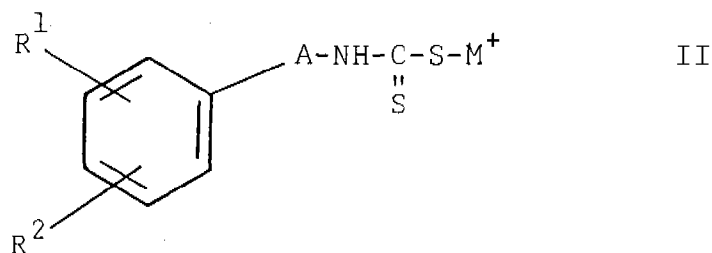
Tällöin käytetty ilmaisu "alempi" käsittää ryhmät, joissa on 1-7 C-atomia. Esimerkkejä alemmista alkoksiryhmistä ovat metoksi, etoksi, propoksi, isopropoksi ja butoksi. Esimerkkejä tähteistä $-N(R^4, R^5)$ ovat amino, mono- ja dimetyyliamino, mono- ja dietyyliamino, monosyklopropyyli-, monosyklobutyli-, monosyklopentyli- ja monosykloheksyyliamino, pyrrolidino, piperidino ja morfolino.

Edullisena pidetty ryhmä kaavan I mukaisia yhdisteitä ovat sellaiset, joissa R^1 on vety, so. sellaiset yhdisteet, jotka ovat fenyyliarenkaassa kerran substituoituja tai substituoimattomia. Edelleen pidetään edullisina sellaisia yhdisteitä, joissa R^2 on halogeeni, erityisesti kloori, ja Y on ryhmä $-C-R^3$, erityisesti

alempi-alkoksikarbonyyli tai karboksi, sekä sellaisia yhdisteitä, joissa A on metyleeni ja $n = 2-4$, erityisesti 3. Erittäin edullisena pidetään 4-((p-klooribentsyyli)tiokarbamoyyli> tio)-vaihappoetyyli-
liesteriä.

Esimerkkejä kaavan I mukaisten happojen suoloista ovat alkalimetallisuolat, esim. natrium- ja kaliumsuolat; ammoniumsuolat; maa-alkalimetallisuolat, esim. kalsiumsuolat; sekä suolat amiinien kanssa, esim. mono-, di- tai trialkyyliamiinien kanssa.

Kaavan I mukaisia yhdisteitä voidaan keksinnön mukaisesti saada siten, että annetaan yhdisteen, jolla on yleinen kaava,

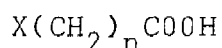


jossa R^1 , R^2 ja A merkitsevät samaa kuin edellä ja M^+ on Na^+ , K^+ tai NH_4^+ ,

reagoida yhdisteen kanssa, jolla on yleinen kaava,

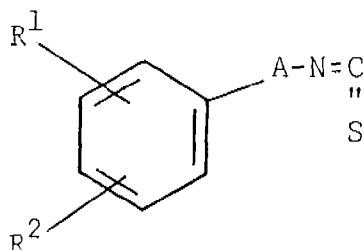


jossa X on halogeeni ja Y ja n merkitsevät samaa kuin edellä, tai yleisen kaavan mukaisen halogeenikarbonihapon alkalimetallisuolan kanssa,



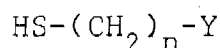
IV

jossa X ja n merkitsevät samaa kuin edellä, tai siten, että annetaan yhdisteen, jolla on yleinen kaava,



V

jossa R^1 , R^2 ja A merkitsevät samaa kuin edellä, reagoida yhdisteen kanssa, jolla on yleinen kaava,



VI

jossa Y ja n merkitsevät samaa kuin edellä, ja mahdollisesti saippuoidaan saatu esteri tai saatu amidi hapoksi, saatu esteri esteröidään uudelleen, saatu happo esteröidään tai muutetaan suolaksi, saatu nitriili hydrolysoidaan amidiksi tai saatu amidi dehydrataan nitriiliksi.

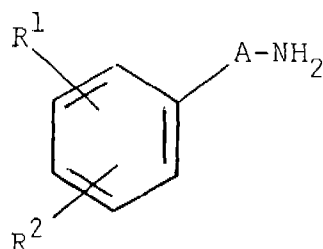
Kaavan II mukaisten yhdisteiden reagointi kaavan III mukais-
ten yhdisteiden kanssa suoritetaan tarkoituksenmukaisesti inertissä liuottimessa kuten vedessä, asetonissa, alkoholeissa, dimetyyliform-
amidissa, dioksaanissa tai dioksaani-vedessä. Reaktio voi tapahtua huoneenlämpötilassa, mahdollisesti voi olla tarkoituksenmukaista lämmittää reaktioseos.

Kaavan V mukaisten isotiosyanaattien reagointi kaavan VI
mukaisten merkaptaanien kanssa suoritetaan tarkoituksenmukaisesti inertissä liuottimessa, kuten tolueenissa tai eetterissä, esim.
dioksaanissa, lämpötilassa, joka on noin -20°C :een ja reaktioseoksen paluujäähdytyslämpötilan välillä, edullisesti noin 0°C :ssa.

Mahdollisesti liittyvät ryhmä Y koskevat muutosreaktiot voidaan suorittaa sinänsä tunnetulla tavalla. Esteri- tai amidiryh-
män saippuointi voidaan saada aikaan esim. laimennetuilla hapoilla, puoliksikonsentroidulla suolahapolla, tarkoituksenmukaisesti läm-
mittäen. Karboksiryhmän esteröinti voidaan suorittaa antamalla kaavan I mukaisen hapon suspension tai liuoksen reagoida ylimäärän
alkoholia ja tionyylikloridia kanssa lämpötilassa, joka on noin 0°C :een ja huoneenlämpötilan välillä. Kaavan I mukaisen hapon suolan

valmistus voidaan suorittaa antamalla hapon reagoida stökiometrisen määrän kanssa emästä, esim. alkali-, ammonium- tai maa-alkalimetallihydroksidia, tai amiinin kanssa. Kaavan I mukainen nitrili voidaan saippuoida hapon avulla, kuten kloorivetyhapon tai rikkihapon avulla, vastaavaksi amidiksi. Kaavan I mukainen amidi voidaan dehydrata fosforioksidikloridin tai tionyylikloridin ja dimetyyliformamidin avulla vastaavaksi nitriliksi.

Kaavan II mukaisia yhdisteitä voidaan saada antamalla yhdisteen, jolla on kaava,



VII

reagoida MOH:n ja rikkihiilen kanssa. Tämä reaktio suoritetaan edullisesti veteen sekoittuvassa inertissä liuottimessa kuten asetonitrilissä alhaisessa lämpötilassa, noin 0°:ssa - huoneenlämpötilassa.

Kaavojen III, IV, V, VI ja VII mukaiset yhdisteet ovat tunnettuja tai niitä voidaan valmistaa vastaavasti kuten tunnettuja yhdisteitä.

Kaavan I mukaisia yhdisteitä on tarkoitus käyttää lääkeaineina erityisesti veren rasvapitoisuuden alentamiseen. Annettaessa useamman kerran 4-[(p-klooribentsyyli)tiokarbamoyyli]tio]-voihappoetyyliesteriä rotille todettiin esimerkiksi 30-40 %:nen triglyseridi-arvojen aleneminen ja 20-30 %:nen kolesteroliarvojen aleneminen seerumissa, jolloin tämä vaikutus saavutettiin puolella siitä annostuksesta, joka oli osoittautunut tarpeelliseksi käytettäessä tunnettua lipidejä alentavaa ainetta klofibraattia ("Merck Index", 1968, sivu 270). Annettaessa valmisteita aikuisille tulevat kysymykseen annostukset, jotka ovat 0,1-0,2 mmoolia kaavan I mukaista yhdistettä kg ruumiinpainoa kohden.

Menetelmätuotteita voidaan käyttää lääkeaineina, esim. farmaseuttisina valmisteina, jotka sisältävät niitä seoksena enteraaliseen tai parenteraaliseen antoon soveltuvien farmaseuttisten, orgaanisten tai epäorgaanisten inerttien kantaja-aineiden kanssa, kuten esim.

veden, gelatiinien, arabikumin, maitosokerin, tärkkelyksen, magnesiumstearaatin, talkin kasvisöljyjen, polyalkyleeniglykolien, vaseliinien jne. kanssa.

Farmaseuttiset valmisteet voivat olla kiinteässä muodossa, esim. tabletteina, lääkerakeina, kapseleina; tai nestemäisessä muodossa, esim. liuoksina, suspensioina tai emulsioina. Mahdollisesti ovat ne steriloituja ja/tai sisältävät apunaineita, kuten säilöntä-, stabilisointi-, kostutus- tai emulgointiaineita, suoloja osmoottisen paineen muuttamiseksi tai puskuria. Ne voivat myös sisältää vielä muita terapeuttisesti arvokkaita aineita.

Esimerkki 1

Liuokseen, jossa on 160 g 4-bromivoihappoetyyliesteriä 1125 ml:ssa abs. dimetyyliformamidia lisättiin argon-atmosfäärissä 0° :ssa hyvin sekoittaen ja jäähdyttäen vähitellen 172,3 g ammonium-(N-4-klooribentsyyli)diitiokarbamaattia, jolloin reaktiolämpötila pidettiin vakiona. Hieman keltaista liuosta sekoitettiin yli yön huoneenlämpötilassa, laimennettiin 1500 ml:lla vettä ja uutettiin neljä kertaa kulloinkin 500 ml:lla etyyliasetaattia. Yhdistetyt orgaaniset faasit pestiin kolme kertaa kulloinkin 200 ml:lla kyllästettyä keittosuolaliuosta ja kuivattiin 80 g:lla magnesiumsulfaatilla lisäten hiiltä, suodatettiin ja haihdutettiin alennetussa paineessa. Tällöin jäljellejäävä kiteytyä jäännös kiteytettiin uudelleen 700 ml:sta isopropyylieetteriä. Saatiin 218 g 4-(p-klooribentsyyli)tiokarbamoyyli)-vaihappoetyyliesteriä, sulamispiste $61-62^{\circ}$.

Ditiokarbamaatin valmistus:

260 ml:aan kons. ammoniakki-liuosta (3,48 moolia) lisättiin argonatmosfäärissä ja jäähdyttäen jää-metanoli-hauteen avulla $\leq -10^{\circ}$:ssa noin 20 min. sisällä 164,5 g rikkihiiltä ja lopuksi seosta sekoitettiin edelleen vielä 15 min. ajan samassa lämpötilassa. Nyt lisättiin hitaasti 245 g 4-kloori-bentsyyliamiinia, liuotettuna 122 ml:aan asetonitriiliä, jolloin lämpötila pidettiin yhä vielä $\leq -10^{\circ}\text{C}$:ssa. Lopuksi reaktioseosta sekoitettiin yli yön huoneenlämpötilassa, sitten jäähdytettiin jäähauteella 0° :een. Saostuneet kiteet imusuodatettiin, pestiin peräjälkeen asetonitriilillä ja dietyylieetterillä ja kuivattiin alennetussa paineessa $70-80^{\circ}$:ssa, kunnes saavutettiin vakiopaino. Saadaan 390 g ammonium-(N-4-kloori-

bentsyyli)ditiokarbamaattia, sp.: 140-142°.

Vastaavasti kuten edellä kuvatussa menetelmässä valmistettiin seuraavia yhdisteitä:

4-⟨bentsyyli tiokarbamoyyli⟩ tio⟩-vaihappoetyyliesteriä, sulamispiste 56-57°;

3-⟨⟨(p-klooribentsyyli) tiokarbamoyyli⟩ tio⟩-propionihappoetyyliesteriä, sp. 67-68°;

11-⟨⟨(p-klooribentsyyli) tiokarbamoyyli⟩ tio⟩-undekaanihappoetyyliesteriä sp. 51,5-52,5°;

5-⟨⟨(p-klooribentsyyli) tiokarbamoyyli⟩ tio⟩-valeriaanahappoetyyliesteriä, kiehumispiste 135-137°/0,08 torria;

4-⟨⟨(2,5-diklooribentsyyli) tiokarbamoyyli⟩ tio⟩-vaihappoetyyliesteriä, sp. 62-63°;

4-⟨⟨(p-metoksibentsyyli) tiokarbamoyyli⟩ tio⟩-vaihappoetyyliesteriä, sp. 47-48°;

4-⟨⟨(p-metyylibentsyyli) tiokarbamoyyli⟩ tio⟩-vaihappoetyyliesteriä, sp. 61-62°;

4-⟨⟨2-(p-⟨p-kloorifenoksi⟩ fenoksi) etyyli⟩ tiokarbamoyyli⟩-tio⟩vaihappoetyyliesteriä, sp. 72-74°;

4-⟨⟨2-(p-⟨p-kloorifenoksi⟩-etyyli) tiokarbamoyyli⟩ tio⟩-vaihappoetyyliesteriä, sp. 63-64°.

Esimerkki 2

20,3 g ammonium-3-(p-kloorifenyyli)propyyli-ditiokarbamaattia lisättiin jääjäähdytyksen alaisena hitaasti liuokseen, jossa oli 12,4 ml 4-bromivaihappoetyyliesteriä 120 ml:ssa etanolia ja reaktioseosta sekoitettiin yli yön huoneenlämpötilassa. Senjälkeen kun oli haihdutettu vakuuissa jaettiin jäännös veden ja etyyliasetaatin välillä, vesipitoinen faasi uutettiin vielä kolme kertaa etyyliasetaatilla, yhdistetyt orgaaniset faasit pestiin kyllästetyllä keittosuolaliuoksella, kuivattiin magnesiumsulfaatilla ja tiivistettiin jälleen vakuuissa. Jäljellejäävä öljymäinen jäännös kromatografioitiin kieselgeelillä, jolloin juoksutusaineena käytettiin tolueeni-etyyyliasetaattia. Näin saatiin 19,0 g etyyli-4-⟨⟨3-(p-kloorifenyyli)propyyli⟩ tiokarbamoyyli⟩-tio⟩butyraattia värittömänä paksunnestemäisenä öljynä.

Vastaavasti kuten edellä kuvatussa menetelmässä valmistetaan etyyli-4-⟨⟨(p-kloorifenetyyli) tiokarbamoyyli⟩ tio⟩butyraattia öljyn muodossa.

Esimerkki 3

10 g etyyli-4- $\langle\langle 3-(p\text{-kloorifenyyli})\text{propyyli}\rangle\rangle$ tiokarbamoyyli $\rangle$ -tio $\rangle$ butyraattia, liuotettuna 100 ml:aan etikkahappoa, sekoitettiin 50 ml:n puoliksikonsentroitua suolahappoa kanssa 8 tunnin ajan lievästi paluujäähdyttäen. Reaktioseos haihdutettiin vakuuissa ja jäännös kiteytettiin uudelleen hiilitetrakloridista. Saatiin 4,4 g 4- $\langle\langle (p\text{-kloorifenyyli})\text{propyyli}\rangle\rangle$ -tiokarbamoyyli $\rangle$ -tio $\rangle$ voihappoa, jp. 98-100°.

Vastaavalla tavalla valmistettiin:

4- $\langle\langle (p\text{-kloorifenetyyli})\rangle\rangle$ -tiokarbamoyyli $\rangle$ tio $\rangle$ voihappoa, jp. 112-113°,

3- $\langle\langle (p\text{-klooribentsyyli})\text{tiokarbamoyyli}\rangle\rangle$ tio $\rangle$ -propionihappoa, sp. 126-127°,

4- $\langle\langle (p\text{-klooribentsyyli})\text{tiokarbamoyyli}\rangle\rangle$ tio $\rangle$ -voihappoa, sp. 104-105°.

Esimerkki 4

37,5 g:aan 4-bromibutyronitriiliä 350 ml:ssa abs. dimetyyli-formamidia lisättiin jääjäähdytyksen alaisena 53,7 g ammonium-(N-4-klooribentsyyli)ditiokarbamaattia ja reaktioseosta sekoitettiin yli yön huoneenlämpötilassa. Senjälkeen kun oli haihdutettu vakuuissa, liuotettiin reaktiotuote etyyliasetaattiin, pestiin vedellä, kuivatettiin, tiivistettiin ja kiteytettiin dietyylieetteri-di-isopropyyli-eetteristä. Näin saatiin 48,2 g 3-syano-propyyli(p-klooribentsyyli)-ditiokarbamaattia, jp. 61-63°.

Esimerkki 5

29,2 g 3-syanopropyyli(p-klooribentsyyli)ditiokarbamaattia suspensoitettiin 150 ml:aan kons. suolahappoa ja sekoitettiin 2 tunnin ajan huoneenlämpötilassa. Reaktioseos laimennettiin vedellä ja uutettiin etyyliasetaatilla. Senjälkeen kun etyyliasetaatti-faasit oli pesty, kuivattu ja tiivistetty kiteytettiin 18,1 g 3-karbamoyli-propyyli(p-klooribentsyyli)ditiokarbamaattia etyyliasetaatti-di-isopropyyli-eetteristä, jp.: 123-125°.

Esimerkki 6

15,8 g:aan γ -kloori-N-metyylivoihappoamidia, liuotettuna 200 ml:aan abs. etanolia, lisättiin 24,8 g ammonium-(N-4-klooribentsyyli)-ditiokarbamaattia. Senjälkeen kun oli muodostunut kirkas liuos, sekoitettiin vielä 1,5 tunnin ajan 60^o:ssa, sitten tiivistettiin vakuuissa, jäännös liuotettiin veteen ja uutettiin etyyliasetaatilla. Orgaaniset faasit pestiin kyllästetyllä keittosuolaliuoksella, kuivattiin magnesiumsulfaatilla, tiivistettiin ja kiteytettiin etyyliasetatti-di-isopropyylieetteristä. Näin saatiin 12,7 g 3-(metyylikarbamoyyli)propyyli(p-klooribentsyyli)ditiokarbamaattia, jp.: 139-141^o.

Aivan vastaavalla tavalla valmistettiin:

3-(etyylikarbamoyyli)propyyli(p-klooribentsyyli)ditiokarbamaattia, jp. 117-119^o,

3-(dietyylikarbamoyyli)propyyli(p-klooribentsyyli)ditiokarbamaattia, jp. 71-73^o,

3-(sykloheksyylikarbamoyyli)propyyli(p-klooribentsyyli)-ditiokarbamaattia, jp. 109-111^o,

3-(piperidinokarbonyyli)propyyli(p-klooribentsyyli)ditiokarbamaattia, jp. 82-86^o,

3-(morfolinokarbonyyli)propyyli(p-klooribentsyyli)ditiokarbamaattia, jp. 102-104^o,

3-(fenetyylikarbamoyyli)propyyli(p-klooribentsyyli)ditiokarbamaattia, jp. 118-120^o,

3-[(p-kloorifenetyyli)karbamoyyli]propyyli(p-klooribentsyyli)-ditiokarbamaattia, jp. 123-125^o.

Esimerkki 7

1,5 g 4-[(p-klooribentsyyli)tiokarbamoyyli]tio/voihappoa liuotettiin 30 ml:aan dietyylieetteriä ja lisättiin ylimäärä etteripitoista diatsometaani-liuosta. Reaktioliuos haihdutettiin, jäännös kiteytettiin uudelleen sykloheksaanista. Näin saatiin 1,2^g metyyli 4-[(p-klooribentsyyli)-tiokarbamoyyli]tio/butyraattia, jp.: 60-62^o.

Esimerkki 8

9,15 g:aan 4- $\langle \langle$ (p-klooribentsyyli)tiokarbamoyyli $\rangle$ tio $\rangle$ -vohappoa, liuotettuna 120 ml:aan etyleeniglykolia, lisättiin tipoittein -5° :ssa 8,7 ml tionyylikloridia ja lopuksi sekoitettiin vielä 3 tunnin ajan huoneenlämpötilassa. Reaktioliuos saatettiin nyt 2N NaOH-liuoksella alkaliseksi ja uutettiin kloroformilla, kloroformi-faasit pestiin kyllästetyllä keittosuolaliuoksella, kuivattiin magnesiumsulfaatilla ja tiivistettiin. Kiteyttämällä jäännös uudelleen di-isopropyylietteristä saatiin 8,1 g 2-hydroksietyyli 4- $\langle \langle$ (p-klooribentsyyli)tiokarbamoyyli $\rangle$ tio butyraattia, jp.: $77-78^{\circ}$.

Aivan vastaavalla tavalla valmistettiin:

Isopropyyli 4- $\langle \langle$ (p-klooribentsyyli)tiokarbamoyyli $\rangle$ tio $\rangle$ -butyraattia, sjp. $76-77^{\circ}$,

butyyli 4- $\langle \langle$ (p-klooribentsyyli)tiokarbamoyyli $\rangle$ tio $\rangle$ butyraattia jp. $66-67^{\circ}$,

2-hydroksietyyli 4- $\langle \langle$ (p-kloorifenetyyli)tiokarbamoyyli $\rangle$ tio $\rangle$ -butyraattia, jp. $69-70^{\circ}$.

Esimerkki 9

Liuokseen, jossa oli 1,06 g 3-merkaptopropionihappoa 5 ml:ssa tolueenia ja 2,0 g trietyyliamiinia lisättiin jäähdyttäen 1,83 g p-klooribentsyyli-isotiosyanaattia. Tällöin muodostui 2 faasia. Reaktioseos saatettiin happameksi 1N HCl:llä ja uutettiin kloroformilla. Kloroformifaasit pestiin vedellä, kuivattiin magnesiumsulfaatilla, tiivistettiin ja jäännös kiteytettiin uudelleen asetonitriilistä. Näin saatiin 2,1 g 3- $\langle \langle$ (p-klooribentsyyli)tiokarbamoyyli $\rangle$ tio $\rangle$ -propionihappoa, jonka jp. oli $126-127^{\circ}$.

3- $\langle \langle$ (p-kloorifenetyyli)tiokarbamoyyli $\rangle$ tio $\rangle$ propionihappoa, jp.: $104,5-105^{\circ}$, valmistettiin vastaavalla tavalla.

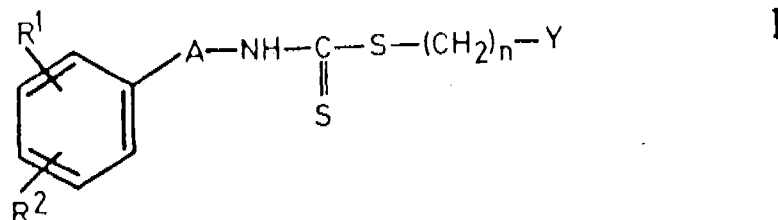
Esimerkki 10

Sinänsä tunnetulla tavalla valmistetaan tabletteja, joiden koostumus on seuraavanlainen:

	<u>Tablettia kohden</u>
4-[(p-klooribentsyyli)tiokarbamoyyli]	
tio[-vohappo-etyyliesteriä	50,00 mg
polyetyleeniglykolia	200,00 mg
laktoosia	70,00 mg
mikrokiteistä selluloosaa	70,00 mg
polyvinyylipyrrolidonia	100,00 mg
magnesiumstearaattia	<u>10,00 mg</u>
kokonaispaino	500,00 mg

Patenttivaatimukset.

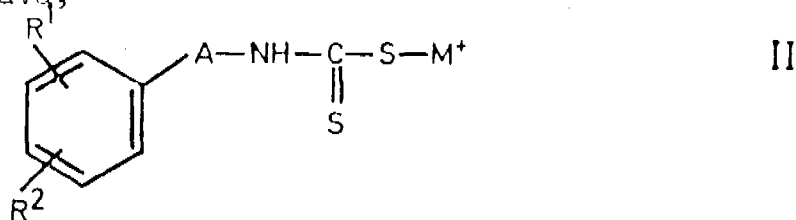
1. Tapa valmistaa tiokarbamoyylitiorasvahappojohdannaisia, joilla on yleinen kaava,



jossa R^1 ja R^2 ovat toisistaan riippumatta vety, metyyli, metoksi, halogeeni tai p-kloorifenoksi; Y on syno tai ryhmä $\text{---} \underset{\text{O}}{\underset{||}{\text{C}}} \text{---} \text{R}^3$;

R^3 on hydroksi, alempi-alkoksi, hydroksi-alempi-alkoksi tai tähde $\text{---} \text{N}(\text{R}^4, \text{R}^5)$; R^4 on vety ja R^5 on sykloalkyyli, jossa on korkeintaan 6 C-atomia tai R^4 ja R^5 ovat toisistaan riippumatta vety tai alempi-alkyyli tai ne muodostavat yhdessä typpiätoimin kanssa heterosyklin; A on metyleeni, etyleeni, propyleeni tai $\text{---} \text{OCH}_2\text{CH}_2 \text{---}$ ja n on 2-10,

ja kaavan I mukaisten yhdisteiden, - joissa Y on karboksi -, suoloja emästen kanssa, t u n n e t t u siitä, että yhdisteen, jolla on yleinen kaava,

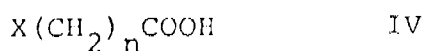


jossa R^1 , R^2 ja A merkitsevät samaa kuin edellä ja M^+ on Na^+ , K^+ tai NH_4^+ ,

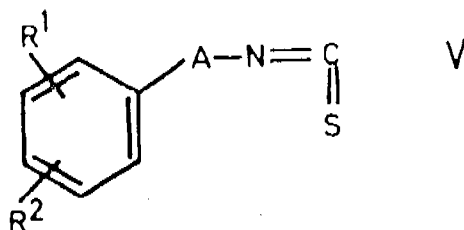
annetaan reagoida yhdisteen kanssa, jolla on yleinen kaava,



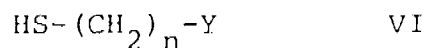
jossa X on halogeeni ja Y ja n merkitsevät samaa kuin edellä, tai yleisen kaavan mukaisen halogeenikarbonihapon alkalimetallisuolan kanssa,



jossa X ja n merkitsevät samaa kuin edellä, tai siitä, että yhdisteen, jolla on yleinen kaava,

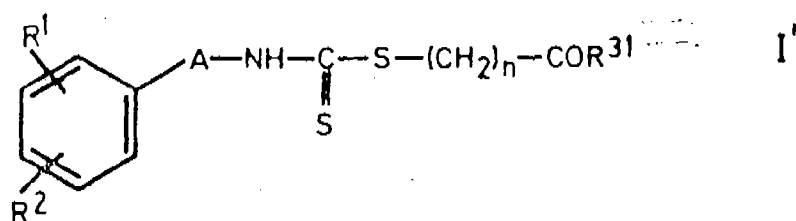


jossa R^1 , R^2 ja A merkitsevät samaa kuin edellä, annetaan reagoida yhdisteen kanssa, jolla on yleinen kaava,

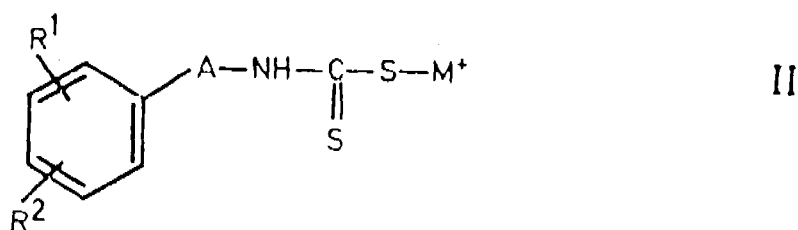


jossa Y ja n merkitsevät samaa kuin edellä, ja mahdollisesti saippuoidaan saatu esteri tai saatu amidi hapoksi, saatu esteri esteröidään uudelleen, saatu happo esteröidään tai muutetaan suolaksi, saatu nitrili hydrolysoidaan amidiksi tai saatu amidi dehydrataan nitriliksi.

2. Patenttivaatimuksen 1 mukainen tapa valmistaa yhdisteitä, joilla on yleinen kaava,



jossa R^1 ja R^2 ovat toisistaan riippumatta vety, metyyli, metoksi, halogeeni tai p-kloorifenoksi; R^{31} on hydroksi, alempi-alkoksi, hydroksi-alempi-alkoksi tai tähde $-\text{N}(\text{R}^{41}\text{R}^{51})$; R^{41} ja R^{51} ovat toisistaan riippumatta vety tai alempi-alkyyli tai ne muodostavat yhdessä typpiä atomin kanssa heterosyklin; A on metyleeni, etyleeni, propyleeni tai $-\text{OCH}_2\text{CH}_2-$ ja n on 2-10, t u n n e t t u siitä, että yhdisteen, jolla on yleinen kaava,



jossa R^1 , R^2 ja A merkitsevät samaa kuin edellä, ja M^+ on Na^+ , K^+ tai NH_4^+ , annetaan reagoida yhdisteen kanssa, jolla on yleinen kaava,



jossa X on halogeeni ja n ja R^{31} merkitsevät samaa kuin edellä, tai kaavan III' mukaisen halogeenikarbonihapon alkalimetallisuolan kanssa ja mahdollisesti saippuoidaan saatu esteri tai saatu amidi hapoksi tai saatu esteri esteröidään uudelleen.

3. Patenttivaatimuksen 1 tai 2 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että valmistetaan kaavan I tai I' mukainen yhdiste, jossa R^1 on vety ja R^2 , Y, R^{31} , A ja n merkitsevät samaa kuin edellä.

4. Patenttivaatimuksen 3 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että valmistetaan kaavan I tai I' mukainen yhdiste, jossa

R^2 on halogeeni ja Y, R^{31} , A ja n merkitsevät samaa kuin edellä.

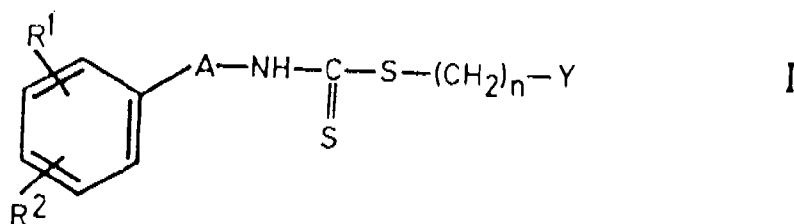
5. Patenttivaatimuksen 4 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että valmistetaan kaavan I tai I' mukainen yhdiste, jossa R^2 on kloori ja R^3 tai R^{31} merkitsevät alempaa-alkoksia tai hydroksia ja A ja n merkitsevät samaa kuin edellä.

6. Patenttivaatimuksen 5 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että valmistetaan kaavan I tai I' mukainen yhdiste, jossa A on metyleeni ja n on 2-4.

7. Patenttivaatimuksen 6 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että valmistetaan kaavan I tai I' mukainen yhdiste, jossa n = 3.

8. Jonkin patenttivaatimuksista 1-7 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että valmistetaan 4- $\langle$ (p-klooribentsyyli)-tiokarbamoyyli $\rangle$ -tio $\rangle$ -vohappoetyyliesteri.

9. Tapa valmistaa valmisteita, joilla on lipidejä alentava vaikutus, t u n n e t t u siitä, että yhdistettä, jolla on yleinen kaava,

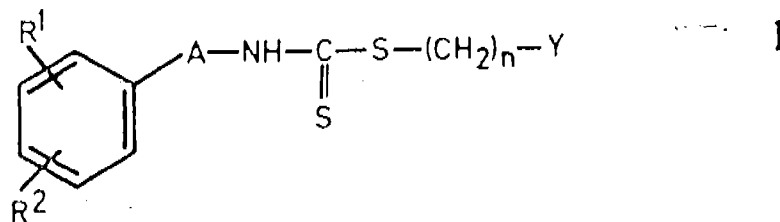


jossa R^1 ja R^2 ovat toisistaan riippumatta vety, metyyli, metoksi, halogeeni tai p-kloorife-oksi; Y on syano tai ryhmä $-C-R^3$;

0

R_3 on hydroksi, alempi-alkoksi, hydroksi-alempi-alkoksi tai tähde $-N(R^4, R^5)$; R^4 on vety ja R^5 on sykloalkyyli, jossa on korkeintaan 6 C-atomia tai R^4 ja R^5 ovat toisistaan riippumatta vety tai alempi-alkyyli tai ne muodostavat yhdessä typpiä atomin kanssa heterosyklin; A on metyleeni, etyleeni, propyleeni tai $-OCH_2CH_2-$ ja n on 2-10, tai kaavan I mukaisen hapon suolaa farmaseuttisesti käytettävän emäksen kanssa sekoitetaan terapeuttiseen antoon soveltuviin, ei-myrkyllisiin, inertteihin, sinänsä tällaisissa valmisteissa tavanomaisiin kiinteisiin ja/tai nestemäisiin kantaja-aineisiin.

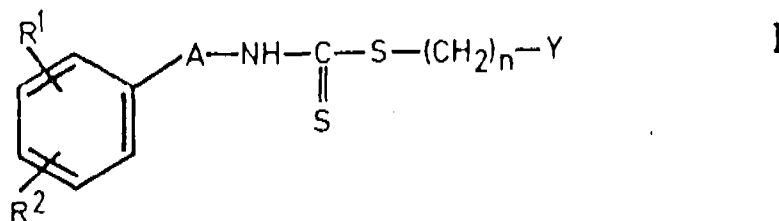
10. Valmisteet, joilla on lipidejä alentava vaikutus, t u n n e t t u siitä, että ne sisältävät yhdistettä, jolla on yleinen kaava,



jossa R^1 ja R^2 ovat toisistaan riippumatta vety, metyyli, metoksi, halogeeni tai p-kloorifenoksi; Y on syano tai ryhmä $-\overset{\overset{O}{\parallel}}{C}-R^3$;

R^3 on hydroksi, alempi-alkoksi, hydroksi-alempi-alkoksi tai tähde $-(N(R^4, R^5))$; R^4 on vety ja R^5 on sykloalkyyli, jossa on korkeintaan 6 C-atomia tai R^4 ja R^5 ovat toisistaan riippumatta vety tai alempi-alkyyli tai ne muodostavat yhdessä typpiätomin kanssa heterosyklin; A on metyleeni, etyleeni, propyleeni tai $-OCH_2CH_2-$ ja n on 2-10, tai kaavan I mukaisen hapon suolaa farmaseuttisesti käytettävän emäksen kanssa.

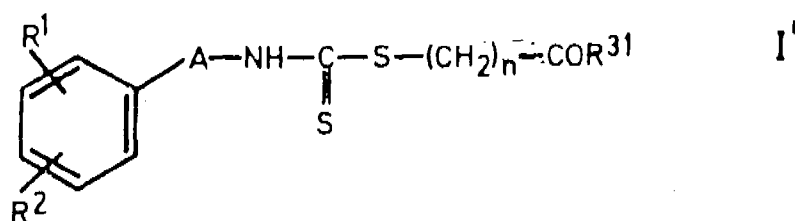
11. Yhdisteet, joilla on yleinen kaava,



jossa R^1 ja R^2 ovat toisistaan riippumatta vety, metyyli, metoksi, halogeeni tai p-kloorifenoksi; Y on syano tai ryhmä $-\overset{\overset{O}{\parallel}}{C}-R^3$;

R^4 on vety ja R^5 on sykloalkyyli, jossa on korkeintaan 6 C-atomia tai R^4 ja R^5 ovat toisistaan riippumatta vety tai alempi-alkyyli tai ne muodostavat yhdessä typpiätomin kanssa heterosyklin; A on metyleeni, etyleeni, propyleeni tai $-OCH_2-CH_2-$ ja n on 2-10, ja kaavan I mukaisten happojen suolat emästen kanssa.

12. Patenttivaatimuksen 11 mukaiset yhdisteet, joilla on yleinen kaava,



jossa R^1 ja R^2 ovat toisistaan riippumatta vety, metyyli, metoksi, halogeeni tai p-kloorifenoksi; R^{31} on hydroksi, alempi-alkoksi, hydroksi-alempi-alkoksi tai tähde $-N(R^{41}, R^{51})$; R^{41} ja R^{51} ovat toisistaan riippumatta vety tai alempi-alkyyli tai ne muodostavat yhdessä typpiä atomin kanssa heterosyklin;

A on metyleeni, etyleeni, propyleeni tai $-OCH_2CH_2-$ ja n on 2-10.

13. Patenttivaatimuksen 11 tai 12 mukaiset yhdisteet, joissa R^1 on vety ja R^2 , Y, R^{31} , A ja n merkitsevät samaa kuin edellä.

14. Patenttivaatimuksen 13 mukaiset yhdisteet, joissa R^2 on halogeeni ja Y, R^{31} , A ja n merkitsevät samaa kuin edellä.

15. Patenttivaatimuksen 14 mukaiset yhdisteet, joissa R^2 on kloori ja R^3 tai R^{31} merkitsevät alempaa-alkoksia tai hydroksia ja A ja n merkitsevät samaa kuin edellä.

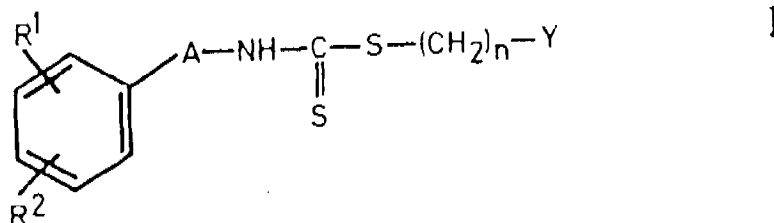
16. Patenttivaatimuksen 15 mukaiset yhdisteet, joissa A on metyleeni ja n on 2-4.

17. Patenttivaatimuksen 16 mukaiset yhdisteet, joissa $n = 3$.

18. 4- $\sqrt{<}$ (p-klooribentsyyli)tiokarbamoyyli $\sqrt{>}$ tio $\sqrt{>}$ -vohappo-etyyliesteri.

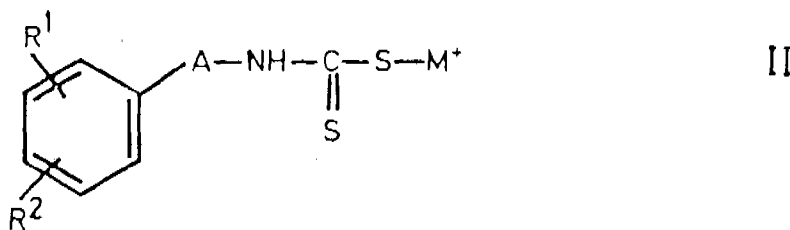
Patentkrav.

1. Förfarande för framställning av tiokarbamoyltiofettsyra-derivat med den allmänna formeln



vari R^1 och R^2 oberoende av varandra betecknar väte, metyl, metoxi, halogen eller p-klorfenoxi; Y är cyan eller en grupp $\text{---} \underset{\text{O}}{\underset{||}{\text{C}}} \text{---} \text{R}^3$;

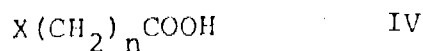
R^3 är hydroxi, lägre alkoxi, hydroxi-lägre alkoxi eller en rest $\text{---} \text{N}(\text{R}^4, \text{R}^5)$; R^4 är väte och R^5 är cykloalkyl med upp till 6 C-atomer eller R^4 och R^5 betecknar oberoende av varandra väte eller lägre alkyl eller bildar tillsammans med kväveatomen en heterocykle; A betecknar metylen, etylen, propylen eller $\text{---} \text{OCH}_2\text{CH}_2 \text{---}$ och n är 2-10, jämte salter av föreningarna med formeln I, vari Y är karboxi, med baser, k ä n n e t e c k n a t därav, att man omsätter en förening med den allmänna formeln



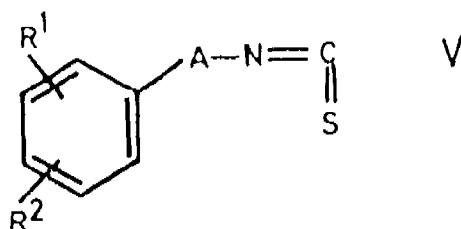
vari R^1 , R^2 och A har angivna betydelse och M^+ betecknar Na^+ , K^+ eller NH_4^+ , med en förening motsvarande den allmänna formeln



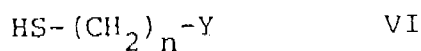
var X betecknar halogen och Y och n har angivna betydelse, eller med ett alkalimetallsalt av en halogenkarbonsyra med den allmänna formeln



var X och n har angivna betydelse, eller att man omsätter en förening med den allmänna formeln

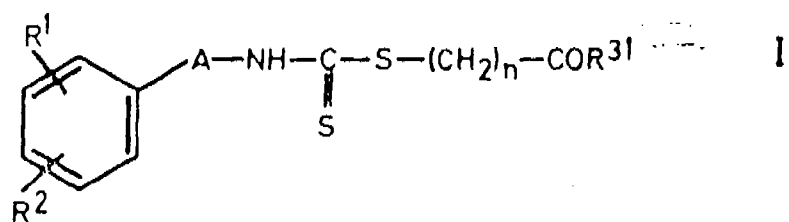


vari R^1 , R^2 och A har angivna betydelse, med en förening motsvarande den allmänna formeln



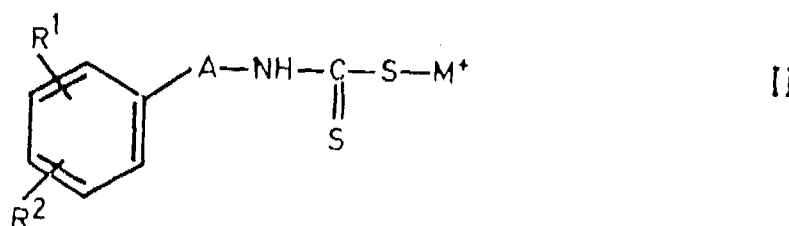
vari Y och n har angivna betydelse, och ifall önskvärt förtvålar en erhållen ester eller en erhållen amid till syra, omförestar en erhållen ester, förestar en erhållen syra eller överför i ett salt, hydrolyserar en erhållen nitril till amid eller dehydratiserar en erhållen amid till nitril.

2. Förfarande enligt patentkravet 1 för framställning av föreningar med den allmänna formeln



vari R^1 och R^2 oberoende av varandra betyder väte, metyl, metoxi, halogen eller p-klorfenoxi; R^{31} är hydroxi, lägre alkoxi, hydrxi-lägre alkoxi eller en rest $-\text{N}(\text{R}^{41}, \text{R}^{51})$; R^{41} och R^{51} är oberoende av varandra väte eller lägre alkyl eller bildar gemensamt med kväveatomen en heterocykle;

A betecknar metylen, etylen, propylen eller $-\text{OCH}_2\text{CH}_2-$ och n är 2-10, k ä n n t e c k n a t därav, att man omsätter en förening med den allmänna formeln



vari R^1 , R^2 och A har angivna betydelse och M^+ är Na^+ , K^+ eller NH_4^+ , med en förening motsvarande den allmänna formeln



vari X betecknar halogen och n samt R^{31} har angivna betydelse, eller med ett alkalimetallsalt av en halogenkربonsyra med formeln III', och ifall önskvärt, förtvålar en erhållen ester eller en erhållen amid till syra eller omföreststrar en erhållen ester.

3. Förfarande enligt patentkravet 1 eller 2, k ä n n e t e c k n a t därav, att man framställer en förening med formeln I eller I', vari R^1 betecknar väte och R^2 , Y, R^{31} , A och n har angivna betydelse.

4. Förfarande enligt patentkravet 3, k ä n n e t e c k n a t därav, att man framställer en förening med formeln I eller I',

vari R^2 betecknar halogen och Y, R^{31} , A och n har angivna betydelse.

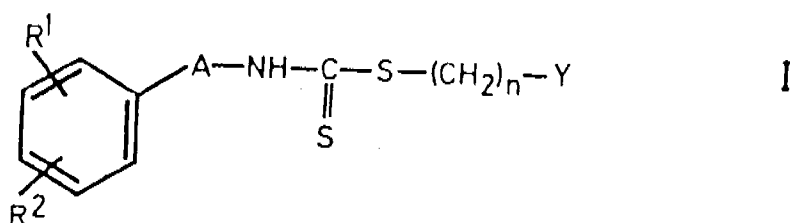
5. Förfarande enligt patentkravet 4, k ä n n e t e c k n a t därav, att man framställer en förening med formeln I eller I', vari R^2 är klor och R^3 eller R^{31} betecknar lägre alkoxi eller hydroxi och A och n har angivna betydelse.

6. Förfarande enligt patentkravet 5, k c n n t e c k n a t därav, att man framställer en förening med formeln I eller I', vari A är metylen och n är 2-4.

7. Förfarande enligt patentkravet 6, k ä n n e t e c k n a t därav, att man framställer en förening med formeln I eller I', vari n är 3.

8. Förfarande enligt något av patentkraven, k ä n n e t e c k n a t därav, att man framställer 4-⟨(p-klorbensyl)tiokarbamoyl⟩-tio/smörsyraetylester.

9. Förfarande för framställning av preparat med lipidsänkande verkan, k ä n n e t e c k n a t därav, att man blandar en förening med den allmänna formeln

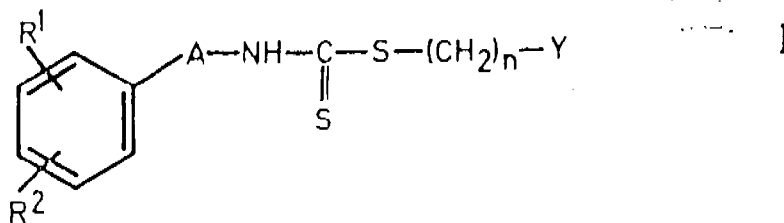


vari R^1 och R^2 oberoende av varandra betecknar väte, metyl, metoxi, halogen eller p-klorfenoxi; Y är cyan eller en grupp $-\text{C}-\overset{\overset{\text{O}}{\parallel}}{\text{R}^3}$;

R^3 är hydroxi, lägre alkoxi, hydroxi-lägre alkoxi eller en rest $-\text{N}(\text{R}^4, \text{R}^5)$; R^4 är väte och R^5 är cykloalkyl med upp till 6 C-atomer eller R^4 och R^5 betecknar oberoende av varandra väte eller lägre alkyl eller bildar tillsammans med kväveatomen en heterocykle;

A betecknar metylen, etylen, propylen eller $-\text{OCH}_2\text{CH}_2-$ och n är 2-10, eller ett salt av en syra med formeln I med en farmaceutiskt användbar bas, med för terapeutisk administration lämpliga, giftfria, inerta, i och för sig i dylika preparat vanlig fasta och/eller flytande bärare.

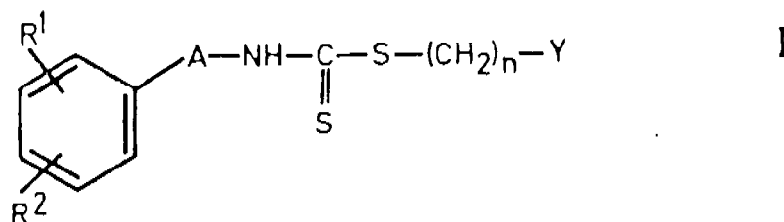
10. Preparat med lipidsänkande verkan, k ä n n e t e c k n a t därav, att de innehåller en förening med den allmänna formeln



vari R^1 och R^2 oberoende av varandra betecknar väte, metyl, metoxi, halogen eller p-klorfenoxi; Y är cyan eller en grupp $-\overset{\overset{\text{O}}{\parallel}}{\text{C}}-\text{R}^3$;

R^3 är hydroxi, lägre alkoxi, hydroxi-lägre alkoxi eller en rest $-\text{N}(\text{R}^4, \text{R}^5)$; R^4 är väte och R^5 är cykloalkyl med upp till 6 C-atomer eller R^4 och R^5 betecknar oberoende av varandra väte eller lägre alkyl eller bildar tillsammans med kvävetomen en heterocykel; A betecknar metylen, etylen, propylen eller $-\text{OCH}_2\text{CH}_2-$ och n är 2-10, eller ett salt av en syra med formeln I med en farmaceutiskt användbar bas.

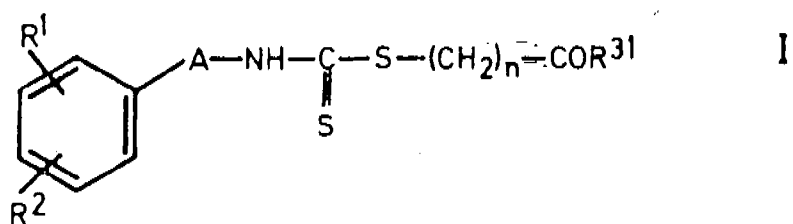
11. Föreningar med den allmänna formeln



vari R^1 och R^2 oberoende av varandra betecknar väte, metyl, metoxi, halogen eller p-klorfenoxi; Y är cyan eller en grupp $-\overset{\overset{\text{O}}{\parallel}}{\text{C}}-\text{R}^3$;

R^3 är hydroxi, lägre alkoxi, hydroxi-lägre alkoxi eller en rest $-\text{N}(\text{R}^4, \text{R}^5)$; R^4 är väte och R^5 är cykloalkyl med upp till 6 C-atomer eller R^4 och R^5 betecknar oberoende av varandra väte eller lägre alkyl eller bildar tillsammans med kväveatomen en heterocykel; A betecknar metylen, etylen, propylen eller $-\text{OCH}_2\text{CH}_2-$ och n är 2-10, och salter av syrorna motsvarande formel I med baser.

12. Föreningar enligt patentkravet 11 med den allmänna formeln



vari R^1 och R^2 oberoende av varandra betyder väte, metyl, metoxi, halogen eller p-klorfenoxi; R^{31} är hydroxi, lägre alkoxi, hydroxi-lägre alkoxi eller en rest $-N(R^{41}, R^{51})$; och R^{51} är oberoende av varandra väte eller lägre alkyl eller bildar gemensamt med kväveatomen en heterocykle;

A betecknar metylen, etylen, propylen eller $-OCH_2CH_2-$ och n är 2-10.

13. Föreningar enligt patentkravet 11 eller 12, vari R^1 betyder väte och R^2 , Y, R^{31} , A och n har angivna betydelse.

14. Föreningar enligt patentkravet 13, vari R^2 betecknar halogen och Y, R^{31} , A och n har angivna betydelse.

15. Föreningar enligt patentkravet 14, vari R^2 betecknar klor och R^3 eller R^{31} är lägre alkoxi eller hydroxi och A och n har angivna betydelse.

16. Föreningar enligt patentkravet 15, vari A är metylen och n är 2-4.

17. Föreningar enligt patentkravet 16, vari n = 3.

18. 4- $\langle(p\text{-klorbentsyl})\text{tiokarbamoyl}\rangle\text{tio}\rangle$ -smörsyra-etylexer.

Viitejulkaisuja - Anförda publikationer

Julkisia suomalaisia patenttihakemuksia: - Offentliga finska patentansökningar:

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

Suomi - Finland _____
 Iso-Britannia - Storbritannien _____
 Norja - Norge _____
 Ranska - Frankrike _____
 Ruotsi - Sverige _____
 Saksa - BRD - Tyskland _____
 Sveitsi - Schweiz _____
 Tanska - Danmark _____
 USA _____

Muita julkaisuja: - Andra publikationer:

Archiv der Pharmazie 296(5), 1963 s. 310, 311, 317.
 — " — 309(5), 1976 s. 161, 166-169.

Die Pharmazie 21 (1966) s. 686-688.

Helvetica Chimica Acta 48(6), 1965 s. 1414-1416.

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

11.4.1983 Sinikka Hietanen

Allekirjoitus