

(19)



SUOMI - FINLAND

(FI)

PATENTTI- JA REKISTERIHALLITUS

PATENT- OCH REGISTERSTYRELSEN

FINNISH PATENT AND REGISTRATION OFFICE

(10) **FI 753670 A7**

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

(21) Patentihakemus - Patentansökan - Patent application 753670

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

(22) Tekemispäivä - Ingivningsdag - Filing date 29.12.1975

(23) Saapumispäivä - Ankomstdag - Reception date 29.12.1975

(41) Tullut julkiseksi - Blivit offentlig - Available to the public 01.07.1976

(43) Julkaisupäivä - Publiceringsdag - Publication date 12.06.2019

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

30.12.1974 FR 7443223 26.09.1975 FR 7529474

(71) Hakija - Sökande - Applicant

1 •Synthelabo, 1, Avenue de Villars, 75007 Paris, RANSKA, (FR)

(72) Keksijä - Uppfinnare - Inventor

1 •Najer, Henry, France, RANSKA, (FR)

2 •Giudicelli, Don Pierre Rene Lucien, France, RANSKA, (FR)

3 •Manoury, Philippe Michel Jacques, France, RANSKA, (FR)

4 •Roger, Jean-Marie Louis Eugene, Hauts-de-Seine, RANSKA, (FR)

(74) Asiamies - Ombud - Agent

Kolster Oy Ab, Salmisaarenaukio 1, 00180 Helsinki

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

Menetelmä fenyylietikkajohdannaisien valmistamiseksi

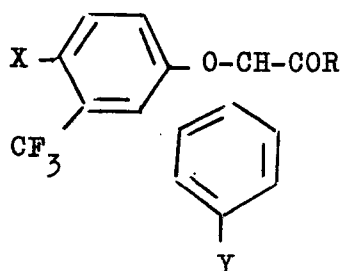
Förfarande för framställning av fenylättikaderivat

Synthelabo, 1 avenue de Villars, Paris, Ranska

Fenyyli-etikkahapon johdannaisten valmistusmenetelmä - Framställningsförfarande för fenyl-ättiksyra

Kyseessä olevan keksinnön kohteena on menetelmä, jonka avulla voidaan valmistaa fenyyli-etikkahapon johdannaisia.

Nämä yhdisteet vastaavat kaavaa

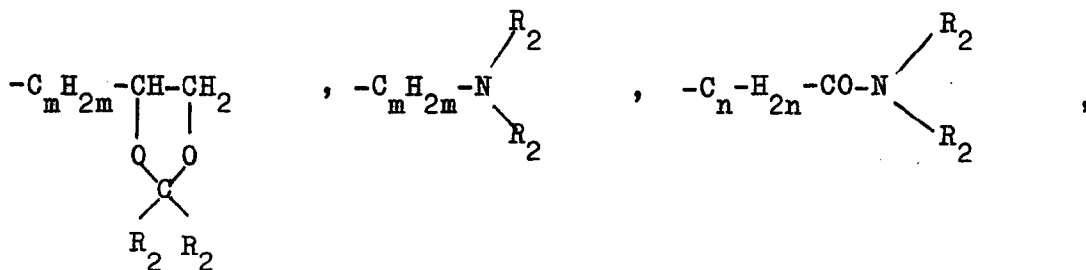


jossa -X ja Y merkitsevät toisistaan riippumatta halogeeniatomia, varsinkin fluoria tai klooria, ja -R merkitsee

- joko hydroksyyli-radikaalia;
- alkoksiradikaalia, jossa 1-4 hiiliatomia;
- tai amino-alkoksiradikaalia $R_1NH-C_nH_{2n}-O-$,

jossa n on kokonainen luku, vähintään 1 ja enintään 4, ja R_1 merkitsee joko vetyatomia tai asyylijäännöstä R_2CO- , jossa R_2 on alkyyli, joka sisältää 1-4 hiiliatomia, tai radikaalia R_4NH , jossa R_4 on vetyatomi tai jäännös

$-\text{C}_m\text{H}_{2m}\text{OH}$, ja m on kokonainen luku, vähintään 1 ja korkeintaan 3, tai radikaalia $\text{R}_5\text{O}-$, jossa R_5 on jäännös



$-\text{C}_m\text{H}_{2m}\text{---COOR}_2$ tai $-(\text{CH}_2)_p\text{---Z}$, ja n, m ja R_2 merkitsevät samaa kuin edellä on esitetty, ja p on 0 tai 1 ja Z on tyydytetty tai tyydyttämätön 6-rengas, ja yksi renkaan atomeista voi olla tyyppi ja siinä voi olla 1-3 metyyli- ja radikaalia.

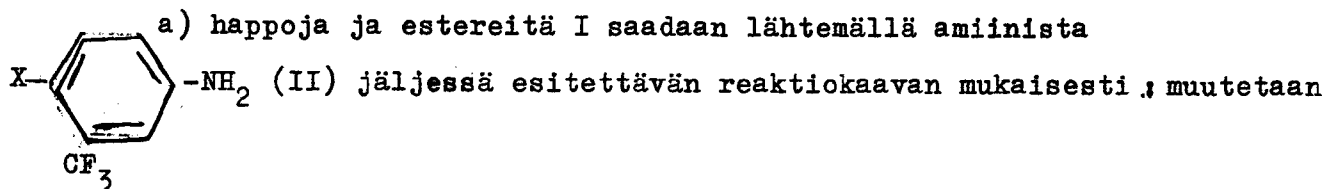
Additiosadat, joita kaavan I mukaiset yhdisteet, jotka sisältävät suolaa muodostavan emäksisen ryhmän, muodostavat farmaseuttisesti sopivien happojen kanssa, kuuluvat myös keksinnön piiriin.

Keksintö koskee erityisesti yhdisteitä, joissa R on hydroksiradikaali, alkoksiradikaali, aminoalkoksi, asyyliaminoalkoksi, dialkyliaminoalkoksi, dialkyliamino-karbonyyli-alkoksi, alkoksikarbonyyli-alkoksi-amino tai hydroksialkyli-amino, ja alkyli-, alkoksi- ja asyyli- radikaaleissa on 1-4 hiiliatomia.

Keksintö koskee vielä erityisesti yhdisteitä I, joissa X ja Y merkitsevät toisistaan riippumattomasti kloori-, tai fluoriatomia ja R on hydroksi, metoksi, etoksi, asetyyliamino-2-etoksi, hydroksi-2-etyyliamino, metyyli-1-piperidinyyli-4-oksi, dimetyyliaminokarbonyyli-3-propoksi, trimetyyli-3,3,5-sykloheksyylioksi, amino, pyridyyli-3-metoksi-etoksikarbonyyli-metoksi, dimetyyli-2,2-dioksolaani-1,3-yyli-4-oksi tai dietyyliaminoetoksi.

Keksinnön mukaiset yhdisteet ovat ihmis- ja eläinlääketieteessä käytettäviä lääkkeitä, nimittäin lipidejä ja kolesteroleja alentavia.

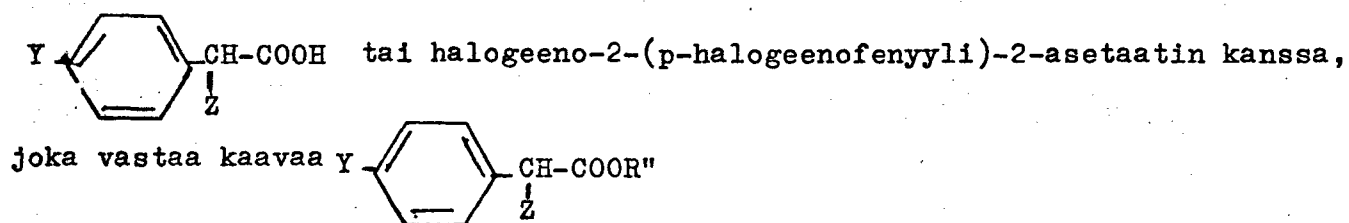
Näitä yhdisteitä voidaan valmistaa keksinnön mukaan seuraavilla tunnetuilla menetelmillä:



amiini (II) fenoliksi diatsotoimalla happamassa väliaineessa; fenoli (III) kondensoidaan halogeeni-2-(p-halogeeni-fenyyli)-2-alkyliasetaatin kanssa

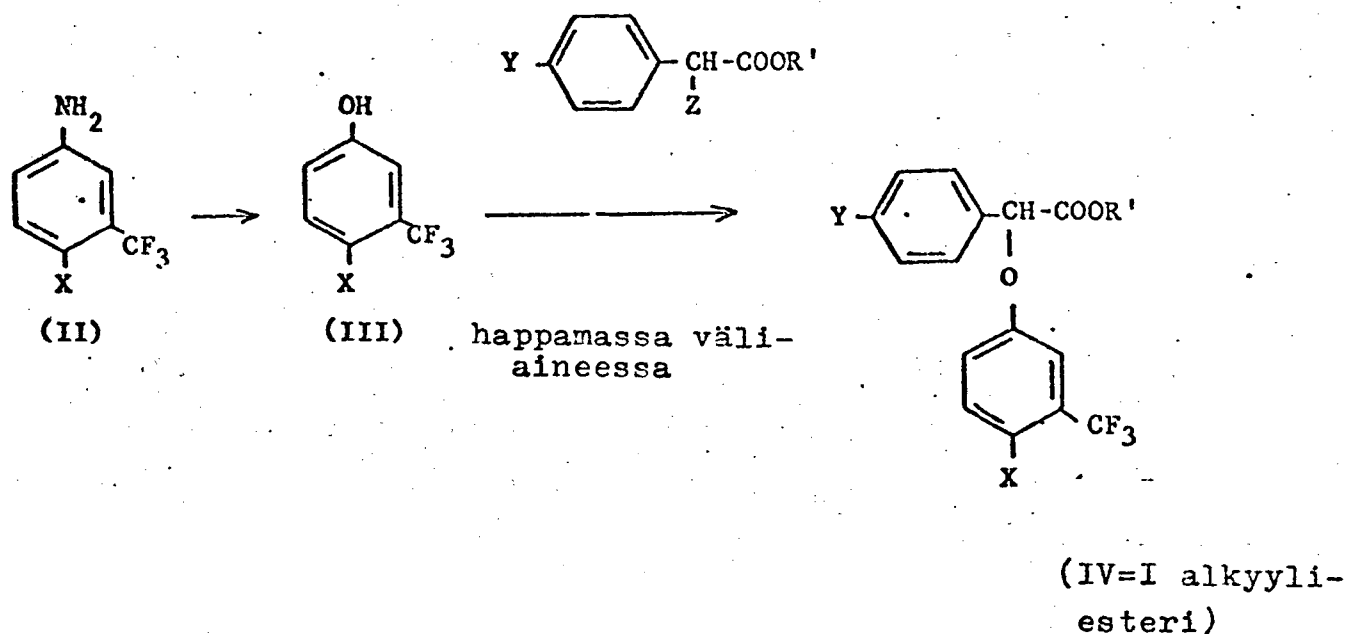
alkalisessa väliaineessa pystyjäähdytyslämpötilassa polaarissa liuottimessa, kuten alkoholissa, varsinkin metanolissa tai etanolissa; mikäli halutaan, esteri (IV) saippuoidaan käsittelemällä alkalihydroksidilla, mikä jälkeen tehdään happamaksi; sitten esteröidään, mikäli halutaan, hapan yhdiste I joko suoraan tai happohalogenidiksi muutettuna antamalla sen reagoida yhdisteen $R'' OH:n$ kanssa happamassa väliaineessa.

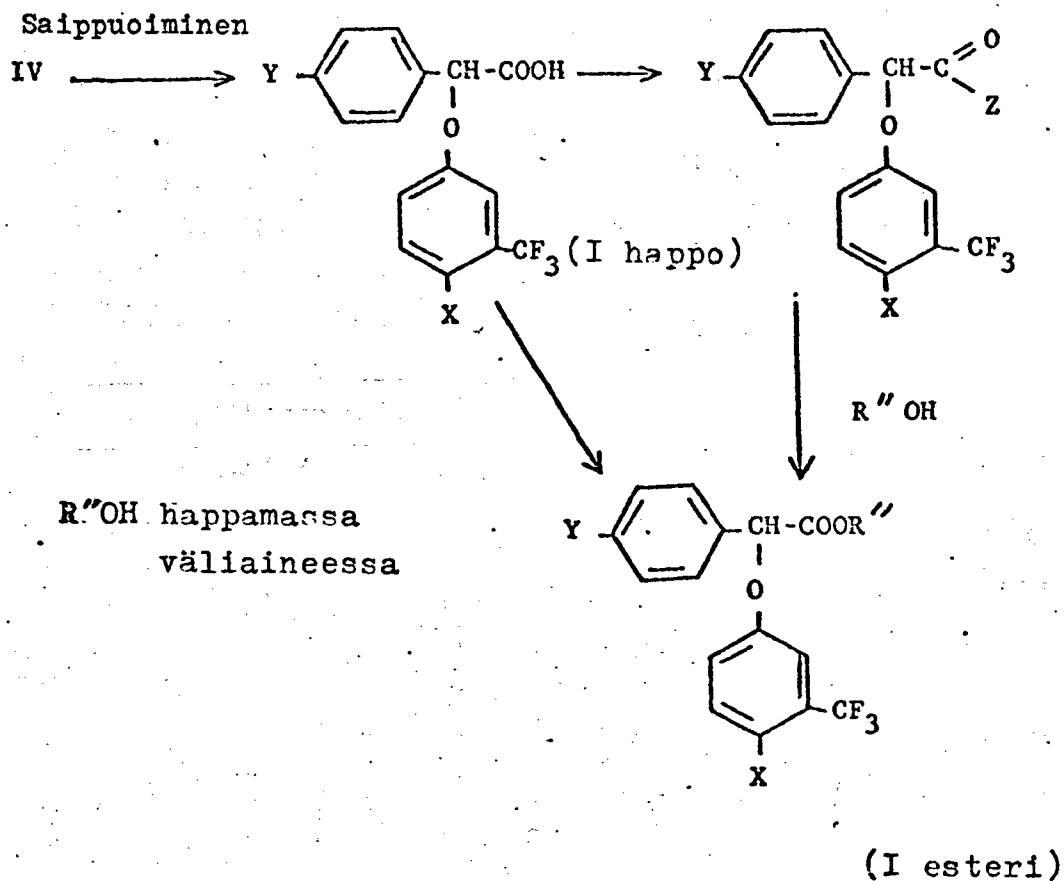
Eräässä tämän menetelmän muunnoksessa muutetaan esteri IV suoraan esteriksi I transesteröimällä - mutta voidaan saada myös suoraan happoja I tai estereitä I kondensoimalla fenolia III joko halogeeni-2-(p-halogeenofenyyli)-2-etikkahapon kanssa, jonka kaava on



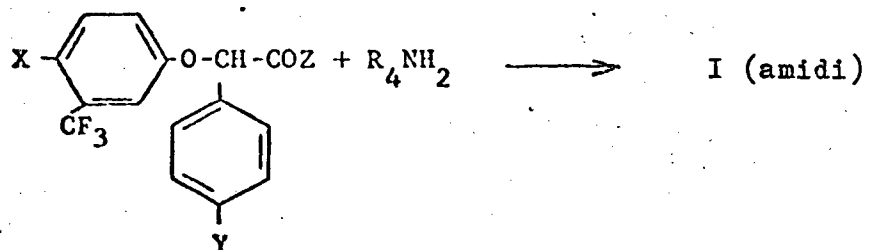
Reaktiokaavassa merkitsevät X ja Y halogeeniatomeja, varsinkin fluoria tai klooria (kuten edellä on määriteltä lähemmin) Z on halogeeniatomi, varsinkin kloori tai bromi, R' on alkyyli ja R'' merkitsee samaa kuin R, paitsi ei $R_4NH:a$.

Kaavan I mukaisten happojen ja estereiden I valmistaminen





b) Amideja I ($\text{R} = \text{R}_4\text{NH}-$) valmistetaan amidoimalla vastaavia happoja I seuraavan kaavan mukaan



Z = halogeeni, varsinkin kloori.

Tämä reaktio suoritetaan edullisesti jossakin apolaarisessa liuottimessa kuten etyyliesterissä, jonkin verran kohotetussa lämpötilassa. Silloin kun R_4 on H, liuotin kyllästetään kaasumaisella ammoniakilla.

Seuraavat esimerkit valaisivat keksintöä.

Esimerkki 1 (Kloro-4-fenyyli)-2-(fluoro-4-trifluorometyyli)-3-fenoksi)-2-metyyliasetatti

[X=F; Y = Cl; R = CH_3O ; koodinumero: SL-C.248]

a) 500 ml:aan 2,5 N rikkihappoliuosta, joka on lämmitetty 65 °C:een, lisätään vähitellen sekoittaen 70 g (0,39 moolia) fluoro-4-trifluorometyyli-3-aniliinia, joka on valmistettu kuten G.C.Finger et Coll. , Journal of Med.Chem.,], (1964), 572, Saatu liuos jäähdytetään 0 °C:een ja jatkaen edelleen sekoittamista ja vartioiden, ettei lämpötila ylitä +5 °C:ia, lisätään 27 g natriumnitriiliä, joka on liuotettu 45 ml:aan vettä. Sekoitetaan vielä 1 h lisäyksen loputtua, jolloin seos tulee täysin kirkkaaksi. Sitten, samalla kuin haihdutetaan höyryn avulla, lisätään pisara pisaralta kylmä diatsoniumsuola seokseen, jossa on 56 g kuparisulfaattia, 21 g virtsa-ainetta, 70 ml vettä ja 2 ml konsentroitua rikkihappoa. Lisäämisen nopeutta säädetään sillä tavoin, että muodostuva fenoli poistuu heti. Tisla jäähdytetään ja se uutetaan useita kertoja eetterillä. Eetteriliuokset yhdistetään, kuivataan, liuotin haihdutetaan ja jäännös tislataan uudestaan. Saadaan 37 g (saalis: 52 %) fluoro-4-trifluorometyyli-3-fenolia, joka tislautuu 84 °C:ssa C/15 mm.

Analyyysi: $C_7H_4F_4O$ (180,10)

Laskettu % : C 46,48 H 2,33

Saatu % : 46,42 2,26

b) Liuokseen, jossa on 10,5 g (0,194 moolia) natriummetylaattia 50 ml:ssa metanolia, lisätään hitaasti 35 g (0,194 moolia) fluoro-4-trifluorometyyli-3-fenolia, joka on liuotettuna 20 ml:aan metanolia. Saatuun liuokseen lisätään vähitellen, sekoittaen 50,8 g (0,19 moolia) bromo-2-p-p-klorofenyyli-2-metyyliasetattia, joka on liuotettu 10 ml:aan metanolia. Reaktioseosta kuumennetaan pystyjäähdyttäjän kanssa 8 h, metanoli haihdutetaan vähennetyssä paineessa, lisätään jäännökseen vettä ja uutetaan eetterillä. Eroitetaan vesikerros, pestään orgaaninen faasi natriumbikarbonaattiliuoksella sitten vedellä, kuivataan eetteriliuos, haihdutetaan eetteri ja tislataan jäännös uudelleen vähennetyssä paineessa.

Saadaan 59,3 g (saalis 86 %) (kloro-4-fenyyli)-2-(fluoro-4-trifluorometyyli-3-fenoksi)-2-metyyliasettaattia, viskoosia öljyä, joka tislautuu 160°:ssa C/0,06 mm.

Analyysi: $C_{16}H_{11}ClF_4O_3$ (362,71)
 Laskettu %: C 52,98 H 3,05 Cl 9,77
 Saatu %: 53,04 3,14 9,70
 53,24 3,06

Esimerkki 2 (Kloro-4-fenyyli)-2-(kloro-4-trifluorometyyli-3-fenoksi)-2-metyyliasettaatti

[X = Cl ; Y = Cl; R = CH₃O ; koodinumero : SL-C.128]

Käytetään menetelmää, joka on selostettu esimerkissä 1/b, mutta käyttäen kloro-4-trifluorometyyli-3-fenolia, ja saadaan saaliin ollessa 77 %, (kloro-4-fenyyli)-2-(kloro-4-trifluorometyyli-3-fenoksi)-2-metyyliasettaattia, joka tislautuu 150°:ssa C/0,04 mm, ja kiteytyy pentaanista. S.p. = 58°C.

Analyysi: $C_{16}H_{11}Cl_2F_3O_3$ (379,165)
 Laskettu % : C 50,68 H 2,92 Cl 18,70
 Saatu % : 50,72 3,00 18,68

Esimerkki 3 (Kloro-4-fenyyli)-2-(fluoro-4-trifluorometyyli-3-fenoksi)-2-etikkahappo

[X = F; Y = Cl; R = OH; koodinumero : SL-C.151]

Liukseen, jossa on 15 g natriumhydroksidia 400 ml:ssa vettä, lisätään 59,3 g (0,163 moolia) (kloro-4-fenyyli)-2-(fluoro-4-trifluorometyyli-3-fenoksi)-2-metyyliasettaattia. Saatua suspensiota sekoitetaan ja se kuumentetaan pystyjäähdytyslämpötilaan kunnes saadaan kirkas liuos. (noin 4 h kuluttua). Reaktioseos jäähdytetään ja tehdään happamaksi käyttämällä kloorivetyhappoliuosta; muodostuu öljy, se uutetaan eetterillä. Eetterifaasi pestään vedellä, kuivataan ja liuotin haihdutetaan. Jäännöstä hierretään petrolieetterissä, kunnes se kiteytyy, ja se kiteytetään uudelleen heksaanin ja sykloheksaanin seoksesta (50-50). Näin saadaan 43 g (saalis 75 %) (kloro-4-fenyyli)-2-(fluoro-4-trifluorometyyli-3-fenoksi)-2-etikkahappoa. S.p. = 106°C.

Analyysi: $C_{15}H_9ClF_4O_3$ (348,68)
 Laskettu %: C 51,67 H 2,60
 Saatu % : 51,90 2,72
 51,72 2,67

Happoekvivalentti Laskettu : 348,68
 Saatu : 347,8.

Esimerkki 4 (Kloro-4-fenyyli)-2-(kloro-4-trifluorometyyli-3-fenoksi)-2-etikkahappo

[X = Cl; Y = Cl; R = OH ; koodinumero: SL-C.127]

Noudatetaan esimerkin 3 työskentelymallia, mutta käytetään (kloro-4-fenyyli)-2-(kloro-4-trifluorometyyli-3-fenoksi)-2-metyyliasetaatia ja saadaan (kloro-4-fenyyli)-2-(kloro-4-trifluorometyyli-3-fenoksi)-2-etikkahappoa saaliin ollessa 69 %. Kiteytetään uudelleen heksaanin ja bentseenin seoksesta (95-5) . S.p. 132°C.

Analyysi: C H Cl F O (365,13)
 15 9 2 3 3

Laskettu %: C 49,34 H 2,48 Cl 19,41

Saatu %: 49,43 2,62 19,48

Esimerkki 5 (Kloro-4-fenyyli)-2-(fluoro-4-trifluorometyyli-3-fenoksi)-2-asetyyliaminoasetatti-2-etyyli

[X = F ; Y = Cl ; R = OCH₂CH₂NHCOOCH₃ ; koodinumero: SL-C.149]

(a) Suspensioon, joka sisältää 28,65 g (0,077 moolia) (kloro-4-fenyyli)-2-(fluoro-4-trifluorometyyli-3-fenoksi)-2-etikkahappoa 35 ml:ssa kuivaa kloroformia, lisätään 11,45 g (0,096 moolia) tionyylikloridia, joka on juuri tislattua. Seosta hämmennetään 30 minuutin ajan ympäristön lämpötilassa, sen jälkeen se kuumennetaan pystyjäähdytyslämpötilaan, kunnes kaikki happo on liuennut (noin 6 h). Liuos haihdutetaan kuiviin vähennetyssä paineessa ja saadaan (kloro-4-fenyyli)-2-(fluoro-4-trifluorometyyli-3-fenoksi)-2-asetyyli-kloridia öljyn muodossa, jota käytetään ilman lisäpuhdistusta ja synteessin seuraavassa vaiheessa.

(b) Liuotetaan a) kohdassa valmistettu happokloridi 35 ml:aan eetteriä ja saatu liuos lisätään pisara pisaralta sekoittaen ja ylläpitäen lämpötila +5°C:ssa C seokseen, joka sisältää 7,98 g (0,077 moolia) N-(hydroksi-2-etyyli)-asetamidia, 7 ml kuivaa pyridiiniä ja 80 ml dimetyyliformamidia. Lisäyksen päätyttyä jatketaan sekoittamista 1 h + 5°C:ssa C, sen jälkeen 4 h antaen reaktioseoksen palautua ympäristön lämpötilaan. Sen annetaan seisoa tämän jälkeen 12 h. Se pestään sitten vedellä, uutetaan eetterillä, kuivataan eetteriliuos ja haihdutetaan liuotin. Otetaan talteen öljymäinen jäännös, hierretään sitä petrolieetterissä kunnes se kiteytyy ja kiteytetään uudelleen isopropyylialkoholista. Saadaan täten 23,4 g (saalis 70 %) (kloro-4-fenyyli)-2-(fluoro-4-trifluoro-metyyli-3-fenoksi)-2-asetyyliaminoasetatti-2-etyyliä, jonka s.p. on 108°C.

Analyysi: $C_{19}H_{16}ClF_4NO_4$ (433,79)

Laskettu %:	C 52,60	H 3,71	N 3,22	F 17,51
Saatu %:	52,65	4,04	3,23	17,32
	52,71	4,00	3,11	17,88

Esimerkki 6 (Kloro-4-fenyyli)-2-(kloro-4-trifluorometyyli-3-fenoksi)-2-asetamidoasetatti-2-etyyli

[X = Cl; Y = Cl; R = $OCH_2-CH_2NHCOOH_3$; koodinnumero: SL-C.126]

Noudatetaan esimerkki 5:n työskentelytapaa, mutta käytetään (kloro-4-fenyyli)-2-(kloro-4-trifluorometyyli-3-fenoksi)-2-etikkahappoa, ja saadaan peräkkäisesti (kloro-4-fenyyli)-2-(kloro-4-trifluorometyyli-3-fenoksi)-2-asettylikloridia, öljymäistä nestettä, ja sitten (kloro-4-fenyyli)-2-(kloro-4-trifluorometyyli-3-fenoksi)-2-asetamidoasetatti-2-etyyliä (saalis 59 %), joka kiteytyy eetterin ja isopropyylialkoholien seoksesta (95-5) ja sulaa 110° :ssa C.

Analyysi: $C_{19}H_{16}Cl_2F_3NO_4$ (450,24)

Laskettu %:	C 50,68	H 3,58	Cl 15,74
Saatu %:	50,93	3,87	15,73

Esimerkki 7 (Kloro-4-fenyyli)-2-(fluoro-4-trifluorometyyli-3-fenoksi)-2-etyyliasetatti

[X = F; Y = Cl; R = C_2H_5O ; koodinnumero: SL-C.150]

Kuumennetaan 6 h pystyjäähdytyslämpötilassa seosta, joka sisältää 15 g (0,043 moolia) (kloro-4-fenyyli)-2-(fluoro-4-trifluorometyyli-3-fenoksi)-2-etikkahappoa, 30 ml etanolia ja 0,5 ml konsentroitua rikkihappoa. Etanolin ylimäärä haihdutetaan pois, jäännös pestään vedellä, sen jälkeen natriumbikarbonaattiliuoksella ja liuotetaan eetteriin. Eetteriliuos pestään vedellä, kuivataan, eetteri haihdutetaan ja jäännös tislataan uudelleen. Näin saadaan 12,65 g (saalis 78 %) (kloro-4-fenyyli)-2-(fluoro-4-trifluorometyyli-3-fenoksi)-2-etyyliasetattia, joka tislautuu 150° :ssa/0,07 mm.

Analyysi: $C_{17}H_{13}ClF_4O_3$ (376,73)

Laskettu %:	C 54,19	H 3,47	Cl 9,40	F 20,16
Saatu %:	54,10	3,39	9,40	20,14
	53,98	3,38		20,07

Tätä esterä voidaan valmistaa myös esimerkki 1:n menetelmän avulla ja käyttäen bromo-2-(kloro-4-fenyyli)-2-etyyliasetaatia.

Esimerkki 8 (Fluoro-2-trifluorometyyli-3-fenoksi)-2-(kloro-4-fenyyli)-2N-(hydroksi-2-etyyli)-asetamidi

[X = F; Y = Cl; R₃ = -NH-CH₂-CH₂-OH; koodinumero: SL-D.064]

Seokseen, jossa on 12 g (0,19 moolia) monoetanoliäminia ja 50 ml vedetöntä eetteriä, ja joka on jäädytetty jää- ja suolahauteessa, lisätään pisara pisaralta sekoittaen 15,78 g (0,043 moolia) (fluoro-4-trifluorometyyli-3)-fenoksi-2-(kloro-4-fenyyli)-2-asetyylikloridia, joka on liuotettuna 15 ml:aan vedetöntä eetteriä. Seoksen annetaan palata ympäristön lämpötilaan ja jatketaan sekoittamista vielä 1 h. Annetaan seisoa yli yön ja lisätään sitten vettä ja uutetaan eetterillä. Faasit eroitetaan, eetterifaasi pestään N natriumhydroksidiliuoksella ja sitten useita kertoja vedellä; kuivataan magnesiumsulfaatin avulla, haihdutetaan liuotin ja kiteytetään jäljelle jäävä öljy hiertämällä petroliteetterin kanssa.

Näin saadaan 15 g (saalis 89%) (fluoro-4-trifluorometyyli-3-fenoksi)-2-(kloro-4-fenyyli)-2N-(hydroksi-2-etyyli)-asetamidia, joka sulaa 95^o:ssa C.

Analyysi:

Laskettu %:	C 52,12	H 3,60	N 3,58
Saatu %:	52,16	3,43	3,50
	52,10	3,53	3,59

NMR-spektri vahvistaa rakenteen.

Esimerkki 9 (Fluoro-4-trifluorometyyli-3-fenoksi)-2-(fluoro-4-fenyyli)-2-asetamidoasetatti-2-etyyli-1

[X = F; Y = F; R = -OCH₂-CH₂-NH-C(=O)CH₃; koodinumero: SL-D.097]

Jäädytetään jää-suolahauteessa seosta, joka sisältää 5,20 g (0,051 moolia) asetamido-2-etanolia, 49 ml vedetöntä dimetyyliformamidia ja 4,6 ml pyridiiniä. Lisätään pisara pisaralta 17,88 g (0,051 moolia) (fluoro-4-trifluorometyyli-3-fenoksi)-2-(fluoro-4-fenyyli)-2-asetyylikloria, annetaan liuokseen palata sekoittaen ympäristön lämpötilaan, jatketaan sekoittamista 1 h ja annetaan sitten seoksen seisoa yli yön, jonka jälkeen lisätään vettä ja uutetaan eetterillä. Eetterifaasi pestään vedellä, kuivataan magnesiumsulfaatilla, liuotin haihdutetaan, kiinteä jäännös hierretään petroleetterillä, kuivataan linkoamalla ja kiteytetään uudelleen isopropyylieetteristä.

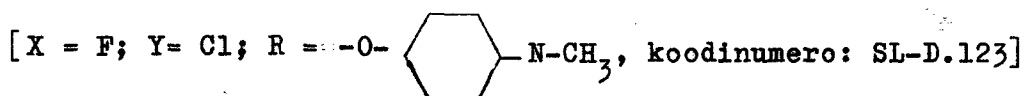
Näin saadaan 14,1 g (saalis 67%) (fluoro-4-trifluorometyyli-3-fenoksi)-2-(fluoro-4-fenyyli)-2-asetamidoasetatti-2-etyyliä, joka sulaa 100°:ssa C.

Analyysi:

Laskettu %:	C 54,68	H 3,86	N 3,36
Saatu % :	54,64	3,85	3,76
	54,73	3,44	3,33

NMR-spektri vahvistiyhdisteen rakenteen.

Esimerkki 10 (Fluoro-4-trifluorometyyli-3-fenoksi)-2-(kloro-4-fenyyli)-2-(metyyli-1-piperidinyyli-4)-asetatti ja sen kloorihydraatti



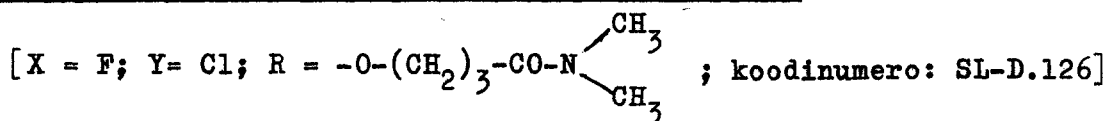
Jäähdytetään jää-suolahauteessa seosta, joka sisältää 9,90 g (0,086 moolia) hydroksi-4-metyyli-1-piperidiiniä ja 50 ml vedetöntä eetteriä, sitten lisätään pisara pisaralta sekoittaen 15,78 g (0,043 moolia) (fluoro-4-trifluorometyyli-3-fenoksi)-2-(kloro-4-fenyyli)-2-asetyylikloridia, joka on liuotettuna 15 ml:aan samaa liuotinta. Annetaan seoksen palata ympäristön lämpötilaan, sekoitetaan vielä 1 h, annetaan seisoa astiassaan yli yön, lisätään vettä ja uutetaan öljymäinen kerros eetterillä. Eetterifaasi pestään useita kertoja vedellä, kuivataan magnesiumsulfaattilla ja haihdutetaan liuotin. Saadaan öljymäinen emäs, joka muutetaan suoraan suolaksi lisäämällä kaasumaista kloorivetyhappoa isopropanolissa. Näin saadaan 17 g (fluoro-4-tri-fluorometyyli-3-fenoksi)-2-(kloro-4-fenyyli)-2-(metyyli-1-piperidinyyli-4)-asetatin kloorihydraattia, joka uudelleen kiteytettynä isopropanolista sulaa 170°:ssa C.

Analyysi:

Laskettu %:	C 52,30	H 4,39	N 2,90	Cl 7,35
Saatu %:	52,30	4,42	2,93	7,36
	52,39	4,53	-	7,36

NMR-spektri vastaa rakennetta.

Esimerkki 11 (Fluoro-4-trifluorometyyli-3-fenoksi)-2-(kloro-4-fenyyli)-2-(N,N-dimetyyli-aminokarbonyyli-3-propyyli-1)-asetatti



Jäähdytetään jää-suolahauteessa seosta, joka sisältää 5,45 g (0,0473 moolia) hydroksi-4 N,N-dimetyyli-butyylamidia, 65 ml vedetöntä tetrahydrofuraania ja 4,36 g (0,0431 moolia) vedetöntä trietyyliamiinia. Lisätään pisara pisaralta sekoittaen 15,78 g (0,043 moolia) (fluoro-4-tri-

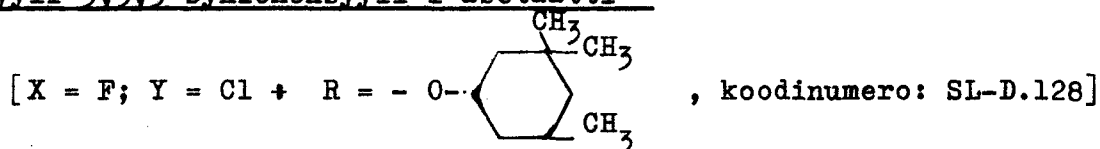
fluorometyyli-3-fenoksi)-2-(kloro-4-fenyyli)-2-asetyylikloridia ja huolehditaan siitä, ettei lämpötila pääse kohoamaan yli 0:een C. Seoksen lämpötilan annetaan palata ympäristön lämpötilan tasolle, sekoitetaan vielä 2 h annetaan seisoa yli yön, lingotaan saostunut trietyyliamiinin kloorihydraatti kuivaksi, haihdutetaan suodoksen liuotin ja liuotetaan jäännös eetteriin. Eetteriliuos pestään vedellä, kuivataan magnesiumsulfaatilla ja haihdutetaan liuotin. Näin saadaan (fluoro-4-trifluorometyyli-3-fenoksi)-2-(kloro-4-fenyyli)-2-(N,N-dimetyyliaminokarbonyyli-3-propyyli-1)-asetaatia öljyn muodossa, joka hajooa tislattaessa ja joka puhdistetaan kromatograafisesti piidioksidin päältä. Lopuksi saadaan 11 g (saalis 55 %) puhdasta ainetta.

Analyysi:

Laskettu %:	C 54,61	H 4,36	Cl 7,68	N 3,03
Saatu %:	54,63	4,58	7,60	3,08
	54,82	-	7,61	3,16

Yhdisteen rakenne on vahvistettu NMR-spektrin avulla.

Esimerkki 12 (Fluoro-4-trifluorometyyli-3-fenoksi)-2-(kloro-4-fenyyli)-2-(trimetyyli-3,3,5-sykloheksyyli-1)-asetaatia



Erlenmeyer-pulloon, joka on varustettu magneettisella sekoittajalla, Dean-Stark-laitteella ja pystyjäähdyttäjällä, pannaan 15 g (0,043 moolia) (fluoro-4-trifluorometyyli-3-fenoksi)-2-(kloro-4-fenyyli)-2-etikkahappoa, 9,17 g (0,0645 moolia) trimetyyli-3,3,5-sykloheksanoli-1:tä, 0,129 g p-tolueenisulfonihappoa ja 35 ml ksyleeniä. Seoksen lämpötila nostetaan pystyjäähdytyslämpötilaan noin 6 h:ksi, sitten jäähdytetään, Ksyleeniliuos pestään 20-prosenttisella natriumhydroksidiliuoksella, sitten useita kertoja vedellä ja kuivataan magnesiumsulfaatilla, suodoksesta haihdutetaan liuotin ja öljymäinen jäännös tislataan uudelleen.

Saadaan (fluoro-4-trifluorometyyli-3-fenoksi)-2-(kloro-4-fenyyli)-2-(trimetyyli-3,3,5-sykloheksyyli-1)-asetaatia öljymäisenä aineena, joka tislautuu 180°/0,05 mm, ja joka kiteytetään etanolin ja veden seoksesta (90-10). S.p. = 49°C. Saalis 60 %.

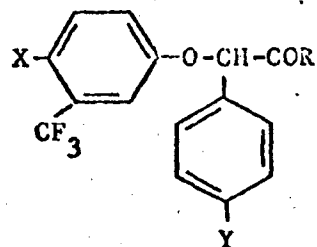
Analyysi:

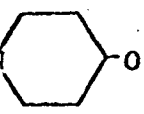
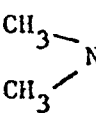
Laskettu %:	C 60,96	H 5,33	N 7,50
Saatu %:	60,81	5,08	7,48
	61,05	4,97	7,41

NMR-spektri vahvistaa yhdisteen rakenteen.

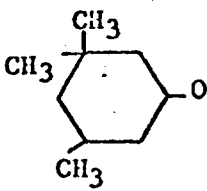
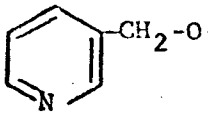
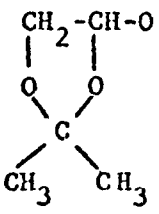
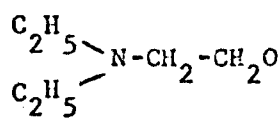
Taulukkoon 1 on koottu esimerkkien 1 - 12 yhdisteet ja muita yhdisteitä, jotka on valmistettu samalla tavalla.

Taulukko I



Esimerkki	Koodi	X	Y	R	Tunnusmerkillisiä ominaisuuksia (°C)
1	SL-C.248	F	Cl	CH ₃ O	A.p. Eb 160/0,6 mm
2	SL-C.128	Cl	Cl	CH ₃ O	A.p. Eb 150/0,4 mm
3	SL-C.151	F	Cl	OH	S.p. F 106
4	SL-C.127	Cl	Cl	OH	S.p. F 132
5	SL-C.149	F	Cl	CH ₃ CONHCH ₂ CH ₂ O	S.p. F 108
6	SL-C.126	Cl	Cl	CH ₃ CONHCH ₂ CH ₂ O	S.p. F 110
7	SL-C.150	F	Cl	C ₂ H ₅ O	A.p. Eb 150/0,07 mm
8	SL-D.064	F	Cl	OHCH ₂ -CH ₂ -NH	S.p. F 95
9	SL-D.097	F	F	CH ₃ CONHCH ₂ CH ₂ O	S.p. F 100
10	SL-D.123	F	Cl	CH ₃ -N  -O	S.p. F 170
11	SL-D.126	F	Cl	CH ₃  N-CO-(CH ₂) ₃ -O	

Taulukko I (jatko ja loppu)

Esimerkki	Koodi	X	Y	R	Tunnusmerkilliset ominaisuudet(oC) cl= kloorihydraatti
12	SL-D.128	F	Cl		S.p. F 49
13	SL-D.063	F	Cl	NH ₂	S.p. F 100
14	SL-D.065	F	Cl		S.p.(cl) F (cl) 135
15	SL-D.095	F	F	OH	S.p. F 116
16	SL-D.096	F	F	CH ₃ O	K.p. Eb 125-130/0,5 mm
17	SL-D.124	F	Cl	C ₂ H ₅ -COOCH ₂ O	K.p. Eb 152-155/0,2 mm
18	SL-D.125	F	Cl		K.p. Eb 155-160/0,02 mm
19	SL-D.127	F	cl		S.p.(cl) F (cl) 126

Keksinnön mukaiset yhdisteet ovat joutuneet useihin farmakologisiin kokeisiin, joiden tarkoituksena oli osoittaa niiden vaikutus veren lipidipitoisuuksiin (triglyseridit ja kolesteroli). Valitut vertailuaineet ovat olleet klobibraatti eli p-klorofenoksi-2-metyyli-2-etyylipropionaatti ja halofenaatti eli p-klorofenyyli-2-m-trifluorofenoksi-2-asetamidoasetatti-2-etyyli.

Menetelmä

Akuuttia myrkyllisyyttä tutkittiin suun kautta CD1 hiirillä, jotka olivat molempia sukupuolia, 50-prosenttisesti tappavat annokset (LD 50) määrättiin graafisesti.

Kolesterolia alentava vaikutus määrättiin koirasalbinoretililla, jotka olivat CD1 -rotua (Charles River) ja painoivat keskimäärin 250 g ja saivat ruokaa normaalisti; ne oli jaettu 10 eläimen ryhmiin. 7 päivän aikana annettiin suun kautta päivittäiset annokset, yhtä tutkituista yhdisteistä. Kahdeksantena päivänä määrättiin veren kolesteroli- ja triglyseridiarvot ja niitä verrattiin niiden eläinten arvoihin, jotka kuuluivat käsittelemättömään vertailuryhmään. Täten pystyttiin arvioimaan graafisesti jokaiselle yhdisteelle 30-prosenttisesti tehokas annos (AD 30), s.o. päivittäinen annos, joka aiheuttaa 30 prosentin vähennyksen seerumin kolesteroli- tai triglyseridipitoisuudessa.

Tulokset

Taulukkoon II on koottu saadut tulokset vertailuaineista ja keksinnön mukaisista yhdisteistä, jotka on valittu vertailun vuoksi.

Taulukko II

Yhdiste	Akuutti myrkyllisyys Hiiret-suun kautta LD 50 mg/kg	Lipidejä alentava vaikutus Rotta-suun kautta AD 30 (mg/kg) ^x	
		Kolesteroli	Triglyseridit
SL C 149	2000	17	12
SL C 150	> 2500	20	25
SL C 151	2000	50	12
SL D 063	> 2000	> 100	20
SL D 064	> 2000	> 100	20
SL D 065	> 2000	55	35
SL D 097	> 2000	> 100	25
Halofénate	1800	70	50
Clofibrate	1300	160	200

x) AD 30 = päivittäinen annos, joka aiheuttaa 30 prosentin pienenemisen seerumin kolesteroli- tai triglyseridipitoisuuksissa.

Toisessa koesarjassa on hieman muunnettu koetekniikkaa: tutkitut yhdisteet on dispergoitu oliiviöljyyn veden asemesta.

Taulukko III

Yhdiste	Akuutti myrkyllisyys Hiiret -suun kautta LD 50 (mg/kg)	Lipidejä alentava vaikutus - Rotta suun kautta AD 30(mg/kg) ^x	
		Kolesteroli	Triglyseridit
SL-D.123	> 2000	50	20
SL-D.126	> 2000	70	20
SL-D.128	> 2000	80	10
SL-C.149	2000	30	20

x) AD 30 = päivittäinen annos, joka aiheuttaa 30-prosentin pienenemisen seerumin kolesteroli- tai triglyseridipitoisuuksissa.

Nämä tulokset osoittavat, että keksinnön mukaisilla yhdisteillä, samalla kun ne ovat vähemmän myrkyllisiä kuin vertailuaineet, on huomattavasti voimakkaampi lipidejä ja kolesterolia alentava vaikutus kuin jälkimmäisillä. Varsinkin SL-C.149 on neljä kertaa tehokkaampi kuin halofenaatti ja noin 15 kertaa tehokkaampi kuin klofibraatti.

Kaavan I mukaisten yhdisteiden terapeuttinen marginaali on erinomainen.

Edellä olevat tulokset osoittavat, että keksinnön mukaiset yhdisteet soveltuvat lipidiaineenvaihdunnan häiriöiden, varsinkin aterogeenisten hyperlipemioiden hoitoon.

Keksintö koskee kaikkia farmaseuttisia seoksia, jotka sisältävät kaavan I mukaisia yhdisteitä vaikuttavina aineina yhdessä kaikkien sellaisten lisäaineiden kanssa, jotka soveltuvat annettaviksi endoreaktaalisesti, parenteraalisesti, ja erityisesti oraalisesti. Nämä farmaseuttiset seokset voivat sisältää myös muita lääkeaineita, joiden kanssa yhdisteet I soveltuvat farmaseuttisesti ja terapeuttisesti yhteen.

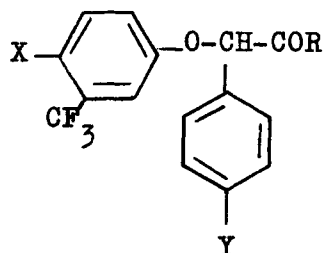
Kun lääke annetaan oraalisesti, käytetään kaikkia farmaseuttisia valmistemuotoja, jotka soveltuvat tähän antotapaan, eli tabletteja, drageita, gélules, mikrokapseleita, kapseleita, pulvereita, juotavia liuoksia tai suspensioita, ja yhdisteen I kerta-annos voi vaihdella 10 - 250 mg:n välillä ja päiväannos 20 - 1500 mg:n välillä.

Annettaessa lääkettä endorektaalisesti käytetään peräpuikkoja, jotka sisältävät 20 - 400 mg yhdistettä I ja niitä annetaan potilaalle 1 - 4 kappaletta vuorokaudessa.

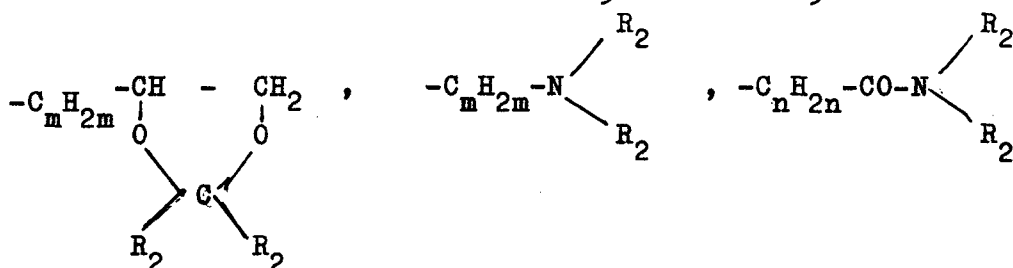
Parentaalisesti annetaan etukäteen valmistettuja tai juuri antohetkellä valmistettuja liuoksia, jotka on puskuroitu fysiologisesti sopiviksi. Nämä liuokset sisältävät 1 - 5 ml:ssa 3 - 150 mg aktiivianetta. Käytännössä niitä säilytetään ampulleissa, jotka sisältävät 1 - 5 ml ja niitä annetaan intramuskulaarisesti tai intravenöösisti tai infusoidaan hitaasti suoneen. Päivittäinen parenteraalisesti annettava määrä voi vaihdella 3 - 900 mg:n välillä.

Patenttivaatimukset:

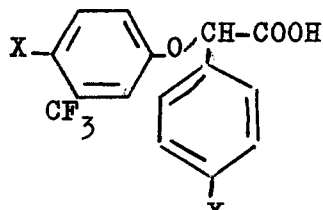
Menetelmä, jonka avulla voidaan valmistaa fenyylie-tikkahapon johdannaissia, jotka vastaavat kaavaa

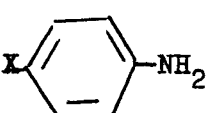


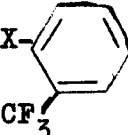
jossa -X ja Y merkitsevät kumpikin toisistaan riippumatta halogeeniatomia, varsinkin fluoria tai klooria, ja -R merkitsee, joko hydroksyyli-alkoksyyliradikaalia, joka sisältää 1 - 4 hiiliatomia, aminoalkoksyyliradikaalia $R_1-NH-C_nH_{2n}-O-$, jossa n on kokonainen luku, vähintään 1 ja korkeintaan 4, ja R_1 merkitsee joko vetyatomia tai asyylijäännöstä R_2CO- , jossa R_2 on alkyyli, joka sisältää 1 - 4 hiiliatomia, radikaalia R_4NH- , jossa R_4 on vety-atomia tai jäännös $-C_mH_{2m}-OH$, ja m on kokonainen luku, joka on vähintään 1 ja korkeintaan 3, tai radikaalia R_5O- , jossa R_5 on jäännös



$C_mH_{2m}-COOR_2$ tai $-(CH_2)_p-Z$, joissa n, m ja R_2 merkitsevät samaa kuin edellä on määritetty, p = 0 tai 1 ja Z on tyydytetty tai tyydyttämätön rengas, jossa on kuusi rengasatomia, joista yksi voi olla typpi-atomia ja jossa voi olla 1 - 3 metyyli-alkoksyyliradikaalia, samoin kuin additiosuoloja, joita yhdisteet I, joissa on yksi emäksinen suolaa muodostava ryhmä, muodostavat farmaseuttisesti sopivien happojen kanssa, ja menetelmä on t u n n e t t u siitä, että esteröidään tai amidoidaan happoa I, jonka kaava on



ja joka on saatu lähtemällä amiinista  II, joka muutetaan

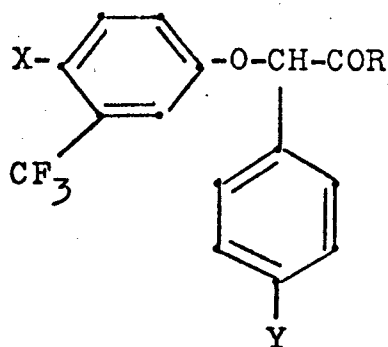
fenoliksi X--OH III, minkä jälkeen tämä jälkimmäinen reagoi halo-

geeno-2-(p-halogeeno-fenyyli)-2-alkyyliasetaatin Y--CH-COOR'

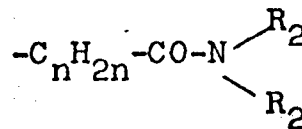
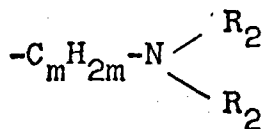
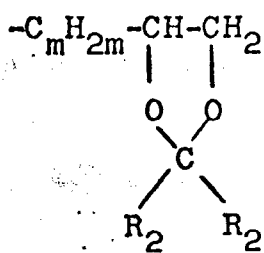
kanssa, ja saatu esteri saippuoidaan, ja X ja Y merkitsevät samaa kuin edellä on määritelty, Z on halogeeniatomi ja R' on alkyyli, joka sisältää 1-4 hiili-atomia.

PATENTKRAV

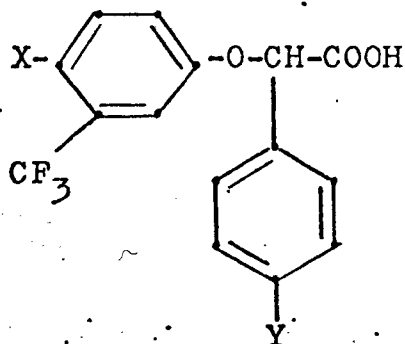
Förfarande för framställning av fenylättiksydraderivat med formeln:



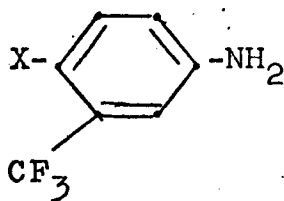
vari X och Y var och en oberoende av varandra betecknar halogen, speciellt fluor eller klor, och R betecknar en hydroxigrupp, en alkoxigrupp med 1 - 4 kolatomer, en aminoalkoxigrupp, $R_1\text{-NH-C}_n\text{H}_{2n}\text{-O-}$, varvid n betecknar ett helt tal med värdet minst 1 och högst 4 och R_1 betecknar väte eller en acylgrupp $R_2\text{CO-}$, i vilken R_2 betecknar en alkylgrupp med 1 - 4 kolatomer, eller R betecknar en grupp $R_4\text{NH-}$, varvid R_4 betecknar väte eller en grupp $\text{-C}_m\text{H}_{2m}\text{OH}$, varvid m betecknar ett heltal med värdet minst 1 och högst 3, eller R betecknar en grupp $R_5\text{O-}$, varvid R_5 betecknar en grupp:



$\text{C}_m\text{H}_{2m}\text{--COOR}_2$ eller $\text{--(CH}_2)_p\text{--Z}$, varvid n , m och R_2 har angiven betydelse och varvid p betecknar 0 eller 1 och Z betecknar en eventuellt mättad ring med 6 kedjeled, av vilka ett kan vara en kväveatom, och varvid ringen kan uppbära 1 - 3 metylgrupper, samt additionssalter, som föreningarna I med en basisk, saltbildande grupp bildar med farmaceutiskt godtagbara syror, k ä n n e t e c k n a t därav, att en syra I med formeln:

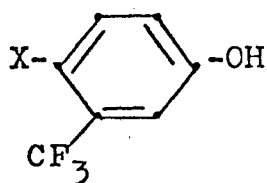


förestras eller amideras, varvid själva syran erhålles av aminen:



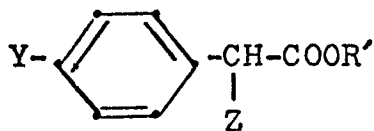
(II)

genom överföring till fenol:



(III)

varefter denna senare bringas att reagera med ett alkyl-2-halogen-2-(p-halogenfenyl)-acetat:



och den erhållna estern förtvålas, varvid X och Y har angiven betydelse, Z betecknar en halogenatom och R' betecknar en alkylgrupp med 1 - 4 kolatomer.
