

(19)



SUOMI - FINLAND

(FI)

PATENTTI- JA REKISTERIHALLITUS

PATENT- OCH REGISTERSTYRELSEN

FINNISH PATENT AND REGISTRATION OFFICE

(10) **FI 783042 A7**

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

(21) Patentihakemus - Patentansökan - Patent application **783042**

(51) Kansainvälinen patenttiluokitus - Internationell patentklassifikation -
International patent classification (IPC¹)
C07C 0/

(22) Tekemispäivä - Ingivningsdag - Filing date **06.10.1978**

(23) Saapumispäivä - Ankomstdag - Reception date **06.10.1978**

(41) Tullut julkiseksi - Blivit offentlig - Available to the public **08.04.1979**

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

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

07.10.1977 FR 7730186 27.04.1978 FR 7812452

(71) Hakija - Sökande - Applicant

1 • SCIENCE UNION ET CIE S FRANCAISE DE RECH, TOWN UNKNOWN, RANSKA, (FR)

(72) Keksijä - Uppfinnare - Inventor

1 • VINCENT MICHEL, TOWN UNKNOWN, RANSKA, (FR)

2 • DUHAULT JACQUES, TOWN UNKNOWN, RANSKA, (FR)

3 • BOULANGER MICHELLE, TOWN UNKNOWN, RANSKA, (FR)

4 • REMOND GEORGES, TOWN UNKNOWN, RANSKA, (FR)

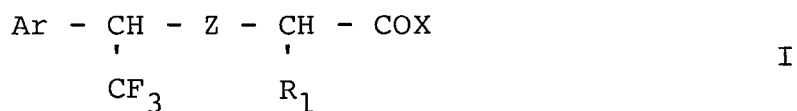
(54) Keksinnön nimitys - Uppfinningens benämning - Title of the invention

Förfarande för framställning av nya derivat av arylalkankarboxylsyror

Menetelmä uusien aryylialkaanihapojohdannais-
tamiseen - Förfarande för framställning av nya derivat
av arylalkansyror

Tämä keksintö koskee uusia aryylialkaanihap-
pjoja ja niiden johdannaisia. Keksintö koskee erityisesti sellaisia aryylialkaanihap-
poja ja niiden johdannaisia, joissa alkyyliketju on katkaistu happi-
tai rikkiatomilla.

Keksintö koskee erityisesti (aryylialkyyli)alkaanihap-
pjoja ja niiden johdannaisia, joiden kaava on



jossa Z on happi- tai rikkiatomi,

R_1 on 1-5 hiiliatomia sisältävä alempialkyyliradikaali, alempi-
alkenyyliradikaali, polyalkenyyliradikaali, alempisykloalkenyyliradi-
kaali, aryyli- tai aryylialempialkyyliradikaali.

Ar on mono- tai bisyklinen aromaattinen radikaali, joka on ho-
mosyklinen substituoimaton tai substituoitu aromaattinen radikaali,
jossa on 5-7 hiiliatomia kussakin renkaassa tai heterosyklinen aro-
maattinen radikaali, jossa on 5-7 rengasatomia kussakin renkaassa, ja

X on hydroksi, ryhmä OM, jossa M on mineraalisen tai orgaanisen emäksen monovalenttinen kationi, alempialkoksiradikaali, hydroksialempialkoksiradikaali, polyhydroksialempialkoksiradikaali, (dialempialkyyliamino)alempialkoksiradikaali, amino, alempialkyyliamino, dialempialkyyliamino, alempialkyleeniamino, aryylialempialkyyliamino, N-alempialkyyli-N-aryylialempialkyyliamino, hydroksiamino, alempialkoksiamino, alempialkyylikarbonyylioksiamino, (R_2 -piperatsinyyli-1)radikaali, jossa R_2 on alempialkyyli, hydroksialempialkyyli, alempialkoksialempialkyyli tai alempialkyylikarbonyylioksialempialkyyliiradikaali.

Tämä keksintö koskee myös kaavan I mukaisten yhdisteiden suoloja. Kun X on hydroksi, voidaan muodostaa suoloja orgaanisen tai epäorgaanisen emäksen, mieluummin terapeuttisesti käyttökelpoisen emäksen kanssa. Kun X on hydroksiaminoradikaali, voidaan suola muodostaa orgaanisen tai epäorgaanisen emäksen, siis vahvan emäksen kanssa.

Edelleen, kun Ar on syklinen aromaattinen radikaali, jossa on emäksinen substituentti, voivat kaavan I mukaiset yhdisteet muodostaa suoloja orgaanisen tai epäorgaanisen hapon kanssa tai vastaavan happoadditiosuolan muodostamiseksi.

Tässä keksinnössä ryhmissä R_1 , Ar tai X tarkoittaa sanonta "alempialkyyli" suoraa tai haarautunutta hiilivetyketjua, jossa on 1-5 hiiliatomia, kuten metyyli-, etyyli-, n-propyyli-, isopropyyli-, sek-butyyli-, tert-butyyli-, neopentyyli- ja n-pentyyliiradiaali.

Sanonta "alempialkenyyliiradikaali" tarkoittaa hiilivetyketjua, jossa on hiili-hiili-kaksoissidos ja joka sisältää 2-6 hiiliatomia suorassa tai haarautuneessa ketjussa.

Esimerkkejä tällaisista radikaaleista ovat vinyyli-, allyyli-, metallyyli-, dimettyyliallyyli-, but-2-enyyli-, but-3-enyyli- ja pent-1-enyyliiradikaali.

Sanonta "polyalkenyyliiradikaali" tarkoittaa hiilivetyketjua, jossa on ainakin 2 hiili-hiili-kaksoissidosta, kuten trialkyyli-metyyli-, geranyyli-, farnesyli-, linalyyli-, oktadeka-9-, 12-dienyyli- ja oktadeka-3,9,12-trienyyliiradikaalia.

Sanonta "alempisykloalkyyliiradikaali" tarkoittaa syklistä tyydytettyä, 3-7 hiiliatomia sisältävää ketjua, joka voi olla substituoitu yhdellä tai kahdella alempialkyyliiradikaalilla.

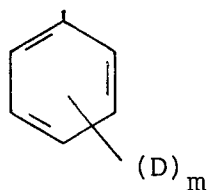
Esimerkkejä tällaisista radikaaleista ovat syklopropyyli-, syklobutyyli-, 2,2-dimetyylisyklopropyyli-, 1-tert-butyyli- ja 1-metyylisyklopropyyli-, syklopentyyli-, sykloheksyyli- ja 2,6-dimetyylisykloheksyyli-

radikaali.

Kun R_1 on aryyliiradikaali, tämä sanonta tarkoittaa aromaattista monosyklistä radikaalia, jossa voi olla yksi tai useampia heteroatomeja, jollaisia ovat happi, rikki ja typpi. Esimerkkejä tällaisista radikaaleista ovat fenyyli-, tienyyli-, oksatsolyyli-, pyrrolyyli-, tiadiatsolyyli- tai furyyliiradikaali. Tämä radikaali sisältää mieluimmin 5 tai 6 rengasatomia.

Sanonta "aryylialempialkyyli" tarkoittaa aryyliiradikaalia, joka on määritelty edellä substituoiduksi 1-6 hiiliatomia sisältävällä hiilivetysivuketjulla. Esimerkkejä tällaisista radikaaleista ovat bentsyyli, fenyylietyyli, β -metyyli-fenyylietyyli, fenyyli-isopropyyli, tienyyli-2-metyyli, tienyyli-3-metyyli, furyyli-2-metyyli ja pyridyyli-4-butyli.

Kun Ar on monosyklinen aromaattinen radikaali, se on mieluimmin fenyyliiradikaali tai substituoitu fenyyliiradikaali. Sanonta "substituoitu fenyyli" sisältää yhdisteet, joilla on osarakennekaava



jossa D on halogeeni, alempialkyyliiradikaali, alempialkenyyliiradikaali, alempialkenyylioksiradikaali, alempialkinyylioksiradikaali (jolloin alkinyyliiradikaali sisältää 2-6 hiiliatomia), alempialkyyliitioradikaali, hydroksikarbonyyliiradikaali, alempialkoksokarbonyyliiradikaali, nitror ryhmä, amino, alempialkyylikarbonyyliamino, alempialkyyliamino, dialempialkyyliamino, aminosulfonyyli, alempialkyyliaminosulfonyyli, dialempialkyyliaminosulfonyyli, alempialkyyliisulfonyyli, aminokarbonyyli, syanoryhmä, trifluorimetyyli, alempialkyylieniidioksi, alempialkoksi, N-piperidinyyli, N-morfolyyli, N-alkoyylipiperatsinyyli-1, fenyyli, fenoksi fenyylikarbonyyli, substituoitu fenoksi fenyyliitioradikaali.

m on kokonaisluku 1-5.

Kun Ar on mono- tai bisyklinen heterosykli, se sisältää heteroatomina happi-, rikki- tai hapetetun rikkiatomin tai typen. Esimerkkejä edullisista heterosykleistä ovat bentsofuranyyli, tienyyli, furyyli, tiokromanyyli, tiakrom-3-enyyli, tiakromaatidioksidi.

Kun Ar on bisyklinen hemosykli, se on mieluimmin α - tai β -naftyyliirengas, tai bentsindenyyliirengas.

Kationi M on epäorgaanisesta emäksestä peräisin oleva kationi, kuten alkalimetalli, esimerkiksi natrium, kalium, litium, ammonium; maa-alkalimetalleista esimerkiksi kalsium tai strontium; magnesium, alumiini, vismutti, rauta-II ja rauta-III.

Kationi M voi olla peräisin myös orgaanisesta emäksestä, esimerkiksi alkyyliamiinista, kuten dimetyyliaminoetanolista, tai tri- (hydroksimetyyli)aminometaanista; aryylialempialkyyliamiinista, kuten bentsyyliamiinista, dibentsyyliametyyliamiinista, β -metyylifenyylietyyliamiinista; kvaternäärisestä ammoniumsuolasta, kuten kolii- nista, betaniinista; luonnollisesta tai keinotekoisesta aminohaposta, kuten lysiinistä, valiinista, ornitiinista, sitriliinistä, glutamiinista, seriinista, β -alaniinista ja vastaavanlaisesta guanidiiniemäksestä, kuten arginiinista, glykosyamiinista, agmatiinista ja kreatiniinista; polypeptidistä, kuten protamiineista, kuten glypeiniinista, salmiinista, kaseiinista, aminosokerista, kuten glukosiamiinista, N-metyyliyglykamiinista ja mannosamiinista.

Sanonta "alempialkoksi" tarkoittaa alempialkyylioksidiradikaalia, jossa alkyyliryhmä sisältää 1-6 hiiliatomia suorassa tai haarautuneessa ketjussa. Esimerkkejä alempialkoksista ovat metoksi, etoksi, isopropoksi, n-butoksi, sek.-butyylioksi, tertamylioksi ja n-heksyylioksi.

Kun X on hydroksialempialkoksiradikaali, se voi olla alempialkoksiradikaali, jossa alkyyliketju on substituoitu hydroksiryhmällä, kuten (β -hydroksietyyli)-oksilla, γ -hydroksi-isobutyylioksilla, 5-hydroksi-pentyylioksilla.

Kun X on polyhydroksialempialkoksiradikaali, se voi sisältää kaksi tai useampia hydroksiryhmiä alkyyliryhmässä, kuten α -glyseryyli-, β -glyseryyli-, erytrityyli-, α -ribityyli-, 3,4-dihydroksibutoksi-, α -glukosyyli-, ramnosyyli- tai α -ksylityyli-oksiradikaali.

Hydroksiryhmät voivat myös olla blokeerattuja sellaisilla ryhmillä, jotka reagoivat joko visinaalisten tai ei-visinaalisten diolien kanssa, kuten isopropylideeniryhmä, fenyylietylideni tai etyleenikarbonaatti. Hydroksiryhmät voi myös olla yhdistetty esteriksi tai eetteriksi hapon tai alkyloivan johdannaisen kanssa, jotka voidaan helposti lohkaista. Esimerkkejä tällaisista ryhmistä ovat formoyylioksi, asetyylioksi, metaanisulfonyylioksi, p-poheenisulfonyylioksi, rityyli-oksiradikaali tai p-nitrofenyylioksidiradikaali.

Kun X on dialempialkyyliaminoalkoksiradikaali, sisältää alkoksiryhmä 1-6 hiiliatomia. Esimerkkejä tällaisista ryhmityksistä ovat dietyyliaminoetoksi, dipropyliaminoetoksi, di-isopropyliaminobutoksi

dipropyyliaminopropoksi, N-metyyli-N-butyyliminoetoksi. Kaksi alempialkyyliiradikaalia tyypessä voivat yhdessä muodostaa syklisen alkyleeniketjun, kuten pentametyleenin- tai heksametyleeniketjun. Toinen alempialkyyliiradikaaleista voi myös olla kytketty tyydytettyyn sykliin rakenteeseen, kuten N-etyylipyrrolidyyli-2- tai N-metyyli-piperidyyli-2-rakenteeseen tai aromaattiseen rakenteeseen, kuten pyridyyliiradikaaliin.

Kun X on mono- tai disubstituoitu aminoradikaali, substituentit tyypiatomissa ovat 1-6 hiiliatomia sisältäviä alempialkyyliiradikaaleja, jotka voivat olla substituoituja hydroksi- tai aminoryhmällä. Esimerkkejä tällaisista mono- tai disubstituoiduista aminoryhmistä ovat etyyliamino, (β -hydroksi-etyyliamino), β -hydroksipropyyliamino, di-(β -hydroksi-etyyliamino) ja metyyliamino-etyyliamino.

Molemmat substituentit tyypiatomissa voivat myös muodostaa 2-6 hiiliatomia sisältävän syklisen rakenteen, kuten atsiridinyyli-, atsetidinyyli-, pyrrolidyyli-, piperidyyli-, heksametyleenimino- tai 3,3-dimetyyli-piperidyyliiradikaalin.

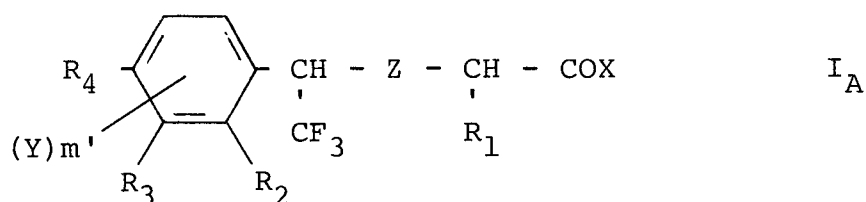
Kun X on aryyli (alempialkyyli)aminoradikaali, aryyli-ryhmä on fenyyliiradikaali tai fenyyli, joka on substituoitu yhdellä tai useammalla substituentilla, jollaisia ovat halogeeni, trifluorimetyyli, trifluorimetoksi, trifluorimetyylitio, alempialkoksi, amino, alempialkyyli, alempiasyyliamino, di(alempialkyyli)amino, alempialkyyliamino ja alempialkyleenidioksi.

Esimerkkejä tällaisista aryylialempialkyyliaminoradikaaleista ovat bentsyyliamino, fenyylietyyliamino, fenyylipropyyli-amino, β -metyylifenyylietyyliamino, 3,4-dimetoksi-bentsyyliamino, 2,6-diklooribentsyyliamino, 3-trifluorimetyylibentsyyliamino, 2,6-dimetyyli-bentsyyliamino, 3,4,5-trimetoksibentsyyliamino, 3,4-metyleenidioksibentsyyliamino, syringyyliamino, veratryyliamino, ja p-asetyyliaminobentsyyliamino.

Kun X on N-alkyyli-N-(aryylialkyyli)aminoradikaali, alkyyli- ja aralkyyliiradikaalit on määriteltä kuten edellä on mainittu. Edullisimmat N-alkyyli-N-aryylialempialkyyliaminoradikaalit ovat N-etyyli-, N-(3-trifluorimetyylibentsyyli)-amino- ja N-metyyli-N-(3-trifluorimetyylibentsyyli)-aminoradikaalit.

Kaavan I mukaisista yhdisteistä ovat seuraavat ryhmät erityisen mielenkiintoisia:

a) Yhdisteet, joiden kaava on



jossa Y on halogeeni, trifluorimetyyli-, alempialkoksi-, alempialkyyli-, hydroksi-, alempialkyyli-sulfonyyli- tai bentsyylioksidikaali,

R_2 , R_3 ja R_4 ovat vetyatomeja tai R_2 ja R_3 tai R_3 ja R_4 yhdessä muodostavat aromaattisen renkaan syklisen tähteen, jossa on 5-7 vetyatomia,

Z on happi tai rikki,

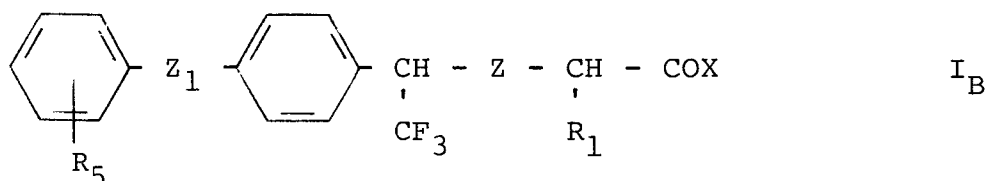
X tarkoittaa hydroksyyli-, alempialkoksi-, amino- tai hydroksiaminoryhmää,

m' on kokonaisluku nolasta kolmeen.

Tämä luokka sisältää pääasiassa fenyyli-, indenyyli-, α - tai β -naftyyli- ja bentsosykloheptenyylijohdannaisia. Edullisimpia kaavan I_A mukaisia yhdisteitä ovat:

- α -(2,2,2-trifluori-1-fenyylietoksi)-propionihappo, sen diastereoisomeerti ja niiden enantiomeerit,
 - α -(2,2,2-trifluori-1-fenyylietoksi)-vaihappo, sen diastereosiomeerit ja niiden enantiomaarit,
 -etyyli- α -(2,2,2-trifluori-1-fenyyli-etoksi)-butyraatti,
 -4-(α -(2,2,2-trifluori-1-fenyylietoksi)-butyryyli)-morfoliini,
 -etyyli- α -(2,2,2-trifluori-1-(4-metoksi-fenyyli)-etoksi)-butyraatti,
 -1-(α -(2,2,2-trifluori-1-fenyylietoksi)-butyryyli)-piperidiini,
 -(α -(2,2,2-trifluori-1-fenyyli-etoksi)-butyryyli)-hydroksiamiinihappo,
 -etyyli- α -(2,2,2-trifluori-1-(4-metyyli-fenyyli)-etoksi)-butyraatti,
 - α -(2,2,2-trifluori-1-(4-kloorifenyyli)-etoksi)-vaihappo ja sen diastereoisomeerit.

b) Yhdisteet, joiden kaava on



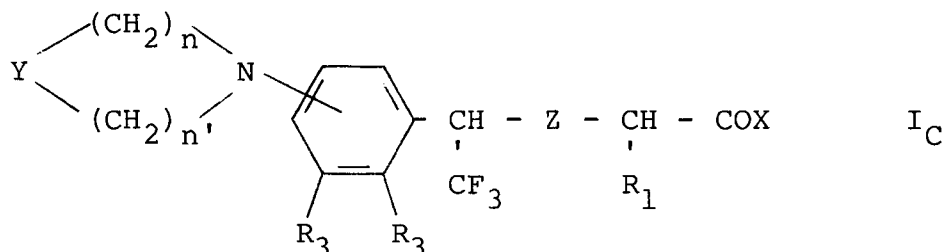
jossa substituentit Z, R_1 ja X tarkoittavat samaa kuin edellä,

R_5 tarkoittaa vetyä, halogeenia, trifluorimetyyli-, trifluori-

metoksi-, trifluorimetyylitioradikaalia tai syanoryhmää,

ja Z_1 tarkoittaa happi- tai rikkiatomia, sulfoksidi- tai sulfonyyliryhmää.

c) Yhdisteet, joiden kaava on



jossa substituentit Z , R_1 , R_2 , R_3 ja X tarkoittavat samaa kuin edellä, Y tarkoittaa radikaalia $-\text{CH}_2-$, $-\text{N}-$, happiatomia tai suoraa

sidosta kahden hiiliatomin välillä (R_6 on vety tai alempialkyyli-radikaali),

ja n ja n' ovat samalaiset tai erilaiset ja tarkoittavat lukua 2 tai 3.

Kun molekyylissä, erityisesti kaavan I_C mukaisissa yhdisteissä, on luonteeltaan emäksinen substituentti, voidaan näistä muodostaa suola lisäämällä epäorgaanista tai orgaanista happoa, mieluummin terapeuttisesti käyttökelpoista orgaanista tai epäorgaanista happoa, kuten hydrokloridi, sulfaatti, fosfaatti, nitraatti, asetaatti, maleaatti, fumaraatti, nikotinaatti, bentsoaatti, isotionaatti tai glukoosi-1-fosfaatti. Anionin valinta riippuu enemmänkin tarpeesta valmistaa yhdiste, jolla on suurempi tai pienempi liukenevuus veteen ja biologisiin nesteisiin tai öljymäisiin liuottimiin, kuin spesifisemmän aktiviteetin tarpeesta.

Lisäksi näistä yhdisteistä voidaan muodostaa suoloja vähäisen biologisen aktiviteetin omaavan hapon kanssa, kuten esimerkiksi p-kloorifenoksietikkahapon, p-kloorifenoksi-isovoihapon, 5-propyyli-tiatsoli-2-karboksyylihapon, dietyyliaminoetikkahapon, di-isopropyylietikkahapon tai tiatsolidinyyli-4-karboksyylihapon kanssa.

Kaavan I mukaiset yhdisteet sisältävät rakenteessaan ainakin kaksi asymmetristä hiiliatomia, joten ne voidaan näinollen lohkaista kahteen diastereoisomeeriseen muotoon, nimittäin erytro- ja treo-muotoon. Lohkaisu voi tapahtua kemiallisesti, biologisesti tai fysikaalisesti.

Erytro- tai treo-diastereoisomeerit voidaan edelleen erottaa

optisesti aktiivisiksi enantiomeereiksi. Oikealle tai vasemmalle kiertävät isomeerit saadaan reaktiolla kiraalireagenssin kanssa, kuten optisesti aktiivisen emäksen, esimerkiksi brusiinin, stryknii- nin, sparteiinin tai efedriinin kanssa. Optisesti aktiiviset enan- tomeerit voidaan saada myös suoraan käyttämällä stereospesifistä synteesitapaa.

Käyttämällä enemmän tai vähemmän stereospesifistä menettely- tapaa voidaan diastereoisomeerejä saada ei-stökiometrisessä määrä- suhteessa. Diastereoisomeerien tai enantiomeerien seokset mielival- taisessa määrasuhteessa kuuluvatkin tämän keksinnön puitteisiin.

Kaavan I mukaisilla yhdisteillä ja niiden additiosuoloilla on mielenkiintoisia farmakologisia ominaisuuksia. Niillä on antilipee- misiä ja hydrokolesteroleemisia ominaisuuksia.

Farmakologisten ominaisuuksiensa ja alhaisen akuuttisen myrkyl- lisyytensä ansiosta niitä voidaan käyttää ihmis- tai eläinlääkin- nässä lääkeaineina lipidisen ylipainon hoitoon ja yksinkertaisen tai sekahypertriglyseridihemian hoitoon. Niitä voidaan myös käyttää lääkeainena atheroma-häiriöiden hoitoon sellaisenaan tai yhdessä tavallisten verenkiertohäiriöihin, valtimohypertensioon ja alaraa- jojen arteriopatiaan käytettyjen lääkkeiden kanssa.

Lisäksi niitä voidaan käyttää sokeritaudin aiheuttamasta hyper- lipidiemiasta johtuvien vaskulaaristen sairauksien hoitoon.

Niitä käytetään farmaseuttisten koostumusten muodossa, jotka sisältävät aktiiviaineosana (-osina) ainakin yhtä kaavan I mukais- ta yhdistettä tai sen diastereoisomeeriä tai optisesti aktiivista enantiomeeriä, sekoitettuna inertin myrkyttömän, farmaseuttisesti käyttökelpoisen kantaja- tai apuaineen kanssa.

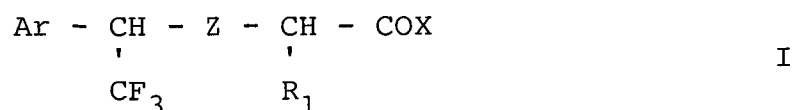
Terapeuttista käyttöä varten kaavan I mukaiset yhdisteet voi- vat olla missä tahansa parenteraaliseen, oraaliseen, sublinguaali- seen tai rektaaliseen annostukseen sopivassa farmaseuttisessa muo- dossa.

Tällaisina mainittakoon erityisesti tabletit, päällystetyt tabletit, rakeet, pehmeät liivatekapselit, juotavat liuokset tai suspensiot, sublinguaaliset tabletit, ampulleihin, moniannospulloi- hin, automaattisiin ruiskepulloihin pakatut ruiskutettavat liuokset tai suspensiot; suppositoriot jne.

Sopivina kantaja-aineina voidaan mainita talkki, piidioksidi, kalsiumfosfaatti, laktoosi, magnesiumstearaatti, tärkkelykset, kar- boksimeetyyliselluloosa, kuivia koostumuksia varten; vesi tai suola- liuokset ruiskutettavia valmisteita varten, kaakaovoi tai polyety-

leeniglykolistearaatit suppositorioita varten. Annostus riippuu suuresti potilaan iästä, painosta, hoidettavan sairauden vakavuudesta ja annostustavasta. Se on yleensä 100-250 mg aktiiviaineesaa yksikköannosta kohti ja 200-1000 mg päivää kohti ihmiselle.

Tämä keksintö koskee myös menetelmää yhdisteiden valmistamiseksi, joiden kaava on



jossa substituentit Ar, Z, R₁ ja X tarkoittavat samaa kuin edellä, joka tunnetaan siitä, että aryylitrifluorimetyyliketoni tai -tioketoni, jonka kaava on



jossa Ar tarkoittaa samaa kuin edellä, ja Z on happi- tai rikkiatomi, saatetaan reagoimaan pelkistimen kanssa vastaavan hydratun yhdisteen valmistamiseksi, jonka kaava on



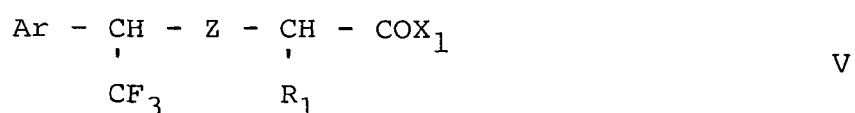
jossa Ar ja Z tarkoittavat samaa kuin edellä, ja kondensoidaan viimein mainittu metalloivan aineen kanssa vastaavan metallialkoholaatin valmistamiseksi, joka saatetaan edelleen reagoimaan α-haloalempi-alkyylikarboksyylihapon kanssa, jonka kaava on



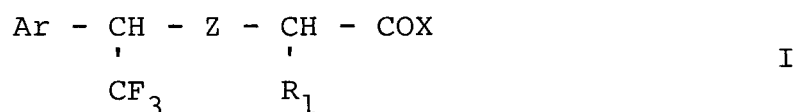
jossa R₁ tarkoittaa samaa kuin edellä,

Hal on kloori, bromi tai jodi,

ja X₁ on hydroksi- tai alempialkoksiradikaali tai karboksyylifunktion funktionaalisen johdannaisen kanssa (aryyli-alempialkyyli)-alkyylikarboksyylihappojohdannaisen valmistamiseksi, jonka kaava on



jossa substituentit Ar, Z, R₁ ja X₁ tarkoittavat samaa kuin edellä, joka haluttaessa voidaan joko saippuoida hapoksi, jonka kaava on



jossa X on hydroksi ja muut substituentit tarkoittavat samaa kuin edellä, tai muuttaa suolaksi lisäämällä epäorgaanista tai orgaanista happoa, joko trans-esteröidä hydroksialkanolilla, polyhydroksialkanolilla, disubstituoidulla aminoalkanolilla, tai substituoidulla aminoalkanolilla kaavan I mukaisen yhdisteen valmistamiseksi, jossa X on hydroksialempialkyyli, polyhydroksialempialkyyli, substituoitu aminoalempialkyyli tai monosubstituoitu aminoalempialkyyli, tai amidoida ammoniakilla, primäärisellä amiinilla tai sekundäärisellä amiinilla kaavan I mukaisen yhdisteen valmistamiseksi, jossa X on aminoryhmä, alempialkyyliamino, di(aminoalkyyli)amino, aryylialempialkyyliamino, alempialkyyli(aryylialempialkyyli)amino, tai R₂ piperatsinyyli-1-ryhmitys, tai muuttaa hydroksamaatiksi saattamalla reagoimaan hydroksyyliamiinin, O-alempialkyylihydroksyyliamiinin tai N-asyylihydroksyyliamiinin kanssa.

Kaavan I mukaiset karboksyylifunktion johdannaiset, kuten esterit, amidit tai hydroksamaatit voidaan myös saada lähtemällä vastaavasta karboksyylihaposta, muuttamalla tämä halogenidiksi, anhydridiksi tai seka-anhydridiksi ja saattamalla viimeainittu reagoimaan alkanolin, ammoniakin, primäärisen amiinin, sekundäärisen amiinin tai hydroksyyliamiinin kanssa.

Kaavan I mukaisten yhdisteiden lohkaus, joissa on yksi tai useampi optisesti aktiivinen hiiliatomi, voidaan suorittaa käyttämällä kemiallisia tai fysikaalisia menetelmiä, kuten höyryfaasikromatografointia tai kromatografointia pihappogeelillä.

On myös mahdollista valmistaa kaavan I mukaisia yhdisteitä lähtemällä raseemisista raaka-aineista, jotka erotetaan optisesti aktiivisiksi isomeereikseen käyttämällä optisesti aktiivista reagenssia.

Kaavan I mukaiset yhdisteet voidaan saada myös optisesti aktiivisista prekursoreista ja valmistaa optisesti puhtaana yhdisteenä, käyttämällä mahdollisesti lopullisen puhdistuksen jälkeen tavan-

omaisia eristämis- tai erottamismenetelmiä.

Kaavan I mukaisten enantiomeeristen yhdisteiden erotus vasemmalle kiertävään ja oikealle kiertävään yhdisteeseen voidaan suorittaa lähtemällä enantiomeerisesta erythro- tai treo-muodosta muodostamalla sellaisen yhdisteen suola, jossa X on hydroksi, kiraalisen emäksen kanssa, kuten esimerkiksi brusiinin, kiniinin, psarteiinin tai 1-p-nitrofenyyli-2-dimetyyliamino-p-kopaani-1,3-diolin kanssa.

Kaavan I mukaiset yhdisteet voidaan erottaa myös muuttamalla ne optisesti aktiivisen alkoholin, kuten 1-mentolikineolin, borneolin, β -sitronellolin tai β -santanolin esteriksi.

Edullista voi olla muodostaa yleisen kaavan I mukaisia yhdisteitä optisesti aktiivisessa muodossaan lähtemällä optisesti aktiivisista raaka-aineista ja erityisesti hydratuista yhdisteistä, joiden kaava on



jossa Z ja Ar tarkoittavat samaa kuin edellä, ja/tai α -halo-alempialkyylikarboksyylihapon alempialkyyliesteristä, jonka kaava on



jossa R_1 ja Hal tarkoittaa samaa kuin edellä ja X_1 on alempialkyyli-
liradikaali.

Kaavan III mukaiset yhdisteet voidaan sopivasti erottaa optisesti aktiivisiksi isomeereikseen esteröimällä ne optisesti aktiivisella hapolla, kuten dibentsoyyli-, viini-, ditolyyliviini-, abientiini- ja d-kamfeenihapolla.

Enantiomeerien erottamisen jälkeen tavanomaisilla menetelmillä jokainen esteri tai tioesteri saippuoidaan. Näin saadaan kaavan III mukaiset yhdisteet optisesti aktiivisessa muodossaan, jolla on R- tai S-konfiguraatio.

Nämä kaavan III mukaiset enantiomeerit voidaan saattaa reagoimaan kaavan IV mukaisen alempialkyyliesterin kanssa rasemaattina tai optisesti aktiivisessa muodossaan. Reaktio kaavan III mukaisen enantiomeerin ja rasemaattina olevan kaavan IV mukaisen alempialkyyli-

liesterin välillä tuottaa kaavan I mukaisen yhdisteen optisesti aktiivisten enantiomeerien seoksena, jotka voidaan erottaa edelleen optisesti aktiivisiksi isomeereikseen.

Kaavan II mukaiset, lähtöaineena käytetyt aryyli(trifluorime-tyyli)ketonit ovat tunnettuja kirjallisuudesta. Ne saadaan kaavan Ar-Mg-X mukaisesta aryylimagnesiumhalogenidista, jossa Ar tarkoittaa samaa kuin edellä ja X on kloori tai bromi, Fucks R, J.Org.Chem. 22 (1957) 993-994 selittämän menetelmän mukaan tai aromaattisesta yhdisteestä, kuten on selitetty ranskalaisessa patenttihakemuksessa 2 358 890 (Science Union et Cie).

Kaavan II mukaiset tioketonit (joissa Z tarkoittaa rikkiatomia) saadaan vastaavista ketoneista käyttämällä sulfuroivaa ainetta, kuten fosforipentasulfidia.

Kaavan II mukaisten ketonien tai tioketonien pelkistys tapahtuu katalyyttisesti hydraamalla käyttämällä platinametalliperheen katalyysaattoria tai sekahydridikatalyysaattoria. Muodostunut, kaavan III mukainen hydrattu yhdiste saadaan raseemisessa muodossa. Voi olla edullista suorittaa pelkistys käyttämällä optisesti aktiivista hydridiä, kuten optisesti aktiivista aminoboraania, kaavan III mukaisen hydratun yhdisteen saamiseksi optisesti aktiivisessa muodossa.

Metalloiva aine on mieluummin alkoholaatti, erityisesti alkalimetallialkoholaatti, kuten natrium-, kalium-, secium- tai litiumalkoholaatti. Metallialkoholaatti voi myös olla alumiinialkoholaatti. Metallialkoholaatit valmistetaan yleensä saattamalla metallin johdannainen, kuten butyyllilitium, dimisylnatrium, fenyylinatrium, kalium-tert.-amylaattilitium (dietyyliaminohydridi) tai alumiini-isopropylaatti reagoimaan kaavan III mukaisen yhdisteen kanssa.

Sama pätee kaavan III mukaiselle yhdisteelle, jossa Z on rikkiatomi.

Kaavan III mukaisen metallialkoholaatin ja kaavan IV mukaisen α -haloalkyylikarboksyylihapon alempialkyyliesterin välinen kondensaatio suoritetaan inertissä liuottimessa, mieluummin polaarissa liuottimessa, kuten asetonitriilissä, tetrahydrofuraanissa, dimetyylliformamidissa, dimetyyliasetanhydridissä, dimetyylisulfoksidissa tai heksametyyllifosforitriamidissa.

Kaavan IV mukainen α -halogeenijohdannainen on mieluummin α -kloori tai α -bromi-johdannainen. Voi myös olla edullista käyttää halogeenijohdannaisen asemesta jotakin muuta α -johdannaista, joka

sisältää helposti lohkaistavissa olevan substituentin, kuten p-tolyyliisulfonyylioksi-, metaanisulfonyylioksi-, etyyliisulfonyylioksi- tai aminoryhmän.

Kaavan IV mukaisten alempien alkyyliestereiden joukossa pidetään metyyliesteriä tai isopropyliesteriä edullisimpina.

Kaavan I mukaisten yhdisteiden saippuointi (jossa X on alempi-alkoksi) voidaan suorittaa lämmittämällä niitä emäksisessä väliaineessa, mieluummin vesipitoisessa liuottimessa tai inertissä liuottimessa, kuten etanolissa, dioksaanissa tai tetrahydrofuraanissa.

Seuraavat esimerkit on tarkoitettu havainnollistamaan keksintöä. Ne eivät rajoita sitä millään tavalla. Lämpötilat on ilmaistu Celsius-asteina.

Esimerkki 1:

α -(2,2,2-trifluori-1-fenyylietoksi)-etyyli-*n*-butyraatti

Vaihe A:

Pulloon lisätään peräkkäin 200 ml etanolia ja 5,75 g ohuiksi suikaleiksi leikattua natriumia. Kun kaasun kehitys on loppunut, suikaleet liuotetaan hämmettämällä, jolloin saadaan natriumetanolaattiliuos.

Natriumetanolaattiliuos siirretään kolmikaulapulloon typpiatmosfäärissä. Siihen lisätään 44 g 2,2,2-trifluori-1-fenyyli-etanolia, joka on liuotettuna 200 ml:aan etanolia.

Seosta hämmennetään huoneen lämpötilassa tunnin ajan. Sen jälkeen liuotin haihdutetaan alennetussa paineessa ja etanoliliuotin haihdutetaan lämmittämällä lievästi noin 60^o:ssa alennetussa paineessa. Näin saadaan 51,2 g natriumalkoholaattia, jota käytetään sellaisenaan seuraavassa synteesivaiheessa.

Vaihe B:

10,3 g edellisessä vaiheessa A saatua natrium-2,2,2-trifluori-1-fenyyli-etanolaattia siirretään kolmikaulapulloon yhdessä 50 ml:n kanssa dimetyyli-formamidia. Täydellisen sekoittamisen jälkeen lisätään hitaasti, samalla jäähdyttäen jäähauteessa, jäähdytettyä seosta, jossa on 9,4 g etyyli-2-bromibutyraattia ja 35 ml dimetyyli-formamidia. Reaktio on voimakkaasti eksoterminen ja seosta on jäähdytettävä ulkopuolisesti reaktioseoksen lämpötilan pitämiseksi alle 20^o. Hämmennetään ja jäähdytetään seosta 4 vuorokauden ajan.

Sen jälkeen liuotin haihdutetaan pois ja kuiva jäännös liuotetaan veden ja eetterin seokseen. Eetterifaasi erotetaan, pestään vedellä, kuivataan natriumsulfaatilla, suodatetaan ja haihdutetaan kuiviin. Kuiva jäännös painaa noin 11,1 g ja sisältää pääasiassa

etyyli- α -(2,2,2-trifluori-1-fenyylietoksi)-butyraattia.

Tämä yhdiste puhdistetaan edelleen fraktiointitislauksella alennetussa paineessa. Ainoa talteenotettava fraktio kiehuu 140-142^o:ssa 20 mmHg:n paineessa. Saanto on noin 43,5 % teoreettisesta.

Esimerkki 2:

α -(2,2,2-trifluori-1-fenyyli-1-etoksi)-vohappo

14,8 g esimerkissä 1 saatua etyyli- α -(2,2,2-trifluori-1-fenyyli-1-etoksi)-butyraattia liuotetaan 50 ml:aan etanolia. Tähän liuokseen lisätään 28 ml natriumhydroksidin 2-normaalista vesiliuosta. Seosta kuumennetaan sen jälkeen palautusjäähdyttään 3 tuntia ja liuotin haihdutetaan pois. Vesifaasi laimennetaan sen jälkeen vedellä ja uutetaan kolmesti eetterillä. Vesifaasi tehdään happameksi lisäämällä riittävästi 6N-kloorivetyhappoa. Muodostuu öljymäinen sakka, joka uutetaan 100 ml:lla eetteriä kolmena annoksena. Eetterifaasi erotetaan, pestään vedellä, kuivataan ja haihdutetaan.

Saadaan 12,6 g α -(2,2,2-trifluori-1-fenyyli-etoksi)-vohappoa, joka puhdistetaan edelleen fraktioivasti tislaamalla erittäin alhaisessa paineessa.

Saadaan 11,4 g puhdasta yhdistettä. Sen kiehumapiste on 122-125^o/0,01 mm Hg. Saanto on 85 %.

Muodostunut happo on kahden erytro- ja treo-diastereoisomeerin seos. Se liukenee laskettuun määrään natriumhydroksidin vesiliuosta, jolloin saadaan natriumsuola.

Analyysiarvot $C_{12}H_{13}F_3O_3 = 262,22$

laskettu C % 54,95 H % 5,00

saatu 55,01 4,97

Esimerkki 3:

etyyli- α -(2,2,2-trifluori-1-fenyylietoksi)-propionaatti

Käyttämällä esimerkin 1, vaiheen B mukaista menetelmää ja lähtemällä 10,3 g:sta natrium-2,2,2-trifluori-1-fenyylietanolaattia ja 9,4 g:sta etyyli-2-bromi-propionaattia saadaan 6,2 g otsikossa mainittua yhdistettä.

Etyyli- α -(2,2,2-trifluori-1-fenyyli-etoksi)-propionaatti saadaan nesteenä, joka kiehuu 140-142^o:ssa/20 mm Hg:ssa. Saanto on 43,5 %.

Esimerkki 4:

dl- α -(2,2,2-trifluori-1-fenyylietoksi)-propionihappo

Käyttämällä esimerkin 2 mukaista menetelmää ja lähtemällä 3,9 g:sta etyyli- α -(2,2,2-trifluori-1-fenyylietoksi)-propionaattia saa-

daan vastaavaa propionihappojohdannaisista 84 %:n saannolla.

Puhdas yhdiste on öljymäinen kiinteä aine, joka sulaa ilman selvää sulamispistettä välillä 30-50°. Se liukenee stökiömetriseen määrään natriumhydroksidia.

Analyysiarvot: $C_{11}H_{11}F_3O_3 = 248,21$

Laskettu C % 53,25 H % 4,47

Saatu 53,56 4,49

Esimerkki 5:

α -(2,2,2-trifluori-1-(4-kloorifenyyli)-etoksi)-vaihappo,

α -(2,2,2-trifluori-1-(4-metyylifenyyli)-etoksi)-vaihappo ja

α -(2,2,2-trifluori-1-(4-metoksifenyyli)-etoksi)-vaihappo

Käyttämällä esimerkin 1 ja 2 mukaista menetelmää saadaan seuraavia yhdisteitä lähtemällä vastaavasti α,α,α -trifluori-4-kloorifenyyliketonista, α,α,α -trifluori-(4-metyyli-fenyyli)-ketonista ja α,α,α -trifluori-(4-metoksi-fenyyli)-ketonista:

1) α -(2,2,2-trifluori-1-(4-kloorifenyyli)-etoksi)-vaihappo.

Kiehumispiste 142-143°/0,02 mm Hg.

Tämä yhdiste liukenee natriumhydroksidin vesiliuokseen.

Analyysiarvot: $C_{12}H_{12}ClF_3O_3 = 296,67$

Laskettu C % 48,58 H % 4,08 Cl % 11,96

Saatu 48,50 4,04 11,93

2) α -(2,2,2-trifluori-1-(4-metyylifenyyli)-etoksi)-vaihappo.

Kiehumispiste 128-132°/0,2 mm Hg, etyyliesterin kiehumispiste 73-82°/0,04 mm Hg.

3) α -(2,2,2-trifluori-1-(4-metoksifenyyli)-etoksi)-~~v~~aihappo.

Kiehumispiste 140-155°/0,04 mm Hg.

Tämä yhdiste on liukenematon veteen, mutta liukenee alkalisiin liuokseen.

Analyysiarvot: $C_{13}H_{15}F_3O_4 = 292,26$

Laskettu C % 53,43 H % 5,17

Saatu 53,45 5,02

Sen etyyliesterin kiehumispiste on 105-115°/0,4 mm Hg.

Analyysiarvot: $C_{15}H_{19}F_3O_4 = 320,31$

Laskettu C % 56,24 H % 5,98

Saatu 56,22 6,02

Esimerkki 6:

α -(2,2,2-trifluori-1-fenyylietoksi)-butyryyli-hydroksaamihappo (diastereoisomeeriseos)

Sekoittimella ja lauhduttajalla kolmikaupulloon, joka on täytetty kalkin ja natriumhydroksidin seoksella, lisätään 3,15 g hyd-

roksyyliamiinihydrokloridia ja 65 ml etanolia. Liukeneminen aikaan-
saadaan lievästi lämmittämällä. Kun seos on jäähtynyt huoneen läm-
pötilaan, siihen lisätään natriumetylaattiliuos, joka on saatu saat-
tamalla reagoimaan 1,05 g natriumia 25 ml:n kanssa etanolia. Seos-
ta kuumennetaan palautusjäähdyttären 30 minuuttia ja se laimennetaan
sitten 50 ml:lla etanolia. Natriumkloridisaostuma erotetaan ja
kirkkaaseen suodokseen lisätään hitaasti noin 10 minuutin aikana noin
8,7 g etyyli-2-((2,2,2-trifluori-1-fenyyli)-etoksi)-butyryylihydrok-
saamihapon natriumsuolasta koostuva jäännös. Jäännös liuo-
tetaan veteen, uutetaan eetterillä ja hapotetaan pH arvoon 1. Vesi-
faasi uutetaan sen jälkeen kolmesti eetterillä, eetterifaasit ero-
tetaan, kuivataan natriumsulfaatilla, suodatetaan ja haihdutetaan.
Hydroksaamihapon kiteinen jäännös puhdistetaan edelleen kiteyttämäl-
lä uudestaan n-pentaanista.

α -(2,2,2-trifluori-1-fenyylietoksi)-butyryylihydrok-
saamihapon sulaa noin 108^o:ssa (ei selvää sulamispistettä). Se liukenee
juuri laskettuun määrään natriumhydroksidia.

Analyysiarvot: $C_{12}H_{14}F_3NO = 277,24$

Laskettu C % 51,99 H % 5,08 N % 5,06

Saatu 91,98 5,00 4,96

Esimerkki 7:

4-(α -(2,2,2-trifluori-1-fenyylietoksi)-butyryyli)-morfoliinia
(diastereoisomeeriseos) 40 ml:ssa isopropyylieetteriä lisätään 4,6
g:aan fosforipentakloridia ja 2 ml:aan pyridiiniä. Sekoitetaan huo-
lellisesti, minkä jälkeen reaktioseosta hämmennetään huoneen lämpö-
tilassa 4 tuntia ja kuumennetaan sen jälkeen palautusjäähdyttären tun-
nin ajan. Reagenssi-ylimäärä tislataan pois ja saadaan 4,97 g α -
(-(2,2,2-trifluori-1-fenyylietoksi))-voihappokloridista koostuvaa
jäännöstä.

Jäännös liuotetaan 20 ml:aan eetteriä ja se lisätään sitten
liuokseen, jossa on 2,95 g morfoliinia 20 ml:ssa etyylieetteriä.
Seosta hämmennetään 3 tuntia huoneen lämpötilassa.

Puhdistetaan tavalliseen tapaan, jolloin saadaan 3,6 g morfo-
lidia. Yhdiste kiteytetään uudestaan etyylieetteristä. Se sulaa
75^o:ssa (ei selvää sulamispistettä). α -4-(α -(2,2,2-trifluori-1-fe-
nyylietoksi)-butyryyli)-morfoliini on liukenematon veteen, mutta

liukenee tavallisiin orgaanisiin liuottimiin.

Analyysiarvot: $C_{16}H_{20}F_3NO_3 = 331,34$

Laskettu C % 58,01 H % 6,01 N % 4,23

Saatu 58,01 5,95 4,56

Esimerkki 8:

1-(α -(2,2,2-trifluori-1-fenyylietoksi)-butyryyli)-piperidiini
(diastereoisomeeriseos)

Käyttämällä esimerkin 7 mukaista menetelmää ja lähtemällä 2,15 g:sta piperidiiniä saadaan 3 g piperidiiniä. Öljymäisen koostumuksen omaava yhdiste kiteytyy hitaasti.

1-(α -(2,2,2-trifluori-1-fenyylietoksi)-butyryyli)-piperidiini sulaa noin 45^o:ssa (kiteytetään uudestaan etyylietteristä). Tämä yhdiste on liukenematon veteen.

Analyysiarvot: $C_{17}H_{22}F_3NO_2 = 329,96$

Laskettu C % 62,00 H % 6,73 N % 4,26

Saatu 61,70 6,81 4,33

Esimerkki 9:

Etyyli- α -(2,2,2-trifluori-1-(p-kloorifenyyli)-etoksi)-butyraatti
(diastereoisomeerit α ja β)

Esimerkin 5 mukaisen menetelmän mukaan saatu diastereoisomeeriseos on lohkaistu diastereoisomeereihin α ja β preparatiivisella höyrypaine-kromatografialla käyttämällä Fraktovap P (Carlo Erba) laitetta. Tähän laitteeseen sovitetaan 2 metriä korkea pylväs ruostumattomasta teräksestä, jonka sisähalkaisija on 1 cm ja joka on täytetty absorbantilla, jota myydään tavaramerkillä Gas Chrom. F (mesh 45-60) ja joka on päällystetty 10 %:sella trifluoripropyylimetyyli-silikonilla QF (Dow Corning).

200 μ l 20 %:sta diastereoisomeeriestereiden metyleenikloridiliuosta ruiskutetaan 0,4 barin paineessa. Fraktioiva laite erottaa molemmat diastereoisomeerit α ja β .

Saippuoinnin jälkeen esimerkin 2 mukaan saadaan molemmat hapot: diastereoisomeerinen esteri β muodostaa α -(2,2,2-trifluori-1-(p-kloorifenyyli)-etoksi)-voihappoa (isomeeri β), joka sulaa 97^o:ssa (etyylieetteristä). Tämä yhdiste liukenee juuri laskettuun määrään natriumhydroksidia.

Analyysiarvot: $C_{12}H_{12}ClF_3O_3 = 296,67$

Laskettu C % 48,48 H % 4,08

Saatu 48,80 4,26

Diastereoisomeerinen happo α saadaan samoissa koeolosuhteissa. Se puhdistetaan edelleen preparatiivisella nestefaasikromatografialla.

Esimerkki 10:

Etyyli- α -(2,2,2-trifluori-1-fenyylietoksi)-butyraatti (diastereoisomeerit α ja β)

Molemmat diastereoisomeerit lohkaistaan lähtemällä diastereoisomeeriseoksesta, joka on saatu esimerkissä 1 preparatiivisella höyryfaasikromatografilla (Fractovap P-laite, Carlo Erba). Uunin lämpötila kohotetaan 130° :seen ja injektorin lämpötila on 200° . Diastereoisomeeriseos (40 mg) liuotetaan 2 ml:aan metyleenikloridia. Näytetekollektorin avulla erotetaan molemmat diastereoisomeeriset esterit.

Saippuoimisen jälkeen saadaan molemmat diastereoisomeeriset hapot.

Diastereoisomeeri α

sulamispiste $75-77^{\circ}$ (petrolieetteristä)

Analyysiarvot: $C_{12}H_{13}F_3O_3 = 262,22$

Laskettu C % 54,96 H % 5,00

Saatu 55,10 5,11

Diastereoisomeeri β

sulamispiste 100° (etyylieetteristä)

Analyysiarvot: $C_{12}H_{13}F_3O_3 = 262,22$

Laskettu C % 54,96 H % 5,00

Saatu 55,01 4,93

Esimerkki 11:

2-(1-(4-fenoksifenyyli)-2,2,2-trifluori-etoksi)-voihappo (diastereoisomeeriseos)

Vaihe A: 4-fluori- α,α,α -trifluoriasetofenoni

Kolmikaupullossa, jossa on 52,5 g 4-fluori-1-bromibentseeniä, lisätään 60 ml eetteriä ja sitten 7,3 g magnesiumlastuja. Pullon seinämät huuhdellaan muuttamalla ml:lla eetteriä ja siihen lisätään muutama jodikide ja seosta kuumennetaan palautusjäähdyttären, kunnes kaikki magnesium on reagoanut. Seoksen lämpötilan annetaan palautua huoneen lämpötilaan, minkä jälkeen lisätään liuos, jossa on 11,4 g trifluorietikkahappoa 15 ml:ssa eetteriä, hyvin hitaasti noin 20 minuutin aikana. Sisälämpötila pidetään noin $20-30^{\circ}$:ssa ulkopuolisesti jäähdyttären. Seoksen annetaan seistä huoneen lämpötilassa 15 minuutin ajan ja kuumennetaan sitten palautusjäähdyttären 3 tuntia. Seosta pidetään sen jälkeen viileässä paikassa 12 tuntia. Jäähtynyt seos kaadetaan sitten murskatun jään ja kloorivetyhapon seokseen. Eetterifaasi erotetaan. Vesifaasi uutetaan kahdesti 100 ml:lla eetteriä.

Eetteriliuokset yhdistetään, pestään natriumdikarbonaatin kyl-

lästetyllä vesiliuoksella, sen jälkeen vedellä, kunnes pesunesteet ovat neutraaleja, kuivataan natriumsulfaattilla, suodatetaan ja haihdutetaan. Saadaan 82,8 g 4-fluori- α,α,α -trifluoriasetofenonia, joka puhdistetaan edelleen fraktioivasti tislamalla.

Puhdas yhdiste kiehuu 60-64^o:ssa/18 mmHg. Analyytiset arvot vastaavat kirjallisuusarvoja.

Vaihe B: 4-fenoksi- α,α,α -trifluori-asetofenoni

1,92 g 4-fluori- α,α,α -trifluoriasetofenonia ja 50 ml dimetyylisulfoksidia sekoitetaan ja lisätään 1,15 g fenolia ja sitten 1,35 g natriumkarbonaattia. Seosta kuumennetaan 100^o:ssa samalla hämmäntäen 7 tuntia. Seoksen lämpötilan annetaan palautua huoneen lämpötilaan ja se kaadetaan 50 ml:aan vettä. Suspensio uutetaan kolmesti 25 ml:lla eetteriä ja eetterifaasit yhdistetään. Pestään vedellä, kuivataan, suodatetaan ja tislataan. Saadaan 1,3 g 4-fenoksi- α,α,α -trifluori-asetofenonia viskoottisena öljynä.

Vaihe C: (4-fenoksifenyyli)- α,α,α -trifluorietanoli

Pulloon lisätään 17,1 g 4-fenoksi- α,α,α -trifluoriasetofenonia ja 90 ml metanolia. Kirkas liuos jäädytetään 0^o:seen jääjauteella ja siihen lisätään sitten annoksittain 4,74 g natriumboorihydridiä. Jäädytetään ulkopuolisesti reaktioseoksen lämpötilan pitämiseksi alle 15^o. Tunnin hämmäntämisen jälkeen seoksen annetaan palata spontaanisesti huoneen lämpötilaan ja annetaan seistä 8 tuntia. Boorihydridiylimäärä hajotetaan lisäämällä 1 ml etikkahappoa ja metanoli tislataan pois. Jäännös liuotetaan etyylietteriin ja pestään muutamalla ml:lla vettä. Liuotin haihdutetaan, jolloin saadaan 4-fenoksifenyyli- α,α,α -trifluorietanolia (saanto 14,5 g) valkoisena kiinteänä aineena, joka sulaa 70^o:ssa. Tämä yhdiste puhdistetaan fraktioivasti tislamalla. Puhdas fraktio kiehuu 184-190^o:ssa/18 mmHg.

Vaihe D: 4-fenoksifenyyli- α,α,α -trifluorietanolin natriumsuola

Natriumetanolaatin liuosta saadaan saattamalla reagoimaan 0,575 g natriumia 60 ml:n kanssa etanolia. Siihen lisätään 6,5 g 4-fenoksifenyyli- α,α,α -trifluorietanolia ja seosta hämmäntetään 1 tunnin ajan huoneen lämpötilassa. Sen jälkeen liuotin haihdutetaan pois ja jäännös, joka painaa 7,8 g, käytetään ilman enempää puhdistamista seuraavassa synteesivaiheessa.

Vaihe E: etyyli-2-(1-(4-fenoksifenyyli)-2,2,2-trifluorietoksi)-butyraatti

7,8 g vaiheessa D saatua natriumsuolaa liuotetaan 50 ml:aan dimetyyliformamidia ja tähän liuokseen lisätään tipoittain liuos,

jossa on 6,8 g etyyli-2-bromibutyyraattia 25 ml:ssa dimetyyliformami-
dia. Reaktioseos pidetään 12 tuntia samalla hämmentäen huoneen läm-
pötilassa. Liuotin tislataan sen jälkeen pois alennetussa painees-
sa. Saadaan 8,57 g etyyli-2-(1-(4-fenoksifenyyli)-2,2,2-trifluori-
etoksi)-butyyraattia paksuna öljymäisenä tuotteena.

Analyysiarvot: $C_{20}H_{21}O_4F_3 = 383,38$

Laskettu C % 62,76 H % 5,53 F % 14,90

Saatu 62,92 5,53 14,90

Vaihe F: dl-2-(1-(4-fenoksifenyyli)-2,2,2-trifluori-etoksi)-voihap-
po (diastereoisomeeriseos)

8,5 g vaiheessa E saatua etyyli-2-(1-(4-fenoksifenyyli)-2,2,2-
trifluorietoksi)-butyyraattia suspendoidaan seokseen, jossa on 22 ml
natriumhydroksidin 1-normaalista vesiliuosta ja 25 ml etanolia.
Reaktioseosta hämmennetään 10 tuntia. Sen jälkeen liuotin haihdu-
tetaan pois. Kuiva jäännös liuotetaan veteen ja vesiliuos uutetaan
kahdesti eetterillä. Jäljelle jäävä vesiliuos tehdään sen jälkeen
happamaksi lisäämällä 4N kloorivetyliuosta ja uutetaan eetterillä.

Puhdistetaan tavalliseen tapaan, minkä jälkeen liuotin haih-
dutetaan pois ja saadaan 5,5 g 2-(1-(4-fenoksifenyyli)-2,2,2-tri-
fluori-etoksi)-voihappoa erittäin paksuna nesteenä.

Tämä yhdiste liuotetaan stökiömetriseen määrään 0,1N natrium-
hydroksidin vesiliuosta. Veden haihduuttamisen jälkeen jäljelle jää
natriumsuola, joka puhdistetaan edelleen kiteyttämällä uudelleen
etanolista, joka sisältää 50 % vettä.

Analyysiarvot: $C_{18}H_{17}F_3O_4 = 354,33$

Laskettu C % 61,02 H % 4,83

Saatu 61,01 5,08

Esimerkki 12:

dl-2-(1-(4-kloorifenoksifenyyli)-2,2,2-trifluorietoksi)-voihappo

Käyttämällä esimerkin 11 mukaista menetelmää, mutta lähtemäl-
lä 4-kloorifenonista, valmistetaan:

-4-kloorifenoksi- α,α,α -trifluori-asetofenonia öljynä,

-4-kloorifenoksifenyyli-trifluorietanolia kullankeltaisena öljynä,

4-kloorifenoksifenyyli-trifluorietanolin natriumsuolaa,

-etyyli-2-(1-(4-kloorifenoksifenyyli)-2-trifluorietoksi)-butyyraattia
öljynä,

dl-2-(1-(4-kloorifenoksifenyyli)-2-trifluorietoksi)-voihappoa (diaste-
reoisomeerien seos) öljymäisenä tuotteena, joka liukenee laimeaan
natriumhydroksidiliuokseen.

Analyysiarvot: $C_{18}H_{16}ClF_3O_4 = 388,77$

Laskettu C % 55,61 H % 4,15 Cl % 9,12

Saatu 55,16 4,49 9,09

Esimerkki 13:

dl-2-(1-(fenyyilitiofenyyli)-2-trifluorietoksi)-vaihappo

Käyttämällä esimerkin 11 mukaista menetelmää, mutta lähtemällä tiofenolista, valmistetaan seuraavat yhdisteet:

-4-(fenyyilitio)- α,α,α -trifluoriasetofenonia (teoreettinen saanto),

-(fenyyilitiofenyyli)- α,α,α -trifluorietanolia (pelkistykseen saanto 92,5 %),

-(fenyyilitiofenyyli)- α,α,α -trifluorietanolin natriumsuolaa,

-etyyli-2-(1-(fenyyilitiofenyyli)-2-trifluorietoksi)-butyraattia (saanto 90 %),

dl-2-(1-(fenyyilitiofenyyli)-2-trifluorietoksi)-vaihappoa (diastereoisomeerien seos), jonka kiehumispiste on $180-186^\circ/0,04$ mmHg.

Se on viskoosinen öljy, joka ei kiteydy.

Analyysiarvot: $C_{18}H_{17}F_3OS = 370,39$

Laskettu C % 58,37 H % 4,63 S % 8,66

Saatu 58,49 4,65 8,44

Esimerkki 14:

dl-2-(1-(piperidinofenyyli)-2-trifluorietoksi)-vaihappo

Käyttämällä esimerkin 11 mukaista menetelmää, valmistetaan peräkkäin lähtemällä piperidiinistä

-4-piperidino- α,α,α -trifluoriasetofenonia,

-4-piperidinofenyyli- α,α,α -trifluorietanolia,

-(4-piperidinofenyyli)- α,α,α -trifluoretanolin natriumsuolaa,

-etyyli-2-(1-(4-piperidinofenyyli)-2-trifluorietoksi)-butyraattia,

-dl-2-(1-(4-piperidinofenyyli)-2-trifluorietoksi)-vaihappoa (diastereoisomeerien seos) ja sen hydrokloridi.

Hydrokloridi on väritön, kiinteä aine, joka sulaa $165-170^\circ$:ssa (etyylieetteristä) ja liukenee hyvin veteen.

Analyysiarvot: $C_{17}H_{22}F_3NO_3, ClH = 381,63$

Laskettu C % 53,48 H % 6,07 N % 3,67 Cl % 9,28

Saatu 53,45 6,20 3,69 9,14

Esimerkki 15:

Käyttäen esimerkin 11 mukaista menetelmää, mutta lähtemällä morfoliinista, valmistetaan peräkkäin:

-4-morfoliini- α,α,α -trifluoriasetofenonia,

-(4-morfoliini)-trifluorietanolia,

-(4-morfoliinifenyyli)-trifluorietanolin natriumsuolaa,

-etyyli-2-(1-(4-morfoliinifenyyli)-2-trifluorietoksi)-butyraattia,
 -dl-2-(1-(4-morfoliinifenyyli)-2-trifluorietoksi)-vaihappoa (diastereoisomeeriseos) ja sen hydrokloridi.

Hydrokloridi on väritön kiinteä aine, joka sulaa 100-110^o:ssa uudelleenkiteyttämisen jälkeen eetteristä. Se liukenee veteen.

Analyysiarvot: $C_{16}H_{20}F_3NO_4 = 383,80$

Laskettu C % 50,07 H % 5,51 N % 3,65 Cl % 9,24

Saatu 49,69 5,86 3,81 8,93

Esimerkki 16:

-2-(1-fenyyli-2-trifluorietoksi)-heksaanihappo

Lähtemällä fenyyli- α,α,α -trifluorietanolin natriumsuolasta ja etyyli-2-bromiheksanolaatista saadaan:

-etyyli-2-(1-fenyyli-2-trifluorietoksi)-heksanoaatti nesteinä,
 joka kiehuu 95-100^o:ssa/ 0,01 mmHg,

-dl-2-(1-fenyyli-2-trifluorietoksi)-heksaanihappoa diastereoisomeeriseoksena. Se on neste, joka kiehuu 130^o:ssa/0,05 mmHg.

Analyysiarvot: $C_{14}H_{17}F_3O_3 = 290,28$

Laskettu C % 57,92 H % 5,90

Saatu 58,02 5,88

Esimerkki 17:

dl-2-(1-fenyyli-2-trifluorietoksi)-fenyyli-etikkahappo

Lähtemällä fenyyli- α,α,α -trifluori-etanolin natriumsuolasta ja etyyli-2-bromifenyyliasetaatista saadaan:

-etyyli-2-(1-fenyyli-2-trifluorietoksi)-fenyyliasetaatista nesteinä,
 joka kiehuu 135-139^o:ssa/0,05 mmHg.

Analyysiarvot: $C_{18}H_{17}F_3O_3 = 338,14$

Laskettu C % 63,91 H % 5,00

Saatu 63,91 4,94

-dl-2-(1-fenyyli-2-trifluorietoksi)-fenyylietikkahappo nesteinä,
 joka kiehuu 155^o:ssa/0,05 mmHg. Tämä yhdiste liukenee laimeisiin natriumhydroksidiliuoksiin.

Analyysiarvot: $C_{16}H_{13}F_3O_3 = 310,27$

Laskettu C % 61,93 H % 4,22

Saatu 61,89 4,32

Esimerkki 18:

dl-2-(1-(tienyyli-2-)-2,2,2-trifluorietoksi)-vaihappo

Lähtemällä tiofeenista ja trifluorietikkahappoanhydridistä saadaan (tienyyli-2)-trifluorimetyyli-ketonia värittömänä nesteinä, joka kiehuu 67-70^o:ssa/20 mmHg.

Pelkistämällä natriumboorihydridillä saadaan (tienyyli-2)-trifluorietanolia, joka kiehuu 25-27^o:ssa/20 mmHg. Se muutetaan natriumsuolaksi ja viimeksimainittu saatetaan reagoimaan esimerkin 1 mukaisesti etyyli-2-bromibutyraatin kanssa.

Muodostunut etyyli((tienyyli-2)-trifluori-etoksi)-butyraatti saippuoidaan ((tienyyli-2)-trifluorietoksi)-vohapoksi (diastereoisomeeriseos).

Tämä yhdiste on neste, joka kiehuu 173^o:ssa/2 mmHg. Se liukee laimeisiin natriumhydroksidiliuoksiin.

Analyysiarvot: $C_{10}H_{11}F_3O_3S = 268,26$

Laskettu C % 44,77 H % 4,14 S % 11,95

Saatu 44,62 4,26 11,87

Esimerkki 19:

-2-(1-fenyyli-2-trifluorietoksi)-vohappo, enantiomeerit RR ja RS

Lähtemällä 13 g:sta 1-fenyyli-trifluorietanolia, jonka konfiguraatio on R, $(\alpha)_D = -12,2^o$ (c = 1 % bentseenissä) ja joka on saatu d-kamfonaatista saippuoimalla J.Jurczak'in (Synthesis, 1977, s. 258) kuvaaman menetelmä mukaan sekä 12,4 g:sta etyyli-2-bromibutyraattia muodostetaan etyyli-2-((R)-1-fenyyli-2-trifluorietoksi)-butyraattia. Alkalisen saippuoimmin jälkeen saadaan 2-((R)-1-fenyyli-2-trifluorietoksi)-vohappoa. Tämä happo saatetaan reagoimaan tienyylikloridin kanssa happokloridin muodostamiseksi ja saatetaan sen jälkeen kosketukseen l-menton pyridiiniliuoksen kanssa, jolloin saadaan l-mentyyli-esterit.

Enantiomeeriset esterit erotetaan kromatografoimalla piihappogeelillä (Waters-laite) eluoimalla sykloheksaanin ja bentseenin (70/30) seoksella. Fraktiot kerätään ja haihdutetaan. Haihduttamisen jälkeen toinen epimeeristä kiteytyy. Se erotetaan ja kiteytetään uudestaan. Puhdas epimeeri sulaa 79^o:ssa.

Emäliuoksesta saadaan toinen epimeeri pääasiassa puhtaassa muodossa. Molemmat l-mentyyliesterit saippuoidaan ja saadaan konfiguraation RR ja RS omaavat epimeeriset hapot.

Esimerkki 20:

2-(1-fenyyli-2-trifluorietoksi)-vohapot, konfiguraatiot SR ja SS

Käyttämällä esimerkin 19 mukaista menetelmää, mutta lähtemällä 15,4 g:sta 1-fenyyli-trifluorietanolia, jonka konfiguraatio on S, $(\alpha)_D = +12,9^o$ (c = 1 % bentseenissä), saadaan 2-((S)-1-fenyyli-2-trifluorietoksi)-vohappoa. Tämä muutetaan edelleen vastaavalla tavalla l-mentyyliestereiksi lähtemällä vasemmalle kiertävästä mentolista.

1,82 g l-mentyyliestereitä (epimeeriseosta) kromatografoidaan piihappogeelipylvässä ja eluoidaan bentseeni-sykloheksaaniseoksella. Eluaatit kerätään ja haihdutetaan. Saadaan peräkkäin 0,3 g erottamantonta seosta, 0,4 g toista l-mentyyliesteriä (epimeeriä α) ja 0,25 g toista l-mentyyliesteriä (epimeeriä β).

Ohutkerroskromatografoinnissa molemmat epimeerit liikkuvat seuraavasti:

epimeeri α $R_f = 0,09$

epimeeri β $R_f = 0,13$

Höyryfaasikromatografiassa viipymäaika CAR-pylvässä, jonka halkaisija on 2 mm, 200^o:n lämpötilassa ja 3,5 barin typpipaineessa:

epimeeri α = 156 sek.

epimeeri β = 192 sek.

Saippuomalla alkalisessa väliaineessa saadaan kummastakin epimeeristä 2-(1-fenyyli-2-trifluorietoksi)voihappoa, konfiguraatiot SR ja SS

epimeeri S α sul.p. 46-47^o

epimeeri S β sul.p. 48^o

Esimerkki 21:

dl-2-((naftyyli-1)-2,2,2-trifluorietoksi)-voihappo

Käyttäen esimerkin 11 mukaista menetelmää, mutta lähtemällä 11 g:sta brominaftaliinia, valmistetaan peräkkäin:

- α,α,α -trifluorietyyli-naftyyli-ketonia,

- α,α,α -trifluori-naftyyli-etanolia,

-etyyli-2-((naftyyli-1)-2,2,2-trifluori-etoksi)-butyraattia (diastereoisomeeriseos),

-2-((naftyyli-1)-2,2,2-trifluorietoksi)-voihappo (diastereoisomeeriseos) nesteinä, jonka kiehumispiste on 155^o/0,05 mmHg.

Tämä yhdiste liukenee tarkasti laskettuun määrään natriumhydroksidia. Vesiliuoksen pH-arvo on 7-8.

Analyysiarvot: $C_{16}H_{15}F_3O_3 = 312,30$

Laskettu C % 61,54 H % 4,84

Saatu 61,21 4,90

Esimerkki 22:

dl-2-((naftyyli-2)-2,2,2-trifluorietoksi)-voihappo

Käyttäen esimerkin 11 mukaista menetelmää, mutta lähtemällä 2-brominaftaleenista (10,5 g), valmistetaan peräkkäin:

- β -(2,2,2-trifluorietyyli)-naftyyli-ketonia,

- β -(2,2,2-trifluori)-naftyyli-etanolia,

-etyyli-2-(1-(naftyyli-2)-2,2,2-trifluori-etoksi)-butyraattia,

-dl-2-(1-(naftyyli-2)-2,2,2-trifluorietoksi)-vohappoa (diastereoisomeeriseos). Sul.p. 80° (pentaanista).

Tämä yhdiste liukenee tarkasti maskettuun määrään natriumhydroksidia.

Analyysiarvot: $C_{16}H_{15}F_3O_3 = 312,30$

Laskettu C % 61,54 H % 4,84

Saatu 61,48 4,90

Esimerkki 23:

dl-2-(1-(N-metyylipyrrolyyli-2)-2,2,2-trifluorietoksi)-vohappo

Käyttäen esimerkin 1 mukaista ja 2 mukaista menetelmää, mutta lähtemällä (N-metyyli-pyrrolyyli-2)-trifluorimetyyli-ketonista, joka on valmistettu belgialaisessa patentissa 854 908 selitetyn menetelmän mukaan, valmistetaan peräkkäin:

-(N-metyylipyrrolyyli-2)- α,α,α -trifluorietanolia öljynä,

-(N-metyylipyrrolyyli-2)- α,α,α -trifluorietanolin natriumsuolaa,

-etyyli-2-(1-(N-metyylipyrrolyyli-2)-2,2,2-trifluorietoksi)-butyraattia liuoksena,

-dl-2-(1-(N-metyylipyrrolyyli-2)-2,2,2-trifluorietoksi)-happoa (diastereoisomeeriseos), sulaa $156-157^{\circ}$:ssa.

Analyysiarvot: $C_{11}H_{14}F_3NO_3 = 265,11$

Laskettu C % 49,79 H % 5,32 N % 5,28

Saatu 49,98 5,27 5,12

Esimerkki 24:

dl-2-{[4-(1-heksametyleeni-imino)-fenyyli]-2,2,2-trifluorietoksi}-vohappo (diastereoisomeeriseos)

Käyttäen esimerkin 11 mukaista menetelmää, mutta lähtemällä heksametyleeni-imiinistä, valmistetaan:

-4-(heksametyleeni-imino-1)- α,α,α -trifluori-asetofenonia,

-4-[(heksametyleeni-imino-1)-fenyyli]- α,α,α -trifluori-etanolia

-[4-(heksametyleeni-imino-1)-fenyyli]- α,α,α -trifluorietanolin natriumsuolaa,

-etyyli-2-[1-4-(heksametyleeni-imino-1)-fenyyli- α,α,α -trifluorietoksi]-butyraattia,

-2-{1-[4-(heksametyleeni-imino-1)-fenyyli-2,2,2-trifluorietoksi]}-vohappoa (diastereoisomeeriseos), joka sulaa $95-105^{\circ}$:ssa.

Analyysiarvot: $C_{18}H_{24}F_3NO_3 = 359,39$

Laskettu C % 60,16 H % 6,73 N % 3,90

Saatu 59,61 6,65 4,16

Tämä yhdiste liukenee natriumhydroksidin laimeisiin vesiliuoksiin, mutta on liukenematon laimeaan kloorivetyhappoon.

Esimerkki 25:

dl-2-{(4-(heptametyleenimino-1)-fenyyli)-2,2,2-trifluorietoksi}-
vohappo

Käyttäen esimerkin 11 mukaista menetelmää ja lähtemällä heptametyleenimisiinistä valmistetaan:

-(4-(heptametyleenimino-1)-fenyyli)- α,α,α -trifluorietanolia,
((4-heptametyleenimino-1)-fenyyli)- α,α,α -trifluorietanolin natrium-
suolaa,

-etyyli-2-{(1-(4-heptametyleenimino-1)-fenyyli)-2,2,2-trifluori-
etoksi} -butyraattia,

-dl-2-{(1-(4-heptametyleenimino-1)-fenyyli)-2,2,2-trifluorietok-
si} -vohappoa (diastereoisomeeriseos),

Tämä yhdiste sulaa 110-125^o:ssa. Se liukenee natriumhydroksi-
din vesiliuokseen, mutta on liukenematon kloorivetyhappoon.

Analyysiarvot: $C_{19}H_{26}F_3NO_3 = 373,42$

Laskettu C % 61,11 H % 7,02 N % 3,75

Saatu 60,74 6,91 3,77

Esimerkki 26:

Tabletit, jotka sisältävät 0,125 g dl-2-(1-p-kloorifenyyli)-2,2,2-
trifluorietoksi}-vohappoa annosyksikköä kohti

dl-2-(1-(p-kloorifenyyli)-2,2,2-trifluori- etoksi}-vohappoa	1250 g
maissitärkkelystä	900 g
kalsiumfosfaattia	850 g
kolloidaalista piihappoa	250 g
magnesiumstearaattia	45 g
talkkia	375 g
titaniumoksidia	15 g
juurikassokeria	1000 g
etyyliselluloosaa	40 g
polyetyleeniglykoli-sorbaattia	50 g
polyvinyylipyrrolidonia	13 g

Annos 10 000 tablettia varten, á n. 5 g.

Esimerkki 27:

Kaavan I mukaisten yhdisteiden farmakologinen tutkimus:

a) Akuuttinen myrkyllisyys

Näiden yhdisteiden akuuttinen myrkyllisyys on määritetty käyt-
täten koirashiiriryhmiä (kanta CD), jotka painavat noin 20 g. Näil-
le annettiin kokeiltavia yhdisteitä kasvavina annoksina joko intra-
peritoneaalisesti tai oraalisesti.

Eläimiä tarkkailtiin 8 vrk. Lasketaan mahdollisesti kuolleet

yksilöt.

Keskimääräinen letaalin annos laskettiin graafisesti Lichtfield'in ja Wiloxon'in menetelmän mukaan.

dl-2-(1-(p-kloorifenyylietoksi)-2,2,2-trifluorietoksi)-voihapon keskimääräinen letaalin annos (LD_{50}) on noin 400 mg/kg intraperitoneaalisesti. Kaikkien muiden yhdisteiden LD_{50} intraperitoneaalisesti annettuna on yli 800 mg/kg ja oraalisesti yli 1000 mg/kg.

b) Hypolipeemisen aktiivisuuden määrittäminen

Kaavan I mukaisten yhdisteiden hypolipeeminen aktiviteetti on määritetty ryhmissä koirasrottia (Sprague-Dawley-kanta), joita syötettiin ad libitum rasvapitoisella ruokavaliolla, joka sisälsi 10 % sianrasvaa. 4 vuorokautta tällaisen syöttämisen jälkeen eläimet, joille samanaikaisesti annettiin kokeiltavia yhdisteitä 5-15 mg/kg oraalisina annoksina, tapettiin 2 tuntia kokeiltavan yhdisteen annostamisen jälkeen. Verinäytteet otetaan dekapitaation jälkeen. Kontrolliryhmälle annetaan vain hyperlipidistä ravintoa ja niille annettiin pelkkää liuotinta.

Toisella kontrolliryhmälle annettiin normaali dieetti.

Rottien veren triglyseridit määritettiin van Handel'in ja Silversmit'in menetelmän mukaan (Ann.Biol.Chim. 53,(1965), 7) ja verikolesteroliarvot Technicon Autoanalyser-laitteen avulla käyttämällä Levine'n menetelmää (Symposium Technicon 1967, 1, 25). Yhdisteistä ja annetusta annoksesta riippuen veren triglyseridi-pitoisuus väheni käsitellyssä eläimessä 20-60 % ja veren kolesterolipitoisuus väheni 15-40 % kontrolleihin verrattuna.

c) Hypokolesteroloivan aktiivisuuden määrittäminen

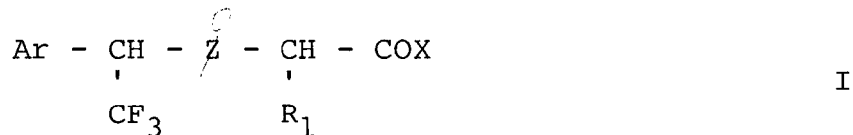
Ryhmille koirasrottia (Sprague-Dawley) syötetään hyperkolesteroloivaa ruokaa, joka sisälsi 2 % kolesterolia 4 vuorokauden ajan. Samanaikaisesti rottille annettiin oraalisesti kokeiltavia yhdisteitä annosten ollessa 5-25 mg/kg.

Viidentenä päivänä 2 tuntia kokeiltavan yhdisteen viimeisen annostuksen jälkeen eläimet tapettiin ja niiltä otettiin verinäytteet. Veren triglyseridi- ja kolesteroliarvot määritettiin edellämainittujen menetelmien mukaan.

Riippuen annetusta annoksesta ja yhdisteen luonteesta triglyseridit vähenivät veressä 25-45 % ja kolesterolia 30-50 % verrattuna rottaryhmiin, joille annettiin pelkkää rikastettua ruokaa.

Patenttivaatimukset:

1. (Aryylialkyyli)-alkaanihapot, joiden kaava on



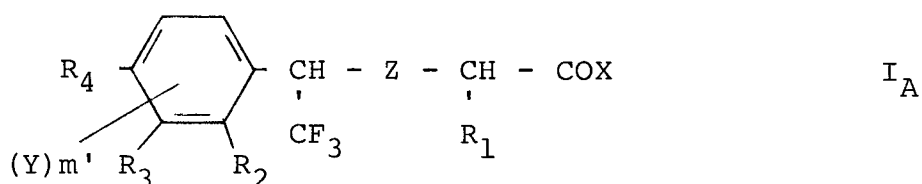
jossa

- Z on happi- tai rikkiatomi,
 R₁ on alempialkyyliiradikaali, alempialkenyyliiradikaali, polyalke-
 nyyliradikaali, alempiasykloalkyyliiradikaali, aryyliiradikaali
 tai aryylialempialkyyliiradikaali,
 Ar on mono- tai bisyklinen aromaattinen radikaali, jollaisia ovat
 substituoimattomat tai substituidut homosykliset aromaatti-
 set radikaalit, joissa on 5-7 hiiliatomia kussakin renkaassa,
 ja heterosykliset aromaattiset radikaalit, joissa on 5-7 ren-
 gasatomia kussakin renkaassa, ja
 X on hydroksi, ryhmitys OM, jossa M on mineraalisen tai orgaani-
 sen emäksen monovalenttinen kationi, alempialkoksiradikaali,
 hydroksialempialkoksiradikaali, polyhydroksialempialkoksiradi-
 kaali, dialempialkyyliaminoalempialkoksiradikaali, amino-,
 alempialkyyliamino-, (dialempialkyyli)-amino, alempialkyleeni-
 amino-, aryylialempialkyyliamino-, N-alempialkyyli-N-(aryyli-
 alempialkyyli)-amino-, hydroksiamino-, alempialkoksiamino-,
 alempialkyylikarbonyylioksiamino-, R₂-piperatsinyyli-1-radika-
 ali (jossa R₂ on alempialkyyli, hydroksialempialkyyli, alempi-
 alkoksialempialkyyli tai alempialkyylikarbonyylioksialempial-
 kyyliiradikaali).

2. Patenttivaatimuksen 1 mukaisten yhdisteiden suolat, joissa
 X on hydroksi tai hydroksiamino, orgaanisen tai epäorgaanisen emäk-
 sen kanssa.

3. Patenttivaatimuksen 1 mukaisten yhdisteiden diastereoiso-
 meerit ja enantiomeerit.

4. Patenttivaatimuksen 1 mukaiset yhdisteet, joiden kaava on



jossa

Y on halogeeni-, trifluorimetyyli-, alempialkoksi-, alempialkyyli-, hydroksi-, alempialkyylisulfonyyli- tai bentsyylioksiradikaali,

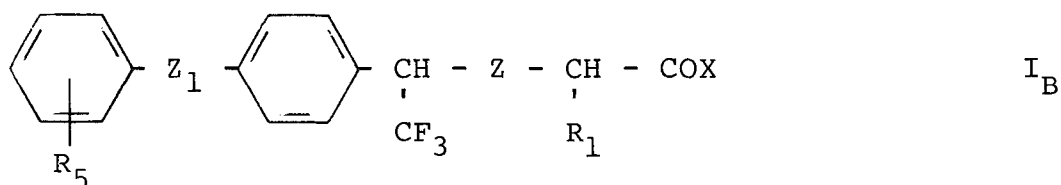
R_2 , R_3 ja R_4 ovat vetyatomeja tai R_2 ja R_3 tai R_3 ja R_4 yhdessä muodostavat 5-7 hiiliatomia sisältävän aromaattisen renkaan syklisen tähteen,

Z on happi- tai rikkiatomi,

X on hydroksi-, alempialkoksi-, amino- tai hydroksiaminoradikaali ja

m' on kokonaisluku 0-3.

5. Patenttivaatimuksen 1 mukaiset yhdisteet, joiden kaava on

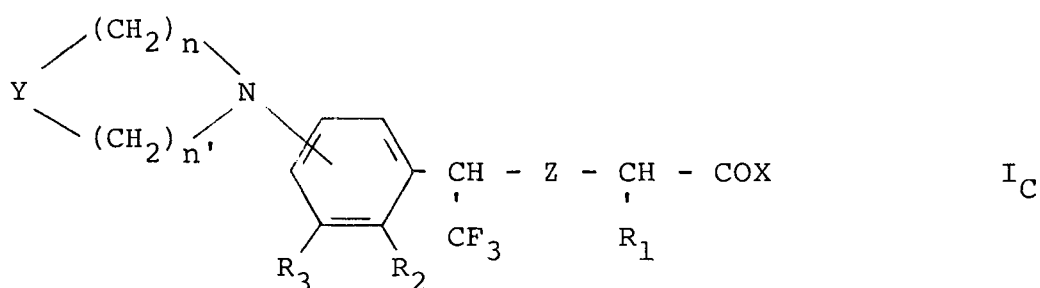


jossa Z, R_1 ja X tarkoittavat samaa kuin edellä,

R_5 tarkoittaa vetyä, halogeenia, trifluorimetyyliradikaalia, trifluorimetoksi-, trifluorimetyylitio- tai syanoryhmää, ja

Z_1 tarkoittaa happea, rikkiä, sulfoksidi- tai sulfonyyliryhmää.

6. Patenttivaatimuksen 1 mukaiset yhdisteet, joiden kaava on



jossa substituentit Z, R_1 , R_2 , R_3 ja X tarkoittavat samaa kuin edellä,

Y on $-\text{CH}_2$ -radikaali, ryhmitys $-\text{N}-$, happi tai suora sidos kahden

hiiliatomin välillä (R_6 on vety tai alempialkyyli- tai alkyyliradikaali), ja

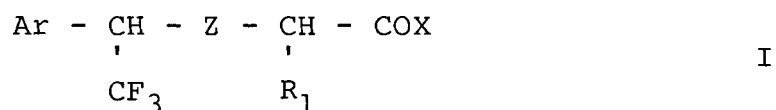
n ja n' jotka ovat samanlaisia tai erilaisia ja ovat 2 tai 3, sekä niiden happoadditiosuolat.

7. Farmaseuttiset koostumukset, jotka sisältävät aktiivisena aineosana ainakin yhtä kaavan I mukaista yhdistettä tai sen suolaa,

sekoitettuna inertin, ei-toksisen, farmaseuttisen kantaja-aineen kanssa.

8. Patenttivaatimuksen 7 mukainen farmaseuttinen koostumus, jossa patenttivaatimuksen 1 mukaisen yhdisteen määrä on 100-250 mg yksikköannosta kohti.

9. Menetelmä yhdisteiden valmistamiseksi, joiden kaava on



jossa substituentit Ar, Z, R₁ ja X tarkoittavat samaa kuin edellä, t u n n e t t u siitä, että pelkistetään aryyli-trifluorimetyyli-ketoni tai -tioketoni, jonka kaava on



jossa Ar tarkoittaa samaa kuin edellä, ja

Z on happi- tai rikkiatomi, pelkistimellä kaavan III mukaisen hydratun yhdisteen valmistamiseksi



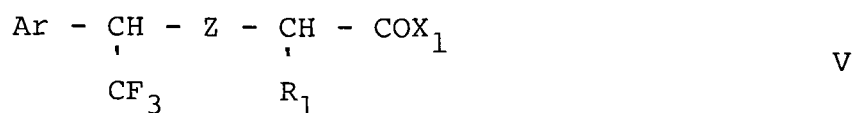
jossa Ar ja Z tarkoittavat samaa kuin edellä, saatetaan viimeainittu reagoimaan metalloivan aineen kanssa vastaa-
van metallialkoholaatin valmistamiseksi, kondensoidaan tämä alkoho-
laatti α-halo-alempialkyylikarboksylihapojohdannaisen kanssa, jon-
ka kaava on



jossa R₁ tarkoittaa samaa kuin edellä,

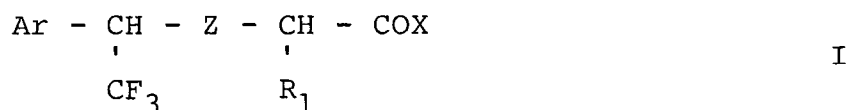
Hal on kloori, bromi tai jodi, ja

X₁ on hydroksi tai alempialkoksiradikaali tai sen karboksyyli-funktion, funktionaalinen johdannainen, (aryylialempialkyyli)-alkyyli-karboksylihapojohdannaisen valmistamiseksi, jonka kaava on



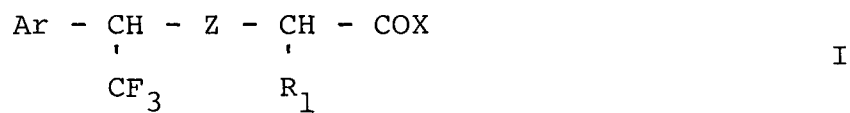
jossa substituentit Ar, Z ja R₁ ja X₁ tarkoittavat samaa kuin edellä.

10. Patenttivaatimuksen 9 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että saippuoidaan kaavan V mukainen yhdiste, jossa X₁ on alempi-
pialkoksi, hapon muodostamiseksi, jonka kaava on



jossa X on hydroksi ja substituentit Ar, Z ja R₁ tarkoittavat samaa kuin edellä.

11. Patenttivaatimuksen 9 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että kaavan V mukainen yhdiste, jossa X₁ on hydroksyyli, muutetaan karboksyylifunktion funktionaaliseksi johdannaiseksi ja saatetaan viimeksimainittu reagoimaan reagenssin kanssa, joka on alkanoli, ammoniakki, primäärinen amiini, sekundäärinen amiini ja/tai hydroksyyliamiini yhdisteen valmistamiseksi, jonka kaava on



jossa Ar, Z ja R₁ tarkoittavat samaa kuin edellä, ja

X on alempialkoksi, hydroksialempialkoksi, polyhydroksi, alempialkoksi, amino, (dialempialkyyliamino)-alempialkoksi, alempialkyyliamino, N-alempialkyyli-N-aryylialempialkyyliamino, dialempialkyyliamino, alempialkyleeniamino, aryylialempialkyyliamino, hydroksiamino, alempialkoksi-amino, alempialkyylikarbonyylioksiamino, ja R₂-piperatsinyyli-1-radikaali.

Ang. p.ans. nr. 7810536-8

Patentkrav

1. (arylalkyl)-alkansyror, k ä n n e t e c k n a d e
av den allmänna formeln



där Z betecknar syre eller svavel,

R₁ betecknar en alkylgrupp med 1 - 5 kolatomer, alkenyl med 2 - 6 kolatomer, polyalkenyl med 4 - 18 kolatomer, cykloalkyl med 3 - 7 kolatomer, aryl eller aryl-lägre alkyl,

Ar betecknar en aromatisk mono- eller bicyklisk radikal, vilken är homo- eller heterocyklisk och väljes från en grupp, bestående av mono- eller bicykliska, homocykliska grupper, vilka är substituerade eller icke substituerade och innehåller 5 - 7 kolatomer per cyklisk grupp, och mono- eller bicykliska, heterocykliska grupper med 5 - 7 kolatomer per cyklisk rest och

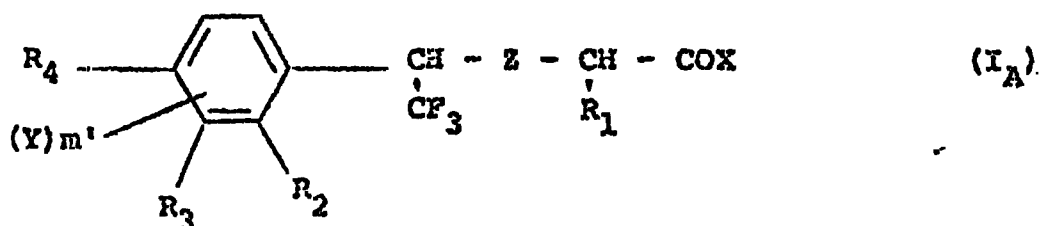
X betecknar hydroxi, gruppen OM, där M är en monovalent mineralisk eller organisk katjonradikal, en alkoxigrupp, en hydroxialkyloxigrupp, polyhydroxialkyloxigrupp, dialkylaminoalkoxi-, alkylaminoalkoxi-, amino-, alkylamino-, dialkylamino-, alkylenamino-, aryl-alkylamino-, N-alkyl-N-(arylalkylamino)-, hydroxiamino-, alkoxiamino-, acyloxiamino-, R₂-piperazinyl-1-grupp (varvid R₂ betecknar en lägre alkylgrupp, hydroxialkyl, lägre alkoxialkyl eller lägre acyloxialkyl).

2. Salter av föreningar med den allmänna formeln I enligt krav 1 med en mineralisk eller organisk bas, då X betecknar hydroxi eller en hydroxiaminradikal eller med en mineral-

syra eller organisk syra då molekylen omfattar en basisk substituent.

3. Diastereoisomerer av föreningarna med formeln I enligt krav 1 och deras optiskt aktiva utföringsformer.

4. Föreningar enligt krav 1, k ä n n e t e c k n a - d e av den allmänna formeln



där Y betecknar halogen, en trifluormetylgrupp, lägre alkoxigrupp, lägre alkylgrupp, hydroxi, alkylsulfonyl- eller bensyloxigrupp,

R_2 och R_3 eller R_3 och R_4 betecknar väte eller tillsammans betecknar en kolväterest med cyklisk struktur och med 5, 6 eller 7 kolatomer,

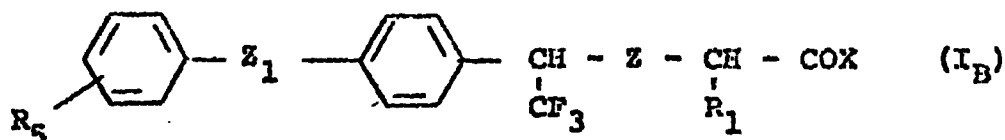
R_1 betecknar en alkylradikal med 1 - 5 kolatomer, alkenyl med 2 - 6 kolatomer, polyalkenyl med 4 - 18 kolatomer, cykloalkyl med 3 - 7 kolatomer, aryl eller aryl-lägre alkyl,

Z betecknar syra eller svavel,

X betecknar hydroxi, alkyl, en aminogrupp eller hydroxi-aminogrupp och

m' betecknar ett helt tal från 0 till 3.

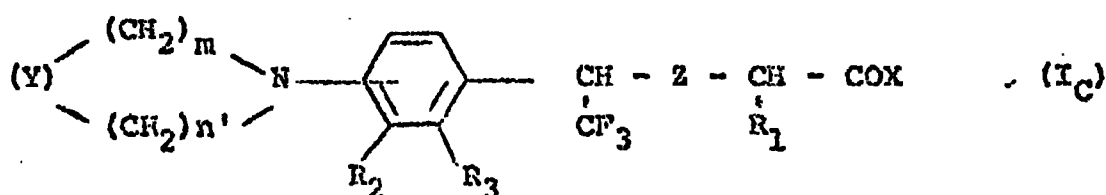
5. Föreningar enligt krav 1, k ä n n e t e c k n a - d e av den allmänna formeln



där Z, R och X har ovan angiven betydelse,

R_5 betecknar väte, en halogenatom, en trifluormetylgrupp, trifluormetoxi-, trifluormetyltio- eller cyanogrupp och Z_1 betecknar syre, svavel, en sulfoxid- eller sulfonylradikal.

6. Föreningar enligt krav 1, k ä n n e t e c k n a d e av den allmänna formeln



där Z, R_1 , R_2 , R_3 och X har ovan angiven betydelse,

Y betecknar en $-(\text{CH}_2)_n$ -grupp, gruppen $\text{N} \begin{array}{c} \text{---} \text{R}_6 \end{array}$, syre eller en di-

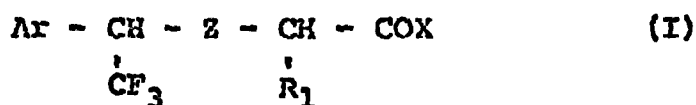
rekt kol-kol-bindning (varvid R_6 betecknar väte eller en lägre alkylgrupp), och

n och n' är lika eller olika och betecknar siffran 2 eller 3.

7. Farmaceutiska kompositioner, k ä n n e t e c k n a d e av att de som aktiv beståndsdel innehåller åtminstone en förening med den allmänna formeln I enligt krav 1 i optiskt inaktiv form eller i form av en av dess diastereoisomerer eller en av dess optiskt aktiva former tillsammans med en inert, icke-toxisk, farmaceutiskt acceptabel bärare.

8. Farmaceutiska kompositioner enligt krav 7, k ä n n e t e c k n a d e av att de dessutom innehåller en annan aktiv beståndsdel med kompletterande eller synergistisk effekt.

9. Sätt att framställa föreningar enligt krav 1 med den allmänna formeln



där Z betecknar syre eller svavel,

R_1 betecknar en alkylgrupp med 1 - 5 kolatomer, alkenyl med 2 - 6 kolatomer, polyalkenyl med 4 - 12 kolatomer, cykloalkyl med 3 - 7 kolatomer, aryl eller aryl-lägre alkyl,

Ar betecknar en aromatisk mono- eller bicyklisk radikal, vilken är homo- eller heterocyklisk och väljes från en grupp, bestående av mono- eller bicykliska, homocykliska grupper, vilka är substituerade eller icke substituerade och innehåller 5 - 7 kolatomer per cyklisk grupp, och mono- eller bicykliska, heterocykliska grupper med 5 - 7 kolatomer per cyklisk rest och

X betecknar hydroxi, gruppen OM, där M är en monovalent mineralisk eller organisk katjonradikal, en alkoxigrupp, en hydroxialkylloxigrupp, polyhydroxialkylloxigrupp, dialkylaminoalkoxi-, alkylaminoalkoxi-, amino-, alkylamino-, dialkylamino-, alkylanamino-, aryl-alkylamino-, N-alkyl-N-(arylalkylamino)-, hydroxiamino-, alkoxiamino-, acyloxiamino-, R_2 -piperazinyll-grupp (varvid R_2 betecknar en lägre alkylgrupp, hydroxialkyl, lägre alkoxialkyl eller lägre acyloxialkyl),

k ä n n e t e c k n a t av att en aryltrifluormetylketon eller tioketon med den allmänna formeln



där Ar har ovan angiven betydelse och

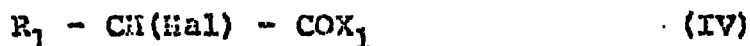
Z betecknar syre eller svavel,

underkastas inverkan av ett reducerande medel i och för bildning av motsvarande hydrorade förening med den allmänna formeln



där substituenterna Ar och Z har ovan angiven betydelse, varefter denna förening bringas att reagera med en metallförening för bildning av motsvarande metallalkoholat, vilket kondenseras med en α -halogensyra eller ett derivat därav med

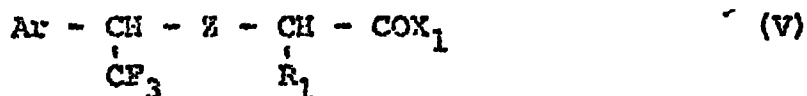
den allmänna formeln



där R_1 har ovan angiven betydelse,

Hal betecknar klor, brom eller jod och

X_1 betecknar hydroxyl eller en lägre alkoxigrupp, i och för bildning av ett (arylalkyl)-alkanderivat med den allmänna formeln



där substituenterna Ar, Z, R_1 och X_1 har ovan angiven betydelse,

vilken förening, om så önskas, förtvålas till en syra med den allmänna formeln I, där X betecknar hydroxi, eller överföres till ett additionssalt med en mineralisk eller organisk bas, om X betecknar hydroxi, eller transförestas, då X_1 betecknar en lägre alkoxigrupp, för bildning av en alkylhydroxiester, alkylpolyhydroxiester, alkyl dialkylaminoester eller alkylaminoalkylester, i basisk miljö,

eller amidifieras medelst ammoniak, en primär eller sekundär amin för erhållande av en förening med den allmänna formeln I, där X betecknar en ,aminogrupp, alkylamino-, dialkylamino-, arylalkylamino-, alkyl(arylalkyl)-amino- eller R_2 -piperazinyl-1-grupp,

eller överföres till hydroxamat genom kondensation med hydroxylamin, O-alkylhydroxylamin eller en O-acylhydroxylamin,

eller omvandlas till ett funktionellt karboxylderivat, som därefter får reagera med en alkanol för bildning av en alkyl-ester, med en hydroxialkanol eller en polyhydroxialkanol, för vilken en enda hydroxylfunktion förblir fri för bildning av de motsvarande hydroxialkyl- eller polyhydroxialkylester, eller med ammoniak, en primär amin eller sekundär amin för bild-

ning av en amid eller med hydroxylamin, O-alkylhydroxylamin eller en O-acylhydroxylamin för bildning av motsvarande hydroxamat.

10. Föreningar enligt krav 1 med den allmänna formeln



där substituenterna Ar och Z har ovan angivna betydelser, i racemisk eller optiskt aktiv form.