

(19)



SUOMI - FINLAND

(FI)

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

(10) **FI 932323 A7**

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

(21) Patentihakemus - Patentansökan - Patent application **932323**

(51) Kansainvälinen patenttiluokitus - Internationell patentklassifikation -
International patent classification
**C07C311/13
C07C311/17
C07C311/30
A61K 31/18**

(22) Tekemispäivä - Ingivningsdag - Filing date **19.11.1991**

(23) Saapumispäivä - Ankomstdag - Reception date **21.05.1993**

(41) Tullut julkiseksi - Blivit offentlig - Available to the public **21.05.1993**

(43) Julkaisupäivä - Publiceringsdag - Publication date **13.06.2019**

(86) Kansainvälinen hakemus - **19.11.1991 PCT/EP1991/002186**
Internationell ansökan - International
application

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

22.11.1990 DE 4037174

(71) Hakija - Sökande - Applicant

1 •Boehringer Mannheim GmbH, Sandhofer Strasse 112-132, 68305 Mannheim, SAKSA, (DE)

(72) Keksijä - Uppfinnare - Inventor

1 •Heck, Reinhard, BRD, SAKSA, (DE)

2 •Dresel, Hans Alois, BRD, SAKSA, (DE)

(74) Asiamies - Ombud - Agent

Berggren Oy Ab, Antinkatu 3 C, 00100 Helsinki

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

Sulfonamideja sisältävät lääkkeet, uudet sulfonamidit ja menetelmä nii den valmistamiseksi

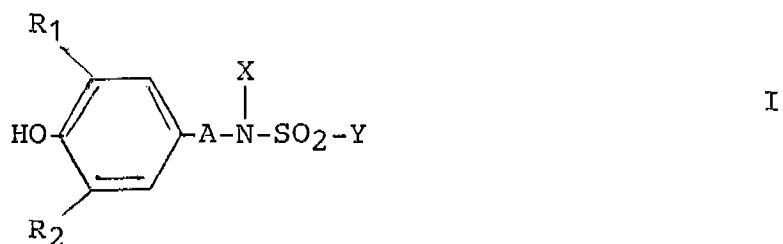
Läkemedel innehållande sulfonamider, nya sulfonamider och förfaranden för deras framställning

Sulfonamideja sisältävät lääkkeet, uudet sulfonamidit ja menetelmiä niiden valmistamiseksi - Läkemedel innehållande sulfonamider, nya sulfonamider och förfaranden för deras framställning

5

Esillä oleva keksintö kohdistuu lääkkeisiin, jotka sisältävät yleisen kaavan I mukaisia sulfonamideja sekä niiden farmakologisesti hyväksyttäviä suoloja

10



15

jossa

R_1 ja R_2 , jotka voivat olla samanlaiset tai erilaiset, tarkoittavat vetyatomia tai suoraketjuista tai haaroittunutta alkyylitähdettä, jossa on 1-4 hiiliatomia,

A tarkoittaa suoraketjuista tai haaroittunutta alkyleeniketjua, jossa on 1-5 C-atomia,

X tarkoittaa vetyatomia tai C_1 - C_4 -alkyylitähdettä, ja

Y tarkoittaa suoraketjuista tai haaroittunutta alkyylitähdettä, jossa on 1-5 C-atomia, aralkyyli- tai aryylitähdettä, jolloin aryylitähde voi olla substituoitu renkaassa kaikissa mahdollisissa asemissa yksin-kolminkertaisesti halogeenilla, trifluorimetyylillä, C_1 - C_4 -alkyyllillä, aminolla, C_1 - C_4 -asyyliaminolla, di- $(C_1$ - $C_4)$ -alkyyliaminolla tai nitrolla,

määräyksellä, että A voi olla myös valenssi, kun Y ei tarkoita aryylitähdettä.

R_1 ja R_2 tarkoittavat edullisesti vetyä, metyyliä tai tert-butyyliryhmää.

"Siltana" A on edullisesti $-CH_2-$; $-CH_2-CH_2-$ tai $-CH_2-CH(CH_3)-$, $-CH_2-C(CH_3)_2-$

40

5

Aryyliryhmä on edullisesti fenyyli.

Y on erityisen edullisesti isopropyyli-, n-butyyli-, bent-
syyli- tai fenyyliähdde, jolloin se voi olla puolestaan
10 substituoitu edullisesti kaikissa asemissa yksin-kolminker-
taisesti fluorilla, kloorilla, metyyllillä, aminolla, ase-
tyyliaminolla, dimetyyliaminolla tai nitrolla.

15 Eurooppalaisessa julkaisussa EP-A-384 279 selostetaan rakenneanalogisia bentseenisulfonamideja, jotka laskevat at-
rogeenisiiä lipidejä.

EP-A-4011:ssä, EP-A-255 728:ssa ja EP-A-325 245:ssä selostetaan yleisen kaavan I mukaisia hydroksifenyyliyhdisteitä
20 välituotteina farmakologisesti vaikuttavien fenoksialkyylikarbonihappojen valmistamiseksi esittämättä omaa farmakologista vaikutusta.

25 Toisissa asiakirjoissa, kuten esim. US-A-3 737 316:ssa, FR-A-2 309 524:ssä ja FR-A-2 193 216:ssa selostetaan yleisen kaavan I mukaisia yhdisteitä, joissa A on valenssi, esittämättä farmakologista vaikutusta.

Esillä olevan keksinnön mukaisilla yhdisteillä on voimakas
30 antioksidanttiaktiivisuus. Tämän antioksidanttiryhmän lipofilia edellyttää, että yhdisteet kasaantuvat aterogeeniseen alhaisen tiheyden lipoproteiiniin (LDL) ja suojaavat LDL:n herkkiä aineosia reaktiivisilta happilajeilta. Näin jarrutetaan selvästi LDL-virtausta makrofagisiin vaahtosoluihin;
35 aterogeenisen LDL:n patologisesti lisääntynyt otto valtimonhaurastumasoluihin edellyttää sen hapettavaa modifikaatiota.

Antioksidantit ovat substansseja, jotka yleisesti ottaen saavat aikaan suojattavassa tuotteessa hapettavien tapahtumien merkittävän hidastumisen. Tehokas valtimonhaurauskovettumisen vastaisesti vaikuttava antioksidantti on Probucol^R, joka vaikuttaa erilaisissa eläinlajeissa ja ihmisessä hypolipideemisesti. Se on steerisesti estetty alkyyli-
 5 lifenoli, joka akkumuloituu LDL:ään. Eläinkokeissa osoitettiin, että Probucol salpaa LDL:n hapettavat modifikaatiot valtimojen seinämässä ja estää valtimon haurastuman muodostumisen suoraan antioksidanttiaktiivisuuden perusteella (D.
 10 Steinberg et al., Amer. J. Cardiol. 57, 16 M (1986)).

Probucol^R:n haitat ovat substanssin vähäinen resorptio sekä äärimmäisen pitkä viipymisaika ruumiin kudoksissa; Probucolin poistuminen tapahtuu pääasiassa ulosteiden välityksellä (vrt. M.N. Cayen, Pharmacol. Ther. 29, 157 (1985)).
 15

Lisäksi kaavan I mukaiset yhdisteet laskevat plasman lipidejä siten, että ne estävät suoliston kolesteroliresorpti-
 20 on, vähentävät sen seuraamuksena vapaan kolesterolin maksasisäistä keräytymistä ja vähentävät vastaavasti ravinnosta riippuvien lipoproteiinien erittymistä maksasta plasmaan. Kolesteroliresorption inhibointi perustuu asyyli-koentsyymi A: -kolesterolitransferaasi (ACAT)-reaktion estämiseen. ACAT katalysoi enterosyyteissä kolesterolin esteröi-
 25 tymisen, joka on välttämätön kolesterolin pakkaamiseksi maitiaishiukkasiin ja viemiseksi suoli-imunesteen ja rintatiehyeen kautta kiertävään vereen.

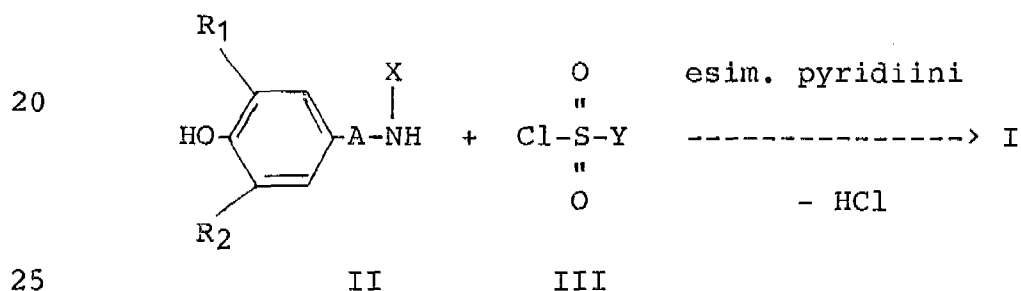
30 Substanssien resorptio on hyvä ja ne inhiboivat ACAT:sta riippuvaa vapaiden kolesterolien esteröitymistä enterosyyteissä lisäksi myös itse valtimohaurastuma soluissa. Ne estävät siten niiden vaahtosoludegeneroitumisen, joka johtuu kolesteroliersteriliikapanostuksesta.

35

Kaavan I mukaisilla yhdisteillä on käyttöä lääkeaineina, erityisesti valtimonhaurauskovetustautia estävinä aineina, johtuen niiden lipoproteiineja stabiloivasta vaikutuksesta.

Sen lisäksi ne vaikuttavat antibioottisesti, erityisesti bakteereja tappavasti, tulehduksia estävästi, soluja suo-
jaavasti sekä astmaa estävästi. Niitä voidaan käyttää myös
5 reperfuusiosta riippuvan lipidiperoksidaation inhibiit-
to-reina sekä "keuhkopintatekijän" stabilaattoreina.

Kaavan I mukaisten yhdisteiden valmistamiselle on tunnus-
omaista se, että kaavan II mukainen amiini, jossa $R_1:n$,
 $R_2:n$ $A:n$ ja $X:n$ merkitys on edellä annettu, saatetaan rea-
10 goimaan kaavan III mukaisten sulfonihappokloridien kanssa,
jossa $Y:n$ merkitys on samaten edellä annettu. Tämä suori-
taan useimmiten huoneenlämpötilassa kemiallisesti inertissä
liuottimessa, kuten CH_2Cl_2 , tolueenissa tai niiden kaltai-
sissa, edullisesti happoa sitovan reagenssin, kuten esim.
15 pyridiinin, trietyyliamiinin, läsnäollessa (esim, analogi-
sesti F. Muthin kanssa, Hoyben-Weyl, osa 9, s. 613).



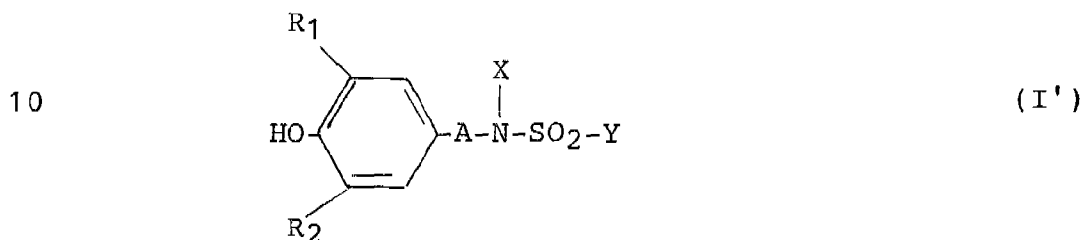
Vaihtoehtoisesti voidaan kaavan I mukaisten yhdisteiden
valmistamiseksi sulfoniryhmässä substituoidut sulfamidit
alkyloida myös sopivilla substituoiduilla aralkyylihaloge-
30 nideilla.

Jos näin saadut kaavan I mukaiset yhdisteet eivät vielä ole
lopputuote, voidaan sulfonamidi-typpeen mahdollisesti viedä
alkyylihalogenidien (esim. metyylijodidi) lisäksi tähde X
35 (esim. CH_3).

Tarvittavat lähtömateriaalit II ja III ovat useimmiten kir-
jallisuudessa tunnettuja tai ne voidaan valmistaa tavan-
omaisilla menetelmillä (yksityiskohtaiset tiedot, vrt. esi-
40 merkit).

Jos yksittäiset reaktiotuotteet eivät ole riittävän puhtaita, voi raakatuotteiden puhdistus tapahtua kiteyttämällä tai pylväskromatografiolla.

- 5 Keksinön kohteena ovat myös uudet kaavan I' mukaiset sulfonamidit tai niiden farmakologisesti hyväksyttävät suolat



15 jossa

R₁ ja R₂ ovat kulloinkin tert-butyyliryhmä,

A tarkoittaa suoraketjuista alkyleeniketjua, jossa on 1-5 C-atomia, tai ryhmää -CH₂-CH(CH₃)-

X tarkoittaa vetyatomia tai C₁-C₄-alkyyliähdettä, ja

- 20 Y tarkoittaa aralkyyli- tai aryyliähdettä, jolloin aryyliähdde voi olla substituoitu renkaassa kaikissa mahdollisissa asemissa yksin-kolminkertaisesti halogeenilla, trifluorimetyyllillä, C₁-C₄-alkyyllillä, aminolla, C₁-C₄-asyyliaminolla, di-(C₁-C₄)-alkyyliaminolla tai nitrolla.

25

Erityisen edullisia ovat seuraavat kaavan I' mukaiset yhdisteet:

4-klooribentseenisulfo-(3,5-di-tert.butyyli-4-hydroksi)-fentyyliamidi (esimerkki 1d),

- 30 4-klooribentseenisulfo-(3,5-di-tert.butyyli-4-hydroksi)-bentsyyliamidi (esimerkki 2),

N-metyyli-4-klooribentseenisulfo-(3,5-di-tert.butyyli-4-hydroksi)-bentsyyliamidi (esimerkki 3),

- 35 bentsyyliisulfo-(3,5-di-tert.butyyli-4-hydroksi)-bentsyyliamidi (esimerkki 5.6),

2,4,6-tris-isopropyli-bentseenisulfo-(3,5-di-tert.butyyli-4-hydroksi)-bentsyyliamidi (esimerkki 5.10),

2-[bentsyyliisulfo-(3,5-di-tert.butyyli-4-hydroksi)]-fentyyliamidi (esimerkki 5.13),

- 2-[2,4,6-tris-isopropyyli-bentseenisulfo-(3,5-di-tert.butylyli-4-hydroksi)]-fenetyyliamidi (esimerkki 5.17),
 2-[3-trifluorimetyyli-bentseenisulfo-(3,5-di-tert.butylyli-4-hydroksi)]-fenetyyliamidi (esimerkki 5.18),
 5 3-[2,4,6-tris-isopropyyli-bentseenisulfo-(3,5-di-tert.butylyli-4-hydroksi)]-fenetyyliamidi (esimerkki 5.25),
 4-fluoribentseenisulfo-(3,5-di-tert.butylyli-4-hydroksi)-bentsyyliamidi (esimerkki 5.27),
 2-[4-fluoribentseenisulfo-(3,5-di-tert.butylyli-4-hydroksi)-
 10 fenetyyliamidi (esimerkki 5.28),
 2-[bentsyyli-sulfo-(3,5-di-tert.butylyli-4-hydroksi)]-fenyyli-propyyliamidi (esimerkki 5.32),
 2-[(4-klooribentseeni)-sulfo-(3,5-di-tert.butylyli-4-hydroksi)]-fenyyli-propyyliamidi (esimerkki 5.37).

15

Suolujen valmistamiseksi, joissa on fysiologisesti siedettäviä orgaanisia tai epäorgaanisia emäksillä, kuten esimerkiksi natriumhydroksidia, kaliumhydroksidia, kalsiumhydroksidia, ammoniumhydroksidia, kalsiumhydroksidia, ammoniumhydroksidia, metyyli-glukamiinia, morfoliinia, trietyyliamiinia tai etanoliamiinia, voidaan kaavan I mukaiset yhdisteet muuttaa vastaavilla emäksillä. Kyseeseen tulevat myös happamien yhdisteiden seokset sopivan alkalikarbonaatin tai -vetykarbonaatin kanssa.

25

Lääkkeiden valmistamiseksi yleisen kaavan I mukaisiin yhdisteisiin sekoitetaan itsessään tunnetulla tavalla sopivia farmaseuttisia kantoaineita, aromi-, maku- ja väriaineita ja ne muodostetaan esimerkiksi tableteiksi tai rakeiksi tai suspendoidaan tai liuotetaan lisäämällä vastaavia apuaineita veteen tai öljyyn, kuten esimerkiksi oliiviöljyyn.

30

Yleisen kaavan I mukaisia yhdisteitä voidaan käyttää nestemäisessä tai kiinteässä muodossa oraalisesti ja parenteraalisesti. Injektointiväliaineena käytetään edullisesti vettä, joka sisältää injektio-liuoksissa tavanomaisia stabilointiaineita, liuoksen välityksaineita ja/tai puskureita. Tämänkaltaisia lisäaineita ovat esim. tartraatti- tai bo-raattipuskuri, etanoli, dimetyylisulfoksidi, kompleksinmuo-

35

dostajat (kuten etyleenidiamiinitetraetikkahappo), korkeamolekyyliset polymeerit (kuten juokseva polyetyleenioksid) viskositeetin säätämiseksi tai sorbitaanianhydridien polyetyleenijohdannaiset.

5

Kiinteitä kantoaineita ovat esimerkiksi tärkkelykset, laktoosi, manniitti, metyyliiselluloosa, talkki, erittäin dispergoituva piihappo, korkeampimolekyyliset rasvahapot (kuten steariinihappo), gelatiini, agar-agar, kalsiumfosfaatti, magnesiumstearaatti, eläin- ja kasvirasvat tai kiinteät korkeamolekyyliset polymeerit (kuten polyetyleeniglykoli). Oraaliseen käyttöön sopivat valmisteet voivat sisältää haluttaessa maku- ja makeutusaineita.

15 Annettava annostus riippuu saajan iästä, terveydestä ja painosta, sairauden laajuudesta, mahdollisten muiden samanaikaisesti suoritettujen hoitojen lajista, hoitojen tiheydestä ja halutun vaikutuksen tavasta. Tavallisesti aktiivisen yhdisteen päivittäinen annos on 0,1-10 mg/kg ruumiinpainoa.

20

Keksinnön hengessä ovat edullisia myös esimerkeissä mainittujen yleisen kaavan I mukaisten yhdisteiden lisäksi seuraavat:

25 N-metyyli-4-klooribentseenisulfo-(3,5-di-tert.butyyli-4-hydroksi)fenetyyliamidi,
N-metyyli-4-fluoribentseenisulfo-(3,5-di-tert.butyyli-4-hydroksi)fenetyyliamidi,
N-metyyli-4-klooribentseenisulfo-3-(3,5-di-tert.butyyli-4-
30 hydroksi)fenyylipropyyliamidi.

Esimerkki 1

a) 4-hydroksi-3,5-di-tert.-butyyli-bentsyylikloridi

200 ml:aan n-heptaania liuotetaan 52,8 g (0,256 moolia)

35 2,6-di-tert.-butyyli-4-hydroksifenolia, lisätään 250 ml 37-prosenttista formaliiniliuosta ja 500 ml konsentroitua suolahappoa, huuhdotaan typpellä ja sekoitetaan 8 h palautuslämpötilassa. Jäähdyttämisen jälkeen orgaaninen faasi erotetaan, vesifaasi uutetaan n-heptaanilla ja yhdistyneet heptaanifaasit

pestään vedellä. Na_2SO_4 :llä kuivaamisen jälkeen haihdutetaan tyhjössä ja jäännös käsitellään edelleen raakatuotteena.

- 5 Saanto: käytännöllisesti kvantitatiivinen (raakatuote)

Kirjallisuus; Neureither, J. Org. Chem. 28, 3486, (1963).

b) 4-hydroksi-3,5-di-tert.butyylibentsyyli-1-yaani

- 10 80-85 °C kuumaan seokseen, joka koostuu 38,4 g:sta (0,71 moolia) natriumsyaanidia, 50 ml:sta vettä ja 72 ml:sta etanolia, tiputetaan 1 h aikana liuosta, joka koostuu 104,5 g:sta (0,41 moolia) 4-hydroksi-3,5-di-tert.butyylibentsyylikloridia ja 155 ml:sta etanolia. Seuraavaksi liuosta pidetään 3 h palautuslämpötilassa, se jäähdytetään ja epäorgaaninen materiaali imetään pois. Juokseva faasi haihdutetaan, haihdutusjäännökseen lisätään vettä ja se uutetaan eetterillä. Eetterifaasi kuivataan (Na_2SO_4) haihdutetaan ja kiteytetään lisäämällä ligroinia.
- 20 Saanto: 61.1 g (61 % teoriasta)
Sulamispiste: 109-100 °C
analogisesti Fuson ja Rabjohnin kanssa, Org. Synth. Vol. 25, 66.

25 c) 3,5-di-tert.butyyli-4-hydroksi-fenetyyliamiini

- Ravistusautoklaaviin lisätään 30 g (0,12 moolia) 3,5-di-tert.butyyli-4-hydroksi-bentsyyli-1-yaanidia 400 ml:ssa metanolia syväjäädyttämällä 10 g Raney-nikkeliä ja 100 ml juoksevaa ammoniakkaa lisättynä ja hydrataan seuraavaksi vetyilmakehässä 80 °C:ssa ja 140 baarissa 16 h. Autoklaavin aukaisemisen jälkeen katalysaattori suodatetaan pois ja raakatuote vapautetaan liuottimesta tyhjössä. Jäännös jätetään uudelleen eetteri/veteen, eetterifaasi erotetaan ja kuivataan MgSO_4 :n päällä. Uudelleen haihduttamisen jälkeen jää vihertäviä vahamaisia kiteitä.
- 35 Saanto: kvantitatiivinen (raakatuote).

d) 4-klooribentseenisulfo-(3,5-di-tert.butyyli-4-hydroksi)-fenetyyliamidi Ia

- Liuokseen, jossa on 2,49 g (10 mmoolia) kohdassa c) saatua amiinia 30 ml:ssa dikloorimetaania ja 0,81 ml (10 mmoolia) pyridiinia, tiputetaan huoneenlämpötilassa liuosta, jossa on 2,1 g (10 mmoolia) 4-klooribentseenisulfokloridia liuotettuna 10 ml:aan dikloorimetaania. 12 h huoneenlämpötilassa sekoittamisen jälkeen kaadetaan 1 N HCl:lle, orgaaninen faasi erotetaan, pestään ja kuivataan Na₂SO₄:lla. Liuottimen tyhjössä poistamisen jälkeen jäännös puhdistetaan suodattamalla piidioksidigeelillä heksaani/etikkaestteri (3:1) eluenttina. Haihduttamisen jälkeen täten saatu tuote kiteytetään sykloheksaanista.
- 1,4 g värittömiä kiteitä. Sp. 122-23 °C.

Esimerkki 2

- 15 4-klooribentseenisulfo-(3,5-di-tert.butyyli-4-hydroksi)-bentsyyliamidi I b
- Seokseen, joka koostuu 1,9 g:sta (8 mmoolia) 3,5-di-tert.-butyyli-4-hydroksi-bentsyyliamiinia (valmistettu Hoyben-Weylin mukaisesti, Methoden der Organischen Chemie Bd. 11/1, s. 502, 3,5-di-tert.butyyli-4-hydroksi-bentsaldoksii-
20 mista) ja 0,63 ml:sta (8 mmoolia) pyridiiniä 20 ml:ssa dikloorimetaania, tiputetaan huoneenlämpötilassa 1,55 g (8 mmoolia) 4-klooribentseenisulfokloridia liuotettuna 10 ml:aan dikloorimetaania. 24 h huoneenlämpötilassa sekoittamisen jälkeen kaadetaan 1 N HCl:lle, orgaaninen faasi erotetaan, kuivataan Na₂SO₄:lla ja liuotin poistetaan tyhjössä. Täten saatu tuote kiteytetään tolueenista.
- 1,3 g värittömiä kiteitä, sp. 119-121 °C.

30 Esimerkki 3

- N-metyyli-4-klooribentseenisulfo-(3,5-di-tert.butyyli-4-hydroksi)bentsyyliamidi I c (X=CH₃)
- Suspensioon, joka koostuu 0,1 g:sta (4 mmoolia) natriumhydridiä 10 ml:ssa THF, lisätään 1,5 g (4 mmoolia) 4-klooribentseenisulfo-(3,5-di-tert.butyyli-4-hydroksi)bentsyyliamiinia Ib. 30 min sekoittamisen jälkeen tiputetaan 0,31 ml (5 mmoolia) metyylijodidia ja sekoitetaan 3 h huoneenlämpötilassa. Seuraavaksi kaadetaan 1 N HCl:lle, orgaaninen substanssi eetteröidään. Eetteriuuttten kuivaamisen ja

haihduttamisen jälkeen saadaan öljyinen raakatuote, joka puhdistetaan keskipaineypylväässä (piidioksidi; eluentti heptaani/etikkaesteri 9:1). Liuottimen poistamisen jälkeen tuote jähmettyy kiteiseksi. 0,35 g kellertäviä kiteitä, sp.
 5 140-143 °C:

Esimerkki 4

c) 3,5-di-tert.butyyli-4-hydroksi-fenyylipropyylimiini

Ravistusautoklaaviin lisätään 77,8 g (0,3 moolia) 3-(3,5-di-tert.butyyli-4-hydroksi-fenyylipropaaninapponitriiliä (valmistettu DOS 2 240 609 (1972) mukaisesti, Farbw. HOECHST) 500 ml:ssa metanolia syväjäähdyttämällä 10 g Raney-nikkeliä ja 100 ml juoksevaa ammoniakkia lisättynä ja hydrataan seuraavaksi vetyilmakehässä 80 °C:ssa ja 140 baarissa 16 h. Autoklaavin aukaisemisen jälkeen katalysaattori suodatetaan pois ja raakatuote vapautetaan liuottimesta tyhjössä. Jäännös jaetaan uudelleen eetteri/veteen, eetterifaasi erotetaan ja kuivataan MgSO₄:n päällä. Uudelleen haihduttamisen jälkeen jää puolikiinteä massa, joka jähmettyy hitaasti täydellisesti.
 20 70,2 g vihertäviä kiteitä (raakatuote).

b) 4-klooribentseenisulfo-(3,5-di-tert.butyyli-4-hydroksi)-fenyylipropyylimidi Id

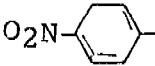
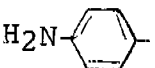
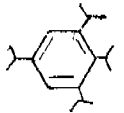
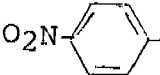
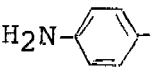
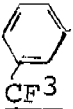
Suspensioon, jossa on 3,95 g (15 mmoolia) kohdassa a) saatua amiinia 50 ml:ssa tolueenia lisätään seuraavaksi 2,04 ml (15 mmoolia) trietyyliamiinia ja siihen huoneenlämpötilassa 3,2 g 4-klooribentseenisulfokloridia liuotettuna 10 ml:aan tolueenia. 12 h huoneenlämpötilassa sekoittamisen jälkeen lisätään 50 ml jäävettä, orgaaninen faasi erotetaan, kuivataan ja liuotin poistetaan tyhjössä. Raakatuote puhdistetaan suodattamalla piidioksidgeelillä (heksaani/etikkaesteri (3:1) eluenttina).
 30 1,9 g ruskehtavia kiteitä. Sp. 152 °C.

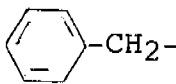
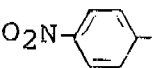
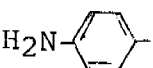
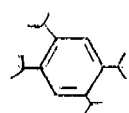
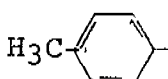
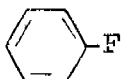
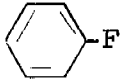
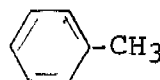
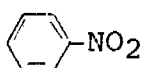
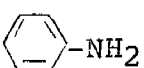
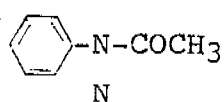
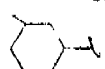
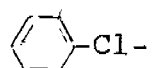
35

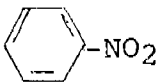
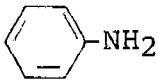
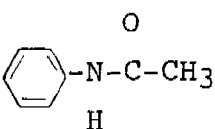
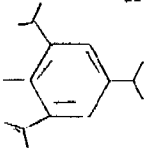
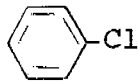
Esimerkki 5

Samalla tavalla kuin esimerkeissä 1, 2, 3 tai 4 nimetyt yhdisteet saadaan (katso taulukko):

Taulukko 1

<u>Esimerkki</u>		<u>Y</u>	<u>A</u>	<u>Sulamispiste</u>
5.1		$\text{H}_3\text{C}-(\text{CH}_2)_3-$	valenssi	115-118
5 5.2		$(\text{CH}_3)_2\text{CH}-$	valenssi	160-161
5.3		 -CH ₂ -	valenssi	123-124
5.4		$\text{H}_3\text{C}-(\text{CH}_2)_3-$	-CH ₂ -	74-75
10 5.5		$(\text{CH}_3)_2\text{CH}-$	-CH ₂ -	114-115
5.6		 -CH ₂ -	-CH ₂ -	118-119
15 5.7			-CH ₂ -	144-145
5.8			-CH ₂ -	öljy
5.9		$\text{H}_3\text{COC}-\text{N}-$ H	-CH ₂ -	174-176
20 5.10			-CH ₂ -	145-146
5.11		$\text{H}_3\text{C}-(\text{CH}_2)_3-$	-CH ₂ -CH ₂ -	109-110
25 5.12		$(\text{CH}_3)_2\text{CH}-$	-CH ₂ -CH ₂ -	81-82
5.13		 -CH ₂	-CH ₂ -CH ₂ -	163-164
30 5.14			-CH ₂ -CH ₂ -	147-48
5.15			-CH ₂ -CH ₂ -	öljy
5.16		$\text{H}_3\text{COC}-\text{N}-$ H	-CH ₂ -CH ₂ -	172-178
35 5.17			-CH ₂ -CH ₂ -	159-160
5.18			-CH ₂ -CH ₂ -	94-95

40	5.19	$\text{H}_3-(\text{CH}_3)_3-$	$-(\text{CH}_2)_3-$	öljy
	5.20	$(\text{CH}_3)_2\text{CH}-$	$-(\text{CH}_2)_3-$	öljy
	5.21		$-(\text{CH}_2)_3-$	öljy
45	5.22		$-(\text{CH}_2)_3-$	öljy
	5.23		$-(\text{CH}_2)_3-$	122
50	5.24	$\text{H}_3\text{COC}-\text{N}-$ H	$-(\text{CH}_2)_3-$	164
	5.25		$-(\text{CH}_2)_3-$	144
55	5.26		$-(\text{CH}_2)_3-$	129-130
	5.27		$-\text{CH}_2-$	131-132
	5.28		$-\text{CH}_2-\text{CH}_2$	118-120
60	5.29		"	121-122
	5.30	n-butyyli-	CH_3 $-\text{CH}_2-\text{CH}-$	126
65	5.31	i-propyyli-	"	113-121
	5.32	bentsyyli-	"	147-148
	5.33		"	139-140
70	5.34		"	149-151
	5.35	 N	"	92-93
75	5.36		"	128-129
	5.37		"	139-140

80	5.38	n-butylyli	-CH ₂ -(CH ₃) ₂ -	90-91
			C-	
	5.39	bentsyyli-	"	143-144
	5.40		"	180-181
85	5.41		"	147-148
	5.42		"	195-198
90	5.43		"	177-179
	5.44		"	168-170
95				

Esimerkki 6 Farmakologiset tutkimukset

Kaavan I vastaavasti I' yhdisteet ovat antioksidanttisul-
 fonamidianalogeja, kolesteroliesterin valtimoiden seinämään
 100 muodostumisen estoaineita, hoidettaessa valtimonkovetustau-
 tia.

a) Valtimon hauraskovetustaudin sytogeneesi

Hyperkolesterolemia ja hyperkolesterolemian oireyhtymä/hy-
 105 pertriglyceridemiaoireyhtymä ovat ennenaikaisen valtimon-
 kovetustaudin riskitekijöitä. Valtimonkovetustautivaurioi-
 den synnyssä on merkittävä osa itse lipoproteiinien hapet-
 tavalla modifikaatiolla valtimonseinämässä. Se johtaa kemo-
 taktisesti vaikuttavien välittäjien vapautumiseen ja mak-
 110 rofagisten solujen vaeltamiseen verestä valtimonseinämään.
 Suonenseinässä makrofagit ottavat erityisen intensiivisesti
 hapettavasti muuttuneen alhaisen tiheyden lipoproteiinin
 (LDL) säätämättömästi. Tähän liittyvä kolesterolin virtauk-
 sen kohoaminen ja soluaineenvaihdunnan rasitus johtaa so-
 115 lunsisäisen kolesterolin lisääntymiseen ja kolesterolin
 uudelleenasyloitumisen kohoamiseen ja kolesterolin varas-
 toitumiseen, jotka puolestaan johtavat suurten solulimako-

lesteroliesterikerrostumien muodostumiseen ja näiden makro-
 rofagien ("vaahtosolujen") degeneroitumiseen. Vaahtosolut
 ovat valtimonhaurastumien solusubstraatti ja aiheuttavat
 paljain silmin näkyviä rasvajuovia, joista kehittyy sairau-
 5 den edistyessä kuitumaisia täpläaurioita.

b) Valtimon hauraskovetustautia estävän hoidon periaatteet
 rasva-aineenvaihdunnan häiriöissä

Syy-yhteyteen suuntautuva valtimon hauraskovetustaudin
 10 hoito tukeutuu ideaalisesti vähintään kolmeen pilariin: 1.
 patologisesti kohonneen lipidikehyksen laskemiseen plasmas-
 sa ruokavaliolla ja/tai lääkkeillä, 2. erityisesti voimak-
 kaasti aterogeenisen LDL:n tehokkaaseen antioksidanttisuo-
 jaamiseen hapettavan LDL-katabolismien vähentämiseksi val-
 15 timon haurastumassa ja 3. kolesteroliesterin muodostuksen
 estämiseen rasvaraitaisten varhaisvaurioiden vaahtosoluis-
 sa.

Eräät seerumin kolesterolin laskijat vaikuttavat siten,
 20 että ne supistavat vapaan kolesterolin maksakeräymää ja
 nostavat aterogeenisen LDL-kolesterolin katabolismia: io-
 ninvaihtimet häiritsevät esimerkiksi suolimaksakolesterolii-
 kiertoa, johtavat sappihappojen poistumiseen hepatosyyteis-
 sä ja stimuloivat LDL-kolesterolinottoa plasmaosastosta
 25 LDL:n ja maksan Apo B, E-reseptorien (LDL-reseptorit) ot-
 taessa lisääntyneesti kolesterolia maksaan. Kolesterolisyn-
 teesin estäjät, esim. lovastatiini, vaikuttavat samalla ta-
 valla. Ne vähentävät maksan kolesterolia ja edellyttävät
 samaten lisääntyntä LDL-kolesterolin ottoa plasmasta LDL-
 30 reseptorien lisääntyessä.

Myös kolesteroliresorption estäjät edellyttävät maksan ko-
 lesterolikeräymän laskemista siten, että ne vähentävät ko-
 lesterolin aiheuttamaa eksogeenistä ruokavaliorasitusta.
 35 Esimerkkejä tästä ovat niin sanotut asyyli CoA: kolesteroli-
 asyyli transferaasi (ACAT) estäjät, jotka sitovat entero-
 syytteihin kolesterolivirtauksen maitiaishiukkasten kautta.
 Maksassa tämä kolesteroliesterin muodostuksen estäjä korot-
 taa lisäksi vapaata kolesterolia ja estää epäsuorasti lop-

putuotteen estolla endogeenista maksan kolesterolibiosynteesia. Valtimon haurastuman vaahtosoluissa kolesteroliesterin muodostuksen esto korottaa vapaata kolesterolia suuritiheyksisten lipoproteiinien (HDL) "käänteiskolesterolisiirtotiessä" myötäsyntyisesti, siitä syntyy suora valtimon haurastumien synnyn vastainen lisävaikutus.

Antioksidantit ovat substansseja, jotka yleisesti ottaen saavat aikaan hapettavien tapahtumien merkittävän hidastumisen suojattavassa tuotteessa. Tehokas valtimon hauraskovettumisen vastaisesti vaikuttava antioksidantti on Probucol, joka vaikuttaa erilaisissa eläinlajeissa ja ihmisessä hypolipideemisesti antioksidanttivaikutuksen lisäksi. Se on steerisesti estetty alkyyllifenoli, joka akkumuloituu LDL:ään. Eläinkokeissa osoitettiin, että Probucol salpaa LDL:n erittäin voimakkaasti kohonneet hapettavat modifikaatiot valtimojen seinän hauraskovettumisvaurioissa ja estää massiivisesti valtimohaurastuman muodostumisen johtuen antioksidanttien hidastamasta LDL-kolesterolin katabolismista vaahtosoluissa.

c) Aminosubstituoidut fenolit, joissa on valtimon hauraskovettumista estävä vaikutus

Kaavan I ja I' mukaiset yhdisteet täyttävät kaikki kolme mainittua, ennen aikaisen valtimon hauraskovettumistaudin ja etenevän valtimonhauraskovettumistaudin tehokkaan lääkkeen edellytystä, koska ne vaikuttavat hypolipideemisesti (taulukko 1) ja koska ne kehittävät kolesteroliesterimuodostuksen eston kautta (taulukko 2) sekä antiokdanttiaktiivisuuden LDL:ssä perusteella (taulukko 3) ja solulipoksigenaaseihin verrattuna (taulukko 2) suoran valtimon hauraskovettumisen vastaisen aktiivisuuden valtimon haurastumassa.

d) Esimerkistä 5.28 olevan yhdisteen annoksesta riippuva vaikutus seerumi-kolesterolikehykseen rotissa, joilla on ruokavaliolla aiheutettu hyperkolesterolemia.

Menetelmä

220-250 g painavat SD-rotat saivat 4 päivän ajan normaalia ruokavaliota, joka rikastettiin 2 % kolesterolia/0,2 % sappihappoa. Eläimiä tunnusteltiin päivittäin 8:00-9:00 ja ne saivat mainitun yksinkertaisen annoksen nielusondin kautta 2 ml:ssa kasviöljyä. S-kolesterolin määrittäminen päivänä 5 (Fa. Boehringer Mannheimin testausvälinesarja).

Taulukko 1

10	Annostus (mg/ kg)	S-kolesteroli (mg %)	Verrokki %	Statistiiikka
	0	248 ± 39	100	-
	5	187 ± 23	75	p < 0,05
	15	120 ± 15	48	p < 0,05
15	50	114 ± 14	46	p < 0,02
	100	84 ± 8	33	p < 0,01

Keskiarvot ± SEM, n=6 eläintä/ryhmä, statistiikka: U-testi

20 e) Kaavan I ja I' mukaisten yhdisteiden in vitro -vaikutus
Kolesteroliesterin muodostumisen esto makrofageissa (Huber et al:n mukaisesti (1990) Free Rad. Res. Comms. 8, 167-173):

25 Ihmisen plasman LDL eristettiin jaksoittaisella ultrasentrifugoinnilla esivalikoiduissa tiheyksissä terveiden miespuolisten tupakoimattomien henkilöiden verestä ja inkuboituihin 37 °C:ssa 5 h F-10-väliaineessa + 1 µM Cu(II):ssa sen lipofiilisten antioksidanttien poistamiseksi. Kolesteroliesterin muodostuminen P 388 D.1 -makrofageissa säädetyn ihmisen plasman LDL:n vaikutuksen alaisena määritettiin ohutkerroskromatografisesti 18 h solujen (2 x 10⁶/ml) inkuboinnin jälkeen F-10 väliaineessa + 1 µM Cu(II) + 50 µg/ml LDL + 5 % FCS neutraalirasvan uuttamisen jälkeen.

35

Viitesubstanssi: Probucol, kolesterolin muodostuksen 10 µM esto 25-42 % (n=7).

Plasma-LDL:n stabilointi (Huber et al:n mukaisesti, (1990) Free Rad. Res. Comms. 8, 167-173):

- LDL (125 µg proteiinia/ml) hapetettiin 20 mM:ssa Tris-HCl
 5 pH 8, 150 mM NaCl, 10 µM CuCl₂ testiyhdisteen kanssa ja ilman sitä (liuotettuna etanoliin, etanolin lopullinen konsentraatio 0,5 %) 42 °C:ssa. Kulloinkin käytettiin 3 molekyyliä testisubstanssia LDL-partikkeliä kohti. Hapettumista seurattiin jatkuvasti fotometrisesti A 234:ssä mittaamalla
 10 dieenin muodostus. Niin kutsuttu "lag-faasi" määritettiin kulloiseksi aikaväliksi, joka ilmenee käyrän tangenttien leikkauspisteestä lipidiperoksidaation etenemisreaktion ja aika-akselin aikana.
- 15 Viitesubstanssi: Probucol, 3 molekyyliä/LDL-partikkeli pidentävät LDL:n lag-faasia 10 %.

- Soijapapulipoksigenaasin (15-lipoksigenaasi) esto LDL-substraatissa (Catcart et al:n mukaisesti (1991) J. Lipid.
 20 Res. 32, 63-70):

LDL (100 µg proteiinia/ml) inkuboitiin 20 mM:ssa Tris-HCl
 pH 8,3, 150 mM NaCl, testiyhdisteen kanssa ja ilman sitä (liuotettuna etanoliin, etanolin lopullinen konsentraatio 0,5 %) 37 °C:ssa 500 U/2 ml soijapapulipoksigenaasia (Sig-
 25 ma, München) kanssa. Hapettumista seurattiin jatkuvasti mittaamalla dieenit A 234:ssä. IC₅₀-arvona annetaan testiyhdisteen kulloinen konsentraatio, joka johtaa testiosuudessa olevan ajassa lineaarisen dieeninmuodostuksen puolittumiseen.

30

Viitesubstanssi: Probucol, IC₅₀-arvo = 20 µM.

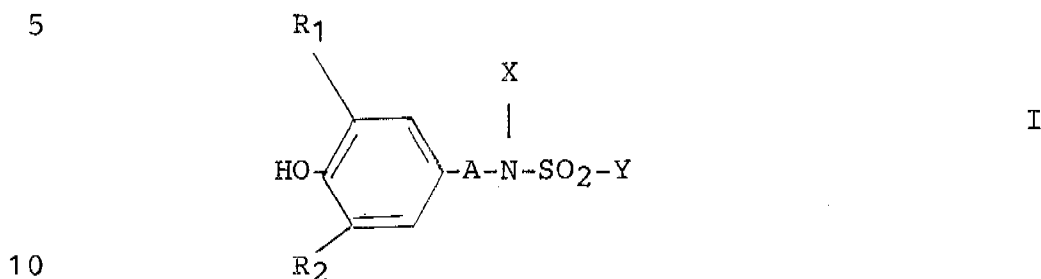
35

Taulukko 2:

Yhdiste esim.	Kolesteroliesteri- muodostuksen esto makrofageissa (P388D.1), %	Plasman LDL:n sta- bilointi: "laq-faa- sin" pi- dennys, %	15-lipoksige- naasiväli- teisen LDL- hapettumisen esto
5	IC ₅₀ (μM) 10 μM		IC ₅₀ (μM)
2	2,50	-78,7	44
3		-54,9	40
4b		-49,2	
10 5.10	7	-60,3	
5.17		-78,0	
5.19		-43,8	
5.28	1,20	-92,6	
5.31		-33,9	
15			

Patenttivaatimukset

1. Lääkkeet, jotka sisältävät vähintään yhtä yleisen kaavan I mukaista sulfonamidia,



jossa kaavassa

R₁ ja R₂, jotka voivat olla samanlaiset tai erilaiset, tarkoittavat vetyatomia tai suoraketjuista tai haaroittunutta alkyyli-

15 alkyyliähdettä, jossa on 1-4 hiiliatomia, A tarkoittaa suoraketjuista tai haaroittunutta alkyleeniketjua, jossa on 1-5 C-atomia,

X tarkoittaa vetyatomia tai C₁-C₄-alkyyliähdettä, ja

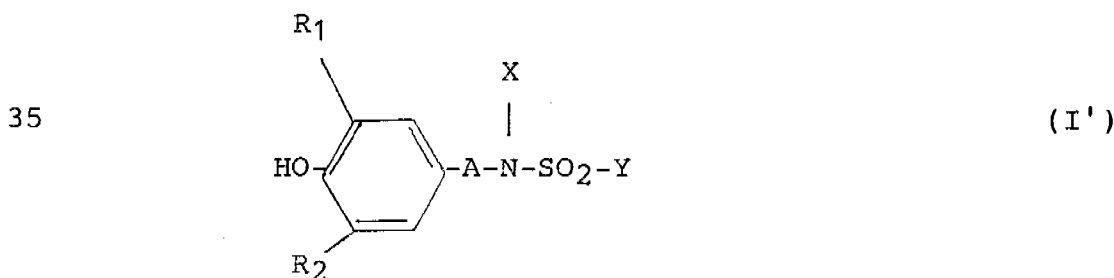
Y tarkoittaa suoraketjuista tai haaroittunutta alkyyliähdettä, jossa on 1-5 C-atomia, aralkyyli- tai aryyliähdettä, jolloin aryyliähde voi olla substituoitu renkaassa kaikissa mahdollisissa asemissa yksin-kolminkertaisesti halogeenilla, trifluorimetyylillä, C₁-C₄-alkyyllillä, aminolla, C₁-C₄-asyyliaminolla, di-(C₁-C₄)-alkyyliaminolla tai

25 nitrolla, määräyksellä, että A voi tarkoittaa myös valenssia, kun Y ei ole aryyliähde,

sekä niiden farmakologisesti hyväksyttäviä suoloja tavannaisten kanto- ja apuaineiden lisäksi.

30

2. Uudet kaavan I' mukaiset sulfonamidit



jossa kaavassa

R₁ ja R₂ tarkoittavat kulloinkin tert.butyyli-ryhmää,

A tarkoittaa suoraketjuista alkyleeniketjua, jossa on 1-5 C-atomia, tai ryhmää -CH₂-CH(CH₃)-

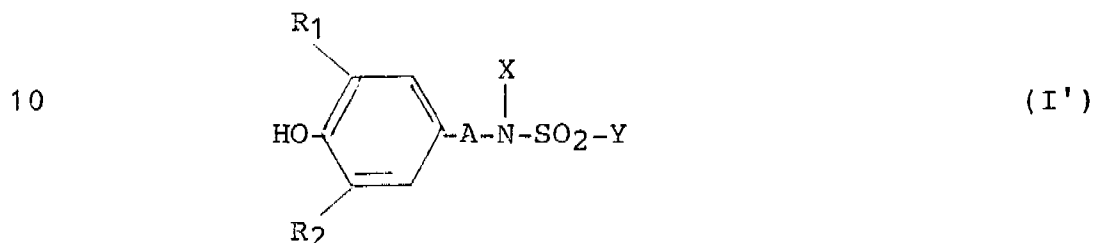
- 5 X tarkoittaa vetyatomia tai C₁-C₄-alkyyli- tai -ähdettä, ja
 Y tarkoittaa aralkyyli- tai aryyli- tai -ähdettä, jolloin aryyli-
 -ähdde voi olla substituoitu renkaassa kaikissa mahdollisissa
 asemissa yksin- tai kolminkertaisesti halogeenilla, trifluo-
 rimetyyllillä, C₁-C₄-alkyyllillä, aminolla, C₁-C₄-asyyliami-
 10 nolla, di-(C₁-C₄)-alkyyliaminolla tai nitrolla,
 sekä niiden farmakologisesti hyväksyttävät suolat.

3. Patenttivaatimuksen 2 mukaiset yhdisteet, t u n n e t u t siitä, että ne on valittu ryhmästä:

- 15 4-klooribentseenisulfo-(3,5-di-tert.butyyli-4-hydroksi)-
 fenetyyliamidi,
 4-klooribentseenisulfo-(3,5-di-tert.butyyli-4-hydroksi)-
 bentsyyliamidi,
 N-metyyli-4-klooribentseenisulfo-(3,5-di-tert.butyyli-4-
 20 hydroksi)-bentsyyliamidi,
 bentsyyli-4-sulfo-(3,5-di-tert.butyyli-4-hydroksi)-bentsyyli-
 amidi,
 2,4,6-tris-isopropyyli-bentseenisulfo-(3,5-di-tert.butyy-
 li-4-hydroksi)-bentsyyliamidi,
 25 2-[bentsyyli-4-sulfo-(3,5-di-tert.butyyli-4-hydroksi)]-fene-
 tyyliamidi,
 2-[2,4,6-tris-isopropyyli-bentseenisulfo-(3,5-di-tert.bu-
 tyyli-4-hydroksi)]-fenetyyliamidi,
 2-[3-trifluorimetyyli-bentseenisulfo-(3,5-di-tert.butyyli-
 30 4-hydroksi)]-fenetyyliamidi,
 3-[2,4,6-tris-isopropyyli-bentseenisulfo-(3,5-di-tert.bu-
 tyyli-4-hydroksi)]-fenetyyliamidi,
 4-fluoribentseenisulfo-(3,5-di-tert.butyyli-4-hydroksi)-
 bentsyyliamidi,
 35 2-[4-fluoribentseenisulfo-(3,5-di-tert.butyyli-4-hydroksi)-
 fenetyyliamidi,
 2-[bentsyyli-4-sulfo-(3,5-di-tert.butyyli-4-hydroksi)]-feny-
 lipropyyliamidi,

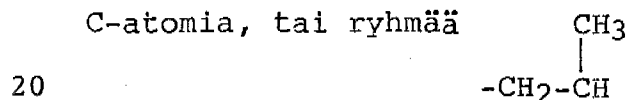
2-[(4-klooribentseeni)-sulfo-(3,5-di-tert.butyyli-4-hydrok-
si)]-fenyylipropyyliamidi.

4. Menetelmä kaavan I' mukaisten sulfonamidien sekä nii-
5 den farmakologisesti hyväksyttävien suolojen valmistamiseksi

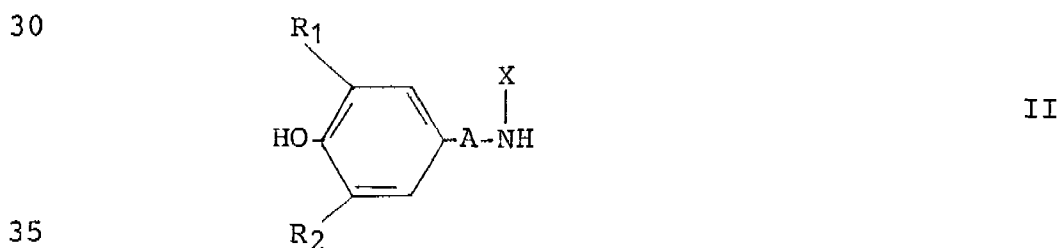


15 jossa kaavassa

R₁ ja R₂ tarkoittavat kulloinkin tert.butyyli-ryhmää,
A tarkoittaa suoraketjuista alkyleeniketjua, jossa on 1-5
C-atomia, tai ryhmää



X tarkoittaa vetyatomia tai C₁-C₄-alkyyli-ryhmää, ja
Y tarkoittaa aralkyyli- tai aryyli-ryhmää, jolloin aryyli-
ryhmä voi olla substituoitu renkaassa kaikissa mahdollisissa
asemissa yksin-kolminkertaisesti halogeenilla, trifluo-
rimetyylillä, C₁-C₄-alkyyllillä, aminolla, C₁-C₄-asyyliami-
nolla, di-(C₁-C₄)-alkyyliaminolla tai nitrolla,
t u n n e t t u siitä, että joko
a) kaavan II mukainen amiini



jossa R₁:n, R₂:n, A:n merkitys on annettu, muutetaan itses-
sään tunnetulla tavalla kaavan III mukaisella sulfoklori-
dilla



5

jossa Y:n merkitys on annettu, happoa sitovan reagenssin läsnäollessa, tai

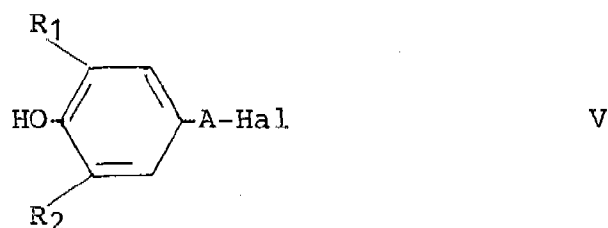
b) siinä tapauksessa, että A on alkyleeniketju, kaavan IV mukainen sulfonamidi

15



jossa X:n ja Y:n merkitykset ovat edellä annetut, muutetaan itsessään tunnetulla tavalla kaavan V mukaisella aralkyylihalogenidilla

20



25

jossa

R₁:n ja R₂:n merkitykset ovat annetut, A tarkoittaa alkyyliketjua ja Hal halogeeniatomia,

ja seuraavaksi siinä tapauksessa, että X tarkoittaa vetyä, saadut yhdisteet muutetaan tavanomaisella tavalla muiksi yhdisteiksi, joissa X on alkyyli, sekä haluttaessa saadut yhdisteet muutetaan farmakologisesti hyväksyttäviksi suoloiksi.

35 5. Patenttivaatimuksen 1, 2 tai 3 mukaisten kaavan I mukaisten yhdisteiden käyttö lääkkeiden valmistamiseen, joissa on valtimon haurauskovettumista estävä vaikutus.