



C (45) Patentti myönnetty
Patent maldelat 10 03 1988

(51) Kv.lk.5 - Int.cl.5

C 07C 323/20, 323/25, 323/52, 323/64,
C 07D 257/04

SUOMI-FINLAND

(FI)

Patentti- ja rekisterihallitus
Patent- och registerstyrelsen

(21) Patentihakemus - Patentansökning	870417
(22) Hakemispäivä - Ansökningsdag	30.01.87
(24) Alkuperäpäivä - Löpdag	30.01.87
(41) Tullut julkiseksi - Blivit offentlig	01.08.87
(44) Nähtäväsipanon ja kuul.julkaisun pvm. - Ansökan utlagd och utl.skriften publicerad	30.11.92
(32) (33) (31) Etuoikeus - Prioritet	
31.01.86 US 824984 P	15.01.87 US 001259 P

(71) Hakija - Sökande

1. G.D. Searle & Co., P.O. Box 5110, Chicago, Ill. 60680, USA, (US)

(72) Keksijä - Uppfinnare

1. Mueller, Richard August, 562 Stonegate Terrace, Glencoe, Ill. 60022, USA, (US)
2. Partis, Richard Allen, 2221 Noyes Street, Evanston, Ill. 60202, USA, (US)
3. Deason, James Ronald, 1635 Washington Avenue, Wilmette, Ill. 60091, USA, (US)

(74) Asiamies - Ombud: Oy Kolster Ab

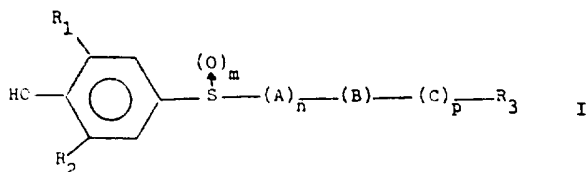
(54) Keksinnön nimitys - Uppfinningens benämning

Menetelmä 5-lipoksigenaasia inhiboivien fenolitioettereiden valmistamiseksi
Förfarande för framställning 5-lipoxygenas inhiherande fenoltioetrar

(56) Viitejulkaisut - Anförda publikationer

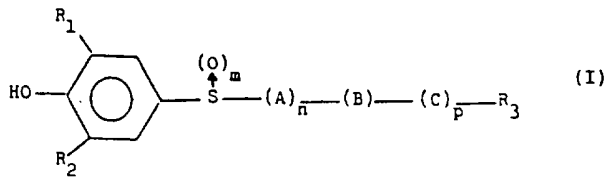
(57) Tiivistelmä - Sammandrag

Tämän keksinnön kohteena on uusia substituoituja fenolitioettereitä, joilla on kaava:



Jossa R_1 ja R_2 ovat joko samoja tai erilaisia ja ovat riippumattomasti tert-alkyyli tai fenyylit; A on metyleeni tai substituoitu metyleeni alkyyylillä, dialkyyylillä tai hydroksilla, sillä ehdolla, että kun A sisältää hydroksimetyleenin, hydroksimetyleeniryhmä ei ole heteroatomin viereinen; B on rikki, sulfoksidi, sulfoni, happi, -NH- tai typpi, joka on substituoitu alkyyylillä, fenyylillä, bentsyyylillä, substituoidulla fenyylillä tai substituoidulla bentsyyylillä; C on metyleeni tai alkyyylillä substituoitu metyleeni; R_3 on CO_2H , CO_2 -alkyyli tai tetrasoliryhmä; m on 0 tai 1, n on 2, 3 tai 4 ja p on 1, 2 tai 3; ja niiden farmaseuttisesti hyväksyttävistä suoloista. Yhdisteet ovat spesifisiä 5-lipoksigenaasin inhibiittoreita ja ovat täten hyödyllisiä hoidettaessa paikallisia ja systeemisiä tulehduksia, allergiaa ja liikaherkkyysreaktioita ja muita sairauksia, joissa 5-lipoksigenaasi-aineenvaihdunnassa muodostuneet aineet ovat osallisina.

Denna uppfinning avser nya substituerade fenoltioetrar med formeln



vari R_1 och R_2 är lika eller olika och oberoende är av varandra tert-alkyl eller fenyl; A är metylen eller metylen substituerad med en alkyl, dialkyl eller hydroxi, förutsatt, att när A innehåller hydroximetylen, är hydroximetylengruppen inte bredvid en heteroatom; B är svavel, sulfoxid, sulfon, syre, -NH- eller kväve, substituerad med en alkyl, fenyl, bensyl, substituerad fenyl eller substituerad bensyl; C är metylen eller metylen substituerad med en alkyl; R_3 är CO_2H , en CO_2 -alkyl eller en tetrazolgrupp; m är 0 eller 1, n är 2, 3 eller 4 och p är 1, 2 eller 3; samt deras farmaceutiskt godtagbara salter. Föreningarna är specifika inhibitorer av 5-lipoxigenas och är således användbara vid behandling av lokala och systemiska inflammationer, allergi och överkänslighetsreaktioner samt andra sjukdomar, i vilka ämnen som bildats vid 5-lipoxigenas ämnesomsättningen deltar.

Menetelmä 5-lipoksigenaasia inhiboivien fenolitioettereiden valmistamiseksi

Tämän keksinnön kohteena on substituoituja fenolitioettereit⁵ ja erityisesti uusia kaavan I mukaisia yhdisteit⁵, jotka ovat spesifisiä 5-lipoksygenaasi-inhibiitoreita ja ovat hyödyllisiä esimerkiksi tulehdusta vastustavina ja allergiaa vastustavina aineina.

On hyvin tunnettua hapettaa maapähkinähappo, olennainen tyydyttämätön rasvahappo, entsyymaattisesti erilaisiksi tuotteiksi käsittäen prostaglandiinit, tromboksaanit, 5-, 11-, 12- ja 15-hydroksi-eikosatetraenoinihapot (HETE't, DIHETE't) ja hydroperoksieikosatetraenoinihapot (HPETE't) ja leukotriinit, joilla kaikilla on voimakkaita fysiologisia vaikutuksia. Leukotriinit, joita muodostuu 15 5-lipoksygenaasitien kautta, ovat tärkeimpiä myötävaikuttajia astman oireiden aiheuttajina ja välittömien lii-herkkyyksireaktioiden, tulehduksen ja muiden allergisten reaktioiden välittäjiä.

Leukotriinejä on havaittu tulehdusnesteissä ja ne ovat läsnä soluihinleviämisprosessissa tulehduksen aikana. Termiä "leukotriinit" käytetään yleisenä terminä kuvaamaan aineluokkia, kuten hitaasti reagoivaa ainetta (SRS), joka on tärkeä välittäjä astmassa ja muissa yliherkkyyksireaktioissa. Immunologisesti kehitetyllä SRS'llä viitataan yleensä hitaasti reagoivaan anafylaksis (SRS-A) aineeseen. SRS-A käsittää leukotriinit (LT), jotka tunnetaan A₄:nä, B₄:nä, C₄:nä, D₄:nä ja E₄:nä. LTC₄ on vähintään sata kertaa voimakkaampi kuin histamiini pitkäaikaisten keuhkoputken kuristusvaikutusten aiheuttajana. Leukotriinit lisäävät myös verisuonten läpäisevyyttä ja aiheuttavat sydämen tehon vähentymistä ja kammion supistusten heikentymistä. LTB₄ voi olla tärkeä tulehduksen välittäjä esimerkiksi suolitulehdustaudissa.

Kemotaksia on reaktio, jossa solujen kulkusuunta määräytyy niiden ympäristössä olevista aineista. Se on yksi tärkeimmistä ilmiöistä leukosyyttien tuomisessa verestä tulehtuneeseen kohtaan, riippumatta siitä, onko
5 tulehdus aiheutettu tulehdusaineella, altistumalla allergialle tai muulla tulehdusta aiheuttavalla ärsykkeellä. LTB_4 ei ole ainoastaan kemotaktinen neutrofiileille ja monosyyteille, vaan on myös hyvin aktiivinen eosinofiilin siirtymistä kiihottavana. LTB_4 stimuloi myös kalsiumvir-
10 tausta ja liuskatumaisten leukosyyttien yhteenliittymistä ja LTB_4 voi täten esittää suurta osaa sekä akuutin että kroonisen tulehduksen välittäjänä.

Reumatoidispondyliitti määritetään akuutiksi neutrofiiliseksi äkilliseksi niveltulehdukseksi, johon yhdistyy
15 kohonneet LTB_4 -tasot. LTB_4 on myös läsnä kihtiefuusioissa; ja altistuksen uraattikiteille tiedetään kiihottavan LTB_4 -tuotantoa neutrofiileillä. Vastaavasti tämän keksinnön 5-lipoksygenaasiestimet tulisi vähentää proteaasista ja hapettavaa kuoritusta, joiden on uskottu olevan vas-
20 tuussa niveltuhosta niveltulehdussairauksissa, ehkäisemällä neutrofiilivetovoimaa ja tulehtuneiden nivelten aktiivointia.

Aspiriini ja muut ei-stereoidiset tulehdusta vastustavat aineet (NSAID't), kuten indometasiini, ibuprofeeni,
25 ni, fenoprofeeni ja vastaavat ehkäisevät prostaglandiinien synteesiä syklo-oksigenaasitien kautta maapähkinähappo-aineenvaihdunnassa. Nämä prostaglandiinisynteesin estimet osoittavat yleensä tulehdusta vastustavaa, kuumetta vastustavaa ja kivuntunnottomuusaktiivisuutta ja ovat laajalti
30 käytössä niveltulehdusten hoidossa. Ei-stereoidiset tulehdusta vastustavat aineet voivat johtaa ylimääräisten tulehdusta aiheuttavien maapähkinähappo-johdannaisien muodostumiseen, joita valmistuu 5-lipoksygenaasitien kautta, jotka esittävät suurta osaa välittömässä yliherkkyysoireis-
35 sa ja joilla on myös voimakkaita tulehdusta vastustavia

vaikutuksia. NSAID'ien antaminen yksinään voi aiheuttaa allergisia reaktioita, jotka käsittävät keuhkoputken kuumetusta, väristystä, pahoinvointia ja oksentelua; ja anafylaksiaa. Tästä johtuen, aspiriini ja muut ei-steroidiset tulehdusta vastustavat aineet (NSAID't) ovat yleensä kiellettyjä potilailta, jotka kärsivät astmasta tai joilla on hiljattain havaittu allergista herkkyyttä aspiriinille tai muille NSAID'ille. Tämän keksinnön 5-lipoksygenaasi-estimien yhteisantomuoto syklo-oksigenaasi-estimien kanssa voi lieventää viimeksi mainittuja ei-toivottuja sivuvaikutuksia ja mahdollistaa kasvavaa hyötyä tällaisten syklo-oksigenaasiestimien käytölle.

Ennen maapähkinähapon 5-lipoksygenaasitien aineenvaihdon merkityksen tuntemista allergisissa reaktioissa ja tulehduksissa tehokkaan terapeuttisen aineen etsiminen perustui pääasiassa niihin aineisiin, jotka hoitivat allergisuuden ja tulehduksen oireita. Sen jälkeen on ollut yrityksiä valmistaa uusia lääkkeitä, jotka selektiivisesti estävät näiden tilojen välittäjien muodostumista, ja tämä keksintö käsittää uusia kemiallisia entiteettejä, jotka ovat 5-lipoksygenaasitien estimiä ja hyödyllisiä astman, reumaattisen nivel-tulehduksen, psoriasiksen ja muiden allergisuus-, yliherkkyys- ja tulehdustilojen hoidossa.

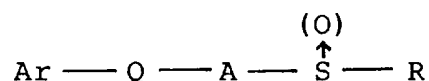
Katso Bengt Samuelsen, "Leukotrienes: Mediators of Immediate Hypersensitivity Reactions and Inflammation", Science, Vol. 220, s. 568-575 (toukokuu 1983); Michael K. Bach, "Inhibitors of Leukotriene Synthesis and Action", The Leukotrienes, Chemistry and Biology, sivut 163-194 (Academic Press, Inc., 1984); C. W. Lee et al., "Human Biology and Immunoreactivity of Leukotrienes", Advances in Inflammation Research, Volume 6, sivut 219-225 (Raven Press, New York 1984); Pääkirjoitus, "Leukotrienes and other Lipxygenase Products in the Pathogenesis and Therapy of Psoriasis and Dermatoses", Arch. Dermatol,

- Vol. 119, sivut 541-547 (heinäkuu, 1983); Robert A. Lewis et al., "A Review of Recent Contributions on Biologically active Products of Arachidonate Conversion", Int. J. Immunopharmac., Vol. 4, No. 2, sivut 85-90 (1982);
- 5 Michael K. Bach, Biochemical Pharmacology, Vol. 23, No. 4, sivut 515-521 (1984); ja E. L. Becker, Chemotactic Factors of Inflammation, sivut 223-225 (Elsevier Science Publishers V. B. Amsterdam, 1983); P. Sharon ja W. F. Stenson, Gastroenterology, Vol. 84, 454 (1984); ja Musch,
- 10 M. W. et al., Science, Vol. 217, 1255 (1982).

Tämä keksintö käsittää yhdisteitä, jotka estävät 5-lipoksygenaasi-aineenvaihduntatien ja täten estävät leukotriinien muodostumista, jotka aiheuttavat allergisuutta ja tulehdusta ja nämä estimet ovat terapeuttisia

15 aineita, jotka ovat hyödyllisiä allergisuus- ja yliherkkyysreaktioissa ja tulehduksen hoidossa, yksinään tai käytettäessä yhdessä muiden lipoksygenaasiestimien tai syklo-oksigenaasiestimien, kuten ei-stereoidisten, tulehdusta vastustavien aineiden kanssa.

20 Erilaisia tioetteriyhdisteitä on kuvattu äskettäin. Esimerkiksi, EP-patenttijulkaisu nro 0 131 221 kuvaa yhdisteitä, joilla on kaava



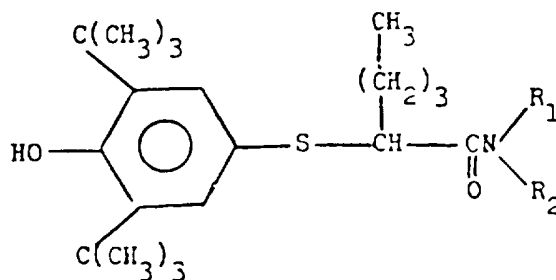
25 jossa Ar on fenyyli tai fenyyli, joka on substituoitu yhdellä tai kolmella eri substituentilla, esimerkiksi alkyyliillä, alkoksilla, hydroksilla jne.; Q on happi, rikki tai NH-ryhmä; A on suora tai haarautunut ketju, valinnaisesti substituoitu alkyleeni ja R on vety tai suora tai haarautunut alkyyli, joka on valinnaisesti substituoitu alkoksilla, hydroksyyliillä, karboksyyliillä tai alkoksikarbonyyliillä jne.; ja n on 0, 1 tai 2. Esitetyillä yhdisteillä on havaittu olevan tulehdusta vastustavia ja

30 allergisuutta vastustavia ominaisuuksia, jotka estävät

35

määrittämättömiä anafylaktisia ja anafylaktoidisia reaktioita, vaikka mitään koetuloksia ei olekaan esitetty. Edullisina yhdisteinä pidetään niitä, joissa Q on happi ja n on 0 eikä mainita mitään etua lukuisten erilaisten mahdollisuuksien joukosta R:lle tai substituoidulle fenyylille Ar:nä. Vastakohtana esitetylle keksinnölle edeltävässä julkaisussa tämän keksinnön yhdisteillä on kaikilla rikkiatomi asemassa, joka vastaa Q:ta, kuten myös di(tertiaari)-alkyyli tai difenyyliryhmiä substituenteina fenoliosassa vastaten substituotua Ar-ryhmää edellä olevassa julkaisussa, joka, kuten siinä kuvattiin, voi tai ei voi sisältää fenolin. Sitä paitsi on havaittu, että tämän keksinnön yhdisteillä on havaittu olevan spesifisyyttä 5-lipoksygenaasin estimenä, mikä on tärkeä tunnusomainen ominaisuus, mikä ei ollut ominaista edellä mainitun julkaisun yhdisteille. Alaan perehtyneet pitävät arvossa, että tämän keksinnön kaavan I mukaiset yhdisteet, käsittäen niiden yllättävän spesifiset 5-lipoksygenaasi-estinominaisuudet, ovat, täten, ei-spesifisesti kuvattuja edellä mainitussa EPA-julkaisussa nro 0 131 221.

US-patentit nro:t 4 029 812, 4 076 841 ja 4 078 084 esittävät yhdisteitä, joilla on kaava



käsittäen 2-(3,5-di-tert-butyyli-4-hydroksi-fenyylitio-karboksiamideja. Yhdisteiden on osoitettu olevan hyödyllisiä scerumin kolesteroli- ja triglyseriditasojen alentamisessa.

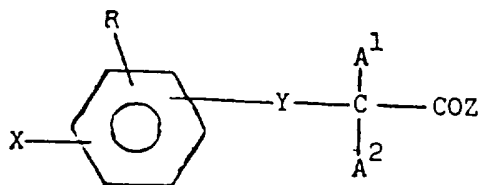
Sarja tioeettereitä, jotka ovat hyödyllisiä esimerkiksi polyfunktionaalisia hapetuksen estoaineita polymeereille, ja biologisesti aktiivisia aineita, jotka on saatu tiolien nukleofiilisellä additiolla, käsittäen

5 3,5-di-tert-butyyli-4-hydroksitiofenolin ja rikkivedyt ja akrylaattijohdannaiset, on kuvattu. Katso Medvedev et al., Khimiya; Khimicheskaya Tekhnologiya, Volume 20, (1977), sivut 568-574. Aikaansaaduilla yhdisteillä edellä mainitusta menettelystä on yleiset kaavat $RS(CH_2)_nX$ ja

10 $S(CH_2CH_2X)_2$, joissa R on 3,5-di-tert-butyyli-4-hydroksifenyylä ja X on esimerkiksi $-C\equiv N$, NH_2 , $CH(OH)CH_2Cl$, OH, COCl ja erilaisia karboksi-, karboksylaatti- ja amidifunktioita. Tämän keksinnön mukaisia yhdisteitä tai

15 5-lipoksygenaasi-aktiivisuutta rakenteellisesti vastaville yhdisteille ei ole esitetty.

US-patentti nro 4 153 803 esittää kolesterolia alentavia fenoksialkanoiinihappoestereitä, joilla on kaava



jossa, kun Y on rikki, X on vety, bentsyyli, bentsyylioksi tai bentsyyllitio tai niiden substituoituja johdannaisia;

25 R on vety, halogeeni, hydroksi, alkyylä tai alkoksi, A^1 ja A^2 ovat vety tai alkyylä ja Z on amiini tai atsasyklohydrokarbonyylioksi.

Täten tämän keksinnön tärkein päämäärä on aikaansaada uusia substituoituja fenolitioeettereitä.

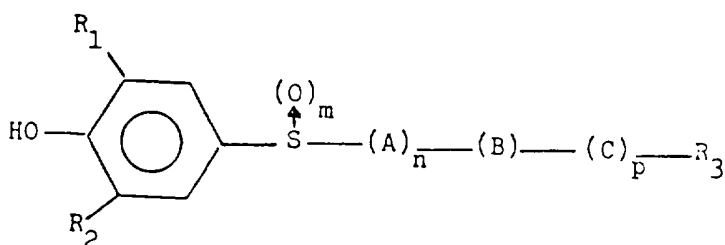
30

Edelleen tämän keksinnön kohteena on aikaansaada menetelmiä allergisuutta vastustavien ja tulehdusta vastustavien vaikutusten edistämiseksi sitä tarvitsevissä nisäkkäissä antamalla ennalta valittuja annoksia tämän keksinnön yhdisteitä tai niiden farmaseuttisesti hyväksyttäviä suoloja tarkoituksenmukaisina ei-myrkyllisinä farmaseuttisina annosmuotoina tai yhdistelminä.

35

Toisena tämän keksinnön kohteena on aikaansaada annosyksikkömuotoja, jotka soveltuvat suun kautta ja/tai ruoansulatuskanavan ulkopuoliseen antamiseen ja ovat hyödyllisiä allergia-, tulehdus- ja yliherkkyysoireiden ja vastaavien sairauksien ja tilojen, joissa on osallisena fysiologisesti aktiivisia aineita, jotka ovat muodostuneet 5-lipoksygenaasiaineenvaihduntatiellä, hoidossa, käsittelyssä ja lieventämisessä.

Näitä ja muita vastaavia kohteita, hyötyjä ja piirteitä aikaansaadaan tämän keksinnön yhdisteiden, joilla on kaava



ja niiden farmaseuttisesti hyväksyttävien suolojen mukaisilla tuotteilla, yhdistelmillä ja menetelmillä, jossa kaavassa R_1 ja R_2 ovat samoja tai erilaisia ja riippumattomasti ovat tert-alkyyli tai fenyyli; A on metyleeni tai metyleeni, joka on substituoitu alkyyllillä, dialkyyllillä tai hydroksyyllillä, edellyttäen, että kun A sisältää hydroksimetyleenin, hydroksimetyleeniryhmä ei ole heteroatomin viereinen; B on rikki, sulfoksidi, sulfoni, happi, -NH- tai typpi, joka on substituoitu alkyyllillä, fenyyllillä tai bentsyyllillä; C on metyleeni tai metyleeni, joka on substituoitu alkyyllillä; R_3 on CO_2H , CO_2 -alkyyli tai tetrasoliryhmä; m on 0 tai 1, n on 2, 3 tai 4 ja p on 1, 2 tai 3.

Tässä käytettynä termi "tert-alkyyli", joka viittaa R_1 :een ja R_2 :een, viittaa haarautuneeseen ketjualkyyliosaan, jossa on 4-10 hiiliatomiä, joilla on tertiäärinen hiiliatomi kiinnittyneenä fenyyliin, joka

on substituoitu R_1 :llä ja R_2 :lla. Esimerkkejä tällaisista ryhmistä ovat tert-butyyli, ts. 1,1-dimetyylietyyli, 1-1-dimetyylipropyli, 1-metyyli-1-(etyyli)pentyyli, 1,1-dietyylipropyli, 1-etyyli-1-(propyyli)butyyli ja vastaavat.

Termi "alkyyli" määrittää suoran tai haarautuneen yksivalenssisten hiilivetyradikaalien ketjun, joilla on n. 1-6 hiiliatomia, käsittäen esimerkiksi metyylin, etyylin, propyylin, pentyylin, 1-metyylibutyylin, isopentyylin, neopentyylin jne.

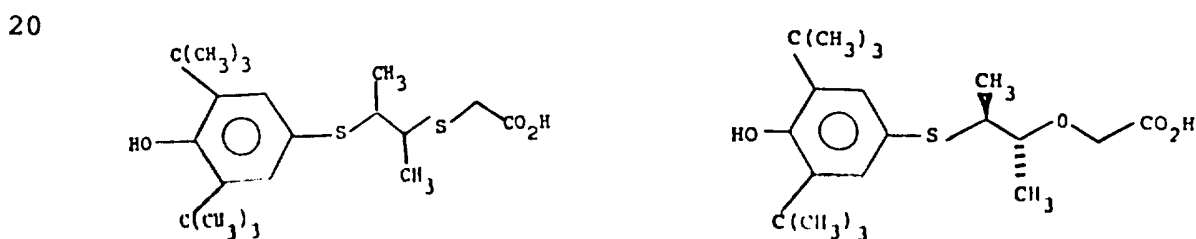
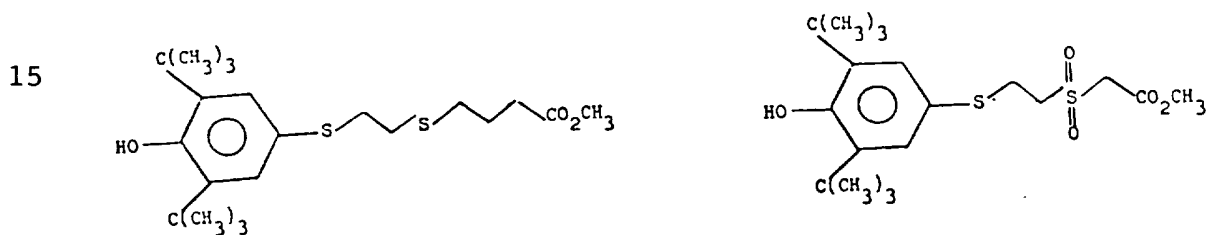
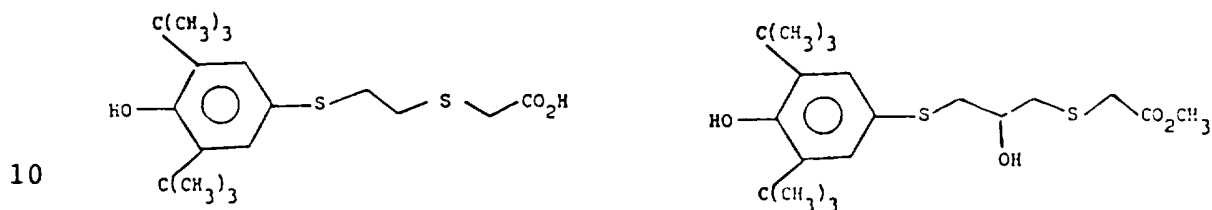
Edellä esitetyt N-substituoidut fenyyli- tai N-substituoidut bentsyyliosuudet on kuvattu US-patentissa nro 4 551 279, esityksessä, joka on sisällytetty tähän viittein. Tällaisia osuuksia ovat esimerkiksi N-fenyyli-glysiinietyyliesteri, N-(4-kloorifenyyli)glysiinietyyliesteri, N-(4-hydroksifenyyli)glysiini jne. Menetelmiä näiden valmistamiseksi on myös kuvattu yksityiskohtaisesti edellä mainitussa patentissa. Näitä typpi-substituoituja yhdisteitä käytetään hyväksi lähtöaineina tämän keksinnön kaavan I mukaisten yhdisteiden valmistuksessa seuraavassa esitettyjen synteesimenetelmien mukaisesti.

Alaan perehtyneille on ilmeistä, että kun A tai C kaavassa I on substituoitunut metyleeni, asymmetrinen keskus on olemassa, ja vastaavasti saadaan d ja l enantio-meerejä tai diastereomeerejä ja seoksia. Tämä keksintö käsittää tällaisia seoksia kuten myös erillisiä isomeerejä.

Tämän keksinnön edustavia edullisia yhdisteitä ovat ne, joissa R_1 ja R_2 ovat sekä tert-alkyyli että fenyyli; A on $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ tai $-\text{CH}_2-\underset{\text{OH}}{\text{CH}}-\text{CH}_2-$; B on rikki;

C on $-\text{CH}_2-$ tai $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$; R_3 on CO_2H (tai CO_2^{-+} kationi) ja m on 0.

Erityisen edullisia käytettäviksi tämän keksinnön terapeuttisissa menetelmissä ovat yhdisteet, joilla on
5 kaavat:



30

Ilmaisu "farmaseuttisesti hyväksyttävät suolat" on tarkoitettu käsittämään ne suolat, joita pystytään muodostamaan tämän keksinnön yhdisteiden kanssa, kuten esimerkiksi kun R_3 on karboksyyli tai tetrasoli, muuttamatta huomattavasti niiden kemiallista rakennetta tai farmakologisia ominaisuuksia. Tällaisia suoloja ovat epäorgaaniset

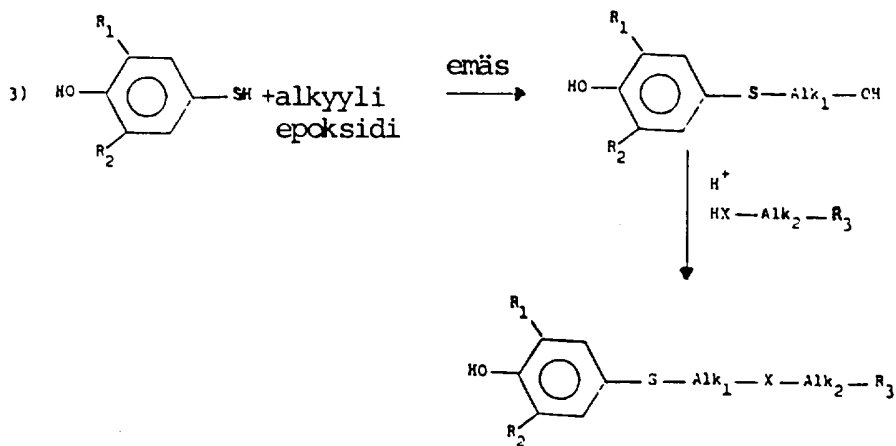
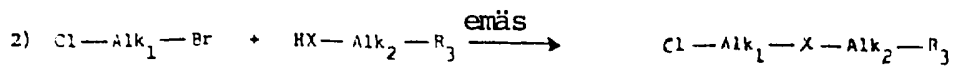
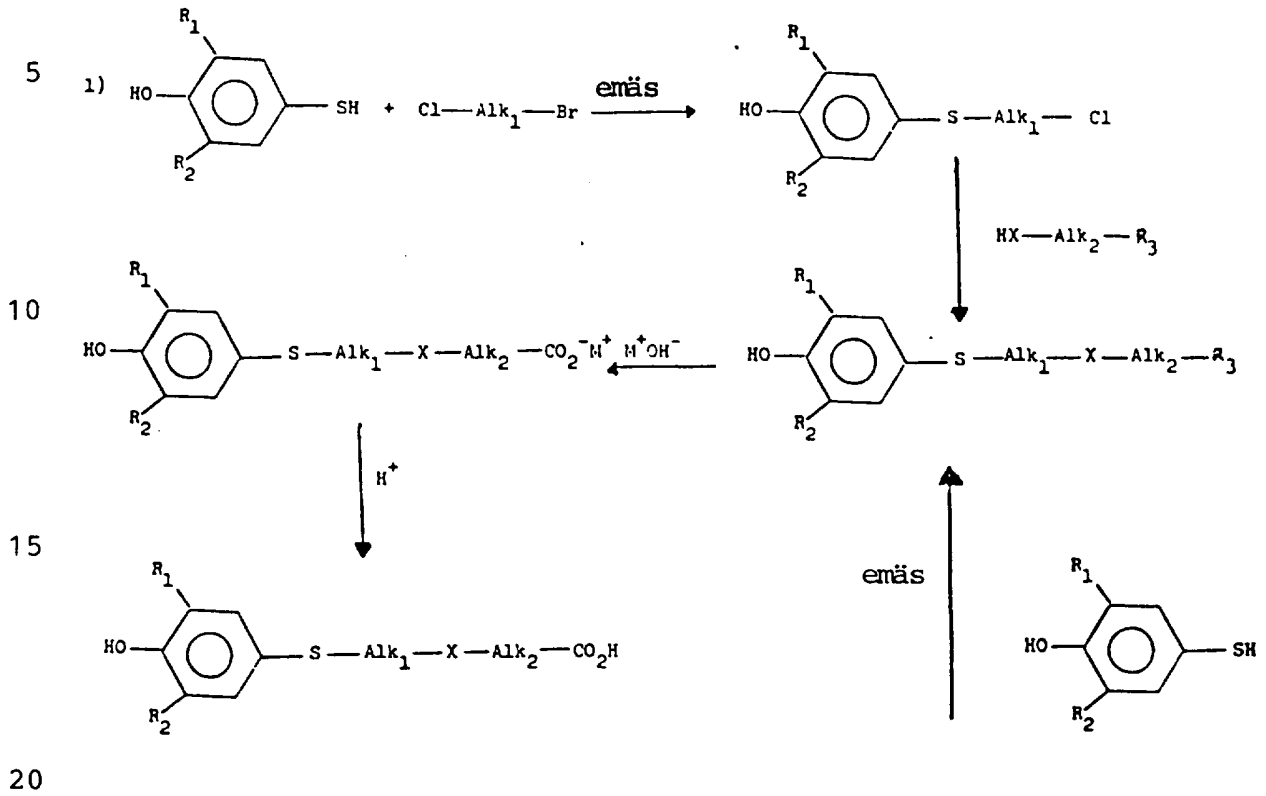
ja orgaaniset kationit tai happoadditiosuolat, kuten natrium, kalium, kalsium, ammonium, alkyyliammonium, trietanoliamiini, lyysiini, hydrokloridi, hydrobromidi, jne., jotka ovat alaan perehtyneiden hyvin tuntemia. Edellä
5 mainittuja suoloja valmistetaan tavalliseen tapaan neutraloimalla kaavan I mukaiset yhdisteet halutulla emäksellä tai hapolla.

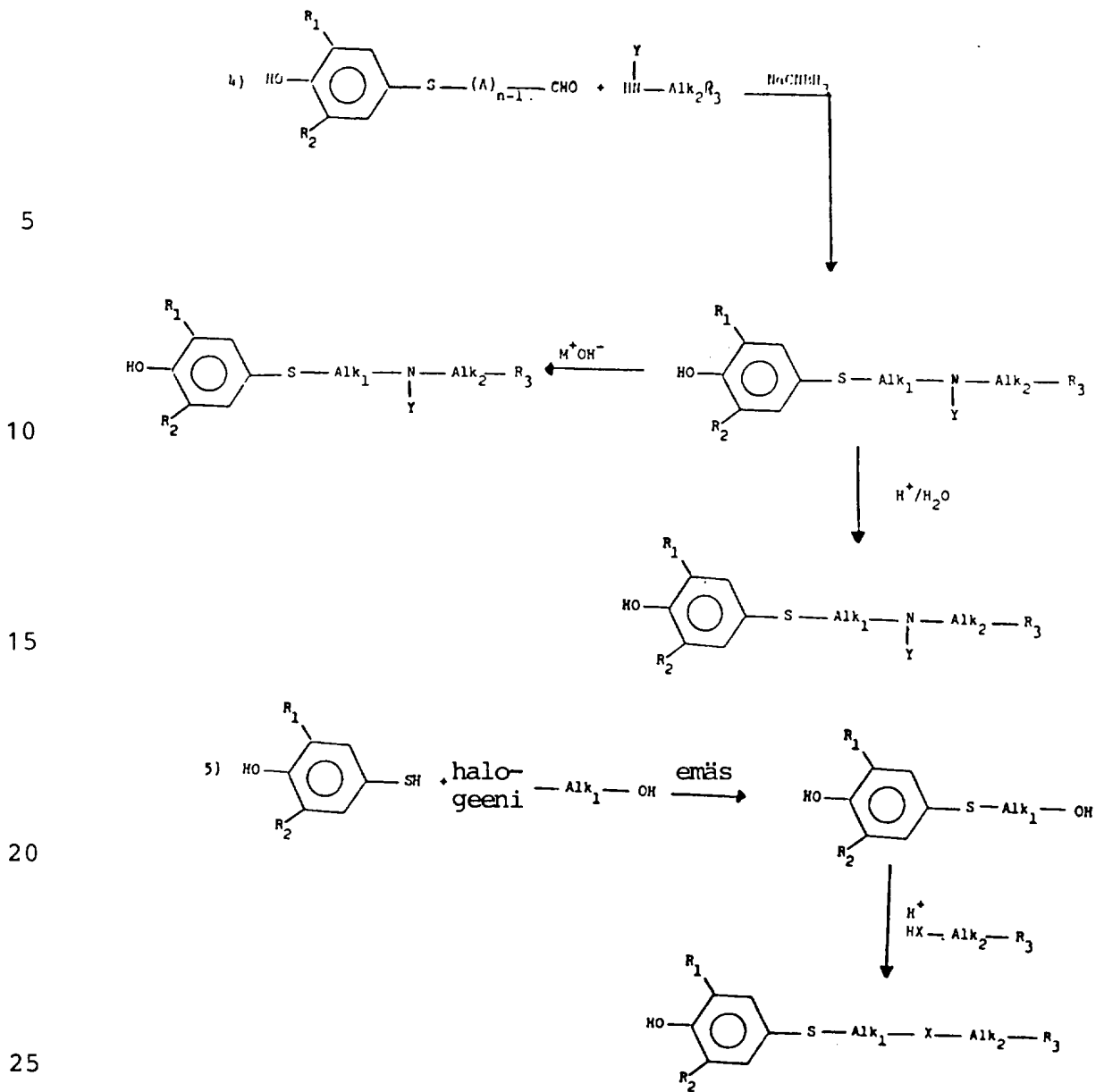
Tämän keksinnön yhdisteitä voidaan antaa suun kautta annettavina annosmuotoina kuten tabletteina, kapsuleina, pillereinä, jauheina, rakeina, eliksiireinä, tai
10 siirappeina kuten myös sisäänhengitettävinä aerosoleina. Yhtälailla antaminen voidaan suorittaa laskimonsisäisesti, ihonalaisesti tai lihaksensisäisesti käyttäen annosmuotoja, jotka ovat farmaseuttiseen alaan perehtyneiden tuntemia. Yleensä edullinen antomuoto tapahtuu suun kautta.
15 Hoidossa käytetään tehokas, mutta ei-myrkyllinen määrä yhdistettä. Annoshoito-ohje kyseessä olevien yhdisteiden käyttöä varten valitaan riippuen eri tekijöistä, kuten potilaan rakenteesta, iästä, painosta, sukupuolesta ja
20 potilaan lääketieteellisestä tilasta; hoidettavan tilan vakavuudesta; ja käytetystä antomuodosta. Alaan perehtynyt lääkäri voi helposti määrittää ja määrätä tarvittavan määrän lääkettä tilan kehittymisen ennalta ehkäisemiseksi, hoitamiseksi tai pysäyttämiseksi. Tämän keksinnön yhdisteiden annokset vaihtelevat yleensä väliltä n. 0,1 mg/kg/päivä - n. 100 mg/kg/päivä ja edullisesti väliltä n.
25 0,5 mg/kg/päivä - n. 50 mg/kg/päivä annettaessa potilaille, jotka kärsivät allergisuus- tai yliherkkyysoireista tai tulehduksista. Yhdisteitä voidaan antaa myös ihon läpi tai paikallisesti lisääntyvien ihotautien kuten
30 psoriasisksen hoidossa. Päivittäinen annos voidaan antaa kerta-annoksena tai jaettuna yhtä suuriin annoksiin kolme tai neljä kertaa päivässä.

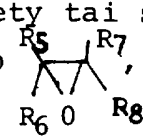
Tämän keksinnön farmaseuttisissa yhdistelmissä ja menetelmissä ainakin yhtä tämän keksinnön aktiivista yhdistettä tai sen farmaseuttisesti hyväksyttävää suolaa annetaan tavallisesti seoksena sopivien farmaseuttisten laimentimien, täyteaineiden tai kantimien (tässä viitaten 5 kollektiivisesti "kannin" aineina) kanssa, jotka on tarkoituksenmukaisesti valittu suhteessa aiottuun antomuotoon, ts. suun kautta annettaviin tabletteihin, kapseluihin, eliksiireihin, siirappeihin ja vastaaviin ja käsit- 10 täen tavallisen farmaseuttisen käytännön. Esimerkiksi suun kautta tapahtuvaa antomuotoa varten tablettien ja kapselien muodossa, aktiivinen lääkekomponentti voidaan yhdistää minkä tahansa oraalisen ei-myrkyllisen farmaseuttisesti hyväksyttävän inertin kantimen, kuten laktoosin, 15 tärkkelyksen, sakkaroosin, selluloosan, magnesiumstearaatin, dikalsiumfosfaatin, kalsiumsulfaatin, mannitolin ja vastaavien kanssa; suun kautta tapahtuvaa antomuotoa varten nesteenä, aktiivinen lääkekomponentti voidaan yhdistää minkä tahansa oraalisen, ei-myrkyllisen farmaseuttisesti hyväksyttävän inertin kantimen, kuten etanolin ja 20 vastaavien kanssa. Sitä paitsi, sopivia side-, voitelu-, hajotusaineita ja väriaineita voidaan haluttaessa yhdistää seokseen. Sopivia sideaineita ovat tärkkelys, gelatiini, luonnon sokeri, maissisiirapit, luonnon ja synteettiset 25 kumit, kuten arabikumi, natriumalginaatti, karboksimeetyliselluloosa, polyetyleeniglykoli ja vahat. Voiteluaineita käytettäviksi näissä annosmuodoissa ovat boorihappo, natriumbentsoaatti, natriumasettaatti, natriumkloridi ja vastaavat. Hajottimia ovat rajoituksetta tärkkelykset, 30 metyyliiselluloosa, agar, bentoniitti, guarkumi ja vastaavat.

Tämän keksinnön yhdisteitä on helppo valmistaa helposti saatavilla olevista lähtöaineista jollakin seuraavista vaihtoehtoisista menetelmistä tavalliseen tapaan. 35 Seuraavat reaktiokaavat kuvaavat käytettyjä menetelmiä

kaavan I mukaisten yhdisteiden valmistamiseksi, käsittäen lähtöaineet, välituotteet ja reaktio-olosuhteet.





Edellisissä kaavoissa R_1 ja R_2 on määritetty kuten edellä. R_3 on CO_2H tai CO_2 -alkyyli. Alk_1 on suora tai haarautunut alkyyli tai hydroksialkyyli. Alk_2 on suora tai haarautunut alkyyli. M^+ on Li^+ , Na^+ , K^+ , $+\text{N}(\text{R}_4)_4$, jossa R_4 on vety tai suora tai haarautunut alkyyli. Alkyyliepoksidi on , jossa R_5 - R_8 on vety, suora tai haarautunut alkyyli. X on B kuten edellä on määritetty. Y on vety, alkyyli, fenyyli, bentsyyli, substituoitu fenyyli tai substituoitu bentsyyli.

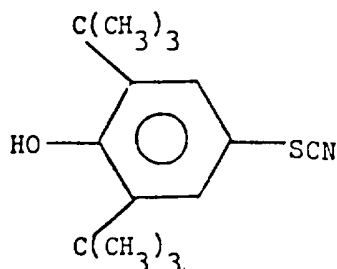
30

35

Seuraavat ei-rajoittavat esimerkit kuvaavat yksi-
tyiskohtaisemmin tämän keksinnön yhdisteiden valmistusta.
Alaan perehtyneet ymmärtävät helposti ja ottavat huomioon,
että voidaan käyttää olosuhteiden ja menetelmien tunnettu-
5 ja muunteluja seuraavissa valmistusmenetelmissä. Kaikki
lämpötilat ovat celsiusasteissa, jollei muuta ilmoiteta.
Sulamispisteet määritettiin Thomas-Hoover sulamispiste
-laitteistolla ja ovat korjaamattomia.

Esimerkki 1

10 3,5-bis(1,1-dimetyylietyyli)-4-hydroksifenyylitiosyanaatti



5 l:n kolmikaulaiseen pyörökolviin, joka oli varus-
20 tettu koneellisella sekoittajalla, kaasuntuloputkella,
lämpömittarilla ja kaasunulostulolla, lisättiin 2,6-di-
tert-butyyllifenolia (474 g, 2,30 moolia), ammoniumtio-
syanaattia (76,12 g, 4,83 moolia) ja metanolia (1200 ml).
Reaktioseosta sekoitettiin ja jäähdytettiin 0°C:een jää/
25 suolahauteessa. Pitäen lämpötila 0-10°C:ssa kloorikaasua
kuplitettiin hitaasti seoksen läpi n. tunnin ajan, minkä
jälkeen reaktioseos oli heterogeenisen keltainen. Ammoniak-
kia kuplitettiin sitten reaktioseoksen läpi n. 1 1/2 tun-
tia, pitäen reaktioseoksen lämpötila 1-10°C:ssa. Reaktio-
30 seosta sekoitettiin ylimääräinen tunti 0°C:ssa, kaadettiin
2 l:aan kylmää tislattua vettä ja jäähdytettiin yön yli.
Vesipitoinen faasi dekantoitiin ja kiinteä aine otettiin
talteen metanolista, sakkautettiin lisäämällä vettä, suo-
datettiin ja kuivattiin kaksi päivää fosforipentoksidilla.
35 Aikaansaatu kumimainen keltainen kiinteä aine uudelleen-
kiteytettiin pentaanista ja kuivattiin tyhjöissä antamaan
tuote valkoisena jauheena, sp. 61,5-63°C.

Analyysissä lasketut $C_{15}H_{21}NSO$:lle:

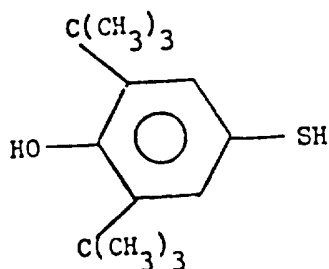
Teoreettinen: C, 68,40; H, 8,03; N, 5,32; S, 12,17.

Havaittu: C, 68,85; H, 8,05; N, 5,29; S, 12,12.

Esimerkki 2

5 2,6-bis-(1,1-dimetyylietyyli)-4-merkaptofenoli

10



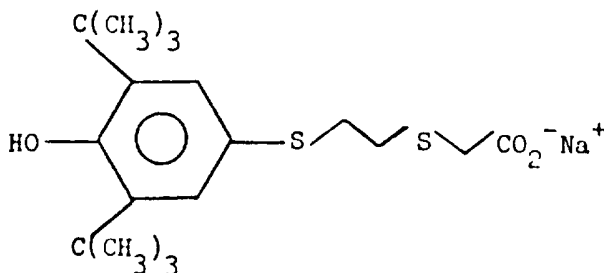
15

3,5-bis(1,1-dimetyylietyyli)-4-hydroksifenyyllitio-
 syanaattia (55 g, 0,209 moolia) liuotettiin asetoniin
 (200 ml) argonin paineessa. Lisättiin vettä (7,6 g,
 0,42 moolia) ja reaktioseos jäähdytettiin 0°C:een. Tri-
 etyylifosfiinia (24,7 g, 0,209 moolia) lisättiin tipoittain
 1 tunnin aikana ja reaktioseoksen annettiin lämmetä huo-
 20 neen lämpötilaan sekoittaen. Liuos väkevöitiin, liuotin
 poistettiin ja aikaansaatu öljy puhdistettiin kromatogra-
 fialla piihappogeelillä. Tiolia sisältävät fraktiot yhdis-
 tettiin, liuottimet poistettiin antamaan valkoinen jauhe,
 joka uudelleenkitetyttiin metanoli/vedestä ja kuivattiin
 25 antamaan 43,3 g haluttua tuotetta. NMR vahvisti tuotteen
 oikeaksi.

Esimerkki 3

30 [[2-[[3,5-bis(1,1-dimetyylietyyli)-4-hydroksifenyyli]-
 tio]etyyli]tio]etikkahappo, mononatriumsuola

30



35

Merkaptoetikkahappoa (1,3 g, 0,0144 moolia) lisät-
 tiin natriumetoksidiliuokseen, joka oli valmistettu nat-
 riumista (0,66 g, 0,0288 moolia) etyylialkoholissa
 (25 ml). Yhden tunnin sekoittamisen jälkeen lisättiin
 5 1-bromi-2-kloorietaania (6 ml, 0,072 moolia) kaikki yhdel-
 lä kertaa ja seosta sekoitettiin 2 tuntia. 4 tunnin pa-
 lautusjäähdyttämisen jälkeen ylimäärä 1-bromi-2-kloori-
 etaania poistettiin pyöröhaihduuttajalla. Etyylialkoholia
 (50 ml) lisättiin jäännökseen ja 2,6-bis(1,1-dimetyyli-
 10 etyyli)-4-merkaptofenolin natriumsuola, joka oli valmis-
 tettu natriumista (0,33 g, 0,0144 moolia) ja 2,6-bis-
 (1,1-dimetyylietyyli)-4-merkaptofenolia (3,43 g,
 0,0144 moolia) etyylialkoholissa (25 ml), lisättiin lii-
 tosputken kautta. 18 tunnin sekoittamisen jälkeen huoneen
 15 lämpötilassa seosta palautusjäähdytettiin 1 tunti, jäähdy-
 tettiin huoneen lämpötilaan ja vettä (50 ml) lisättiin
 voimakkaasti sekoittaen. Etyylialkoholi poistettiin pyörö-
 haiduttimella. Vesipitoinen jäännös uutettiin etyyli-
 asetaatilla (2 x 100 ml), yhdistettiin, kuivattiin nat-
 riumsulfaatilla, suodatettiin ja väkevöitiin. Jäännös ki-
 20 teytettiin etyyliasetaatti/heksaanista. Tämä kiinteä aine
 uudelleenkiteytettiin etyyliasetaatti/heksaanista antamaan
 otsikkoyhdiste.

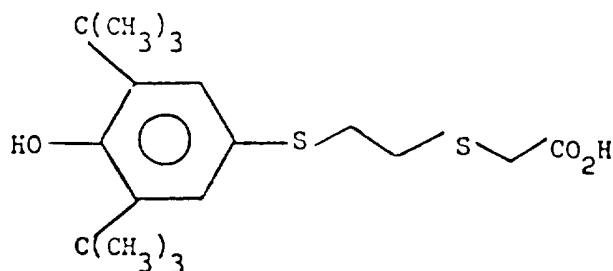
Analyysissä lasketut $C_{18}H_{27}O_3S_2Na$:lle (378,54):

25 Lasketut: C, 57,11; H, 7,19; S, 16,94.

Havaitut: C, 56,75; H, 7,24; S, 16,84.

Esimerkki 4

[[2-[[3,5-bis(1,1-dimetyylietyyli)-4-hydroksifenyyli]tio]-
 etyyli]tio]etikkahappo



Esimerkin 3 otsikkoyhdistettä (0,90 g) liuotettiin veteen (40 ml), tehtiin happamaksi 10 %:sella kloorivetyhapolla ja uutettiin etyyliasetaatilla (2 x 50 ml). Yhdistetyt uutteen kuivattiin natriumsulfaatilla, suodatettiin ja väkevöitiin käyttäen pyöröhaihdutinta antamaan öljy. Öljy kiteytettiin heksaanista antamaan otsikkoyhdiste, sp. n. 86°C.

Analyysissä lasketut $C_{18}H_{28}O_3S_2$:lle (356,54):

Lasketut: C, 60,64; H, 7,92; S, 17,98.

10 Havaitut: C, 60,93; H, 7,87; S, 17,81.

Esimerkki 5

Esimerkin 4 otsikkoyhdistettä valmistettiin myös esimerkin 3 menetelmällä ilman natriumsuolan eristämistä. Natriumsuolaa sisältävää etyyliasetaattia käsiteltiin 10 %:sella kloorivetyhapolla, sekoitettiin 30 minuuttia ja kerrokset erotettiin. Orgaaninen kerros kuivattiin natriumsulfaatilla, suodatettiin ja väkevöitiin pyöröhaihduttimessa antamaan kiinteä aine, joka uudelleenkiteytettiin heksaanista.

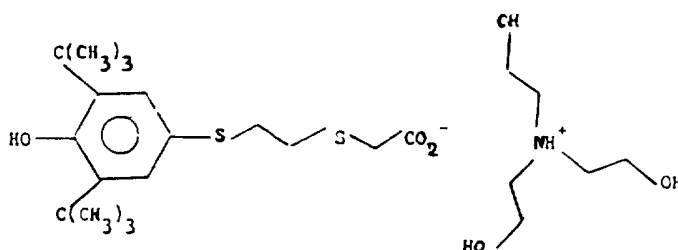
20 Analyysissä lasketut $C_{18}H_{28}O_3S_2$:lle (356,54):

Lasketut: C, 60,64; H, 7,92; S, 17,98.

Havaitut: C, 60,73; H, 7,84; S, 17,92.

Esimerkki 6

25 [[2-[[3,5-bis(1,1-dimetyylietyyli)-4-hydroksifenyyli]-tio]etyyli]tio]etikkahappo, 2,2',2" nitrilotris[etanoli]-suola



30 Liuosta, jossa oli trietanoliamiinia (0,60 g, 0,004 moolia) etyylialkoholissa (3 ml), lisättiin liuokseen, jossa oli esimerkin 4 otsikkoyhdistettä (1,4 g,

0,004 moolia) etyylialkoholissa (5 ml). Tätä seosta kuumennettiin kuumalla levyllä 1,5 tuntia. Etyylialkoholiliuos väkevöitiin 5 ml:n tilavuuteen ja etyylietteriä (25 ml) lisättiin, mitä seurasi heksaani (5 ml). Valkoinen kiinteä aine suodatettiin, pestiin etyylietteri-
 5 heksaanilla ja ilmakeivattiin antamaan 1,8 g otsikkoyhdistettä, sp. n. 81°C.

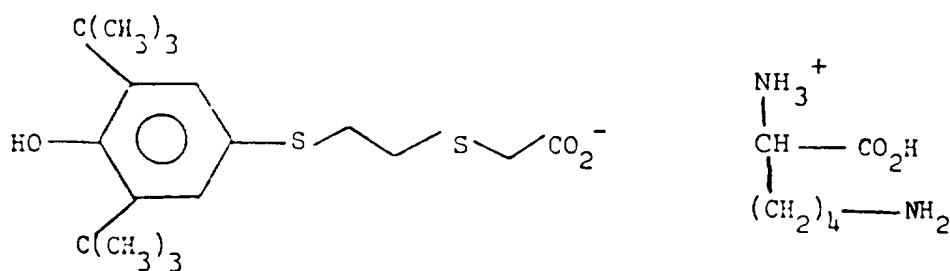
Analyysissä lasketut $C_{24}H_{43}NO_6S_2$:lle (505,7):

Lasketut: C, 57,00; H, 8,57; N, 2,77; S, 12,68.

10 Havaitut: C, 56,94; H, 8,53; N, 2,76; S, 12,60.

Esimerkki 7

[[2-[[3,5-bis(1,1-dimetyylietyyli)-4-hydroksifenyyli]-tio]etyyli]tio]etikkahappo, lysiinisuola



Esimerkin 4 otsikkoyhdistettä (0,71 g, 0,002 moolia) ja lysiiniä (0,29 g, 0,002 moolia) liuotettiin metyylialkoholiin (30 ml) ja kuumennettiin 40°C:ssa 18 tuntia. Liuos väkevöitiin 15 ml:n tilavuuteen ja etyylietteriä
 25 lisättiin kunnes liuos muuttui sameaksi ja jäädytettiin 72 tuntia jääkaapissa. Valkoinen kiinteä aine suodatettiin, pestiin huolellisesti etyylietterillä ja kuivattiin tyhjässä antamaan 0,59 g tuotetta, sp. n. 130°C.

Analyysissä lasketut $C_{24}H_{42}N_2O_5S_2$:lle (502,7):

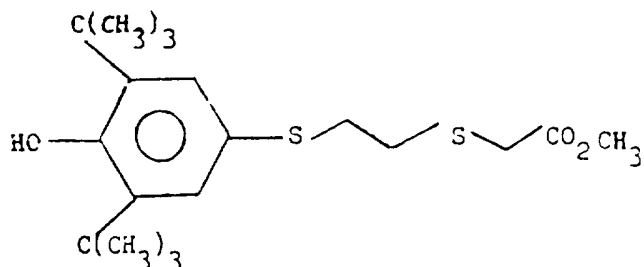
30 Lasketut: C, 57,34; H, 8,42; N, 5,57.

Havaitut: C, 57,41; H, 8,14; N, 5,69.

Esimerkki 8

Metyyli[2-[3,5-bis(1,1-dimetyylietyyli)-4-hydroksifenyyli]tio]etyyli]tio]asetaat

5



10

Tionyylikloridia (3 ml) lisättiin esimerkin 4 ot-
sikkoyhdisteeseen (1,2 g, 0,003 moolia) metyylialkoholis-
sa (50 ml) ja sekoitettiin 2 tuntia. Liuotin ja ylimäärä
tionyylikloridia poistettiin käyttäen pyöröhaihdutinta
ja tuote puhdistettiin kromatografialla piihappogeelillä
antamaan 0,8 g öljyä.

15

Analyysissä lasketut $C_{19}H_{30}O_3S_2$:lle (370,5):

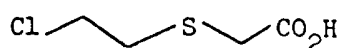
Lasketut: C, 61,58; H, 8,16; S, 17,30.

Havaitut: C, 61,46; H, 8,04; S, 17,31.

20

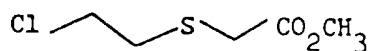
Esimerkki 9

[2-kloorietyyli]tio]etikkahappo



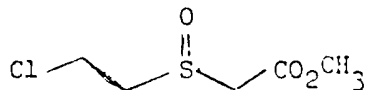
25

Merkaptoetikkahappoa (10,6 g, 0,11 moolia) lisät-
tiin etyylialkoholiin (100 ml), joka sisälsi natriumetok-
sidia, joka oli vasta valmistettu natriumista (5,56 g,
0,24 moolia). 2,5 tunnin sekoittamisen jälkeen 1-bromi-2-
kloorietaania (41,3 g, 0,288 moolia) lisättiin tipoitain
3 minuutin ajan ja sekoitettiin yön yli huoneen lämpöti-
lassa. Valkoinen kiinteä aine suodatettiin, liuotettiin
veteen (50 ml) ja tehtiin happamaksi 10 %:sella kloorive-
tyhapolla (50 ml) ja uutettiin etyyliasetaatilla
35 (3 x 50 ml). Uutteet yhdistettiin, kuivattiin natriumsul-
faatilla, suodatettiin ja väkevöitiin antamaan öljy, joka
osoitettiin NMR:llä otsikkoyhdisteeksi.

Esimerkki 10Metyyli/(2-kloorietyyli)tio/asettaatti

5

Tionyylikloridia (10 ml) lisättiin liuokseen, jossa oli esimerkin 9 otsikkoyhdistettä (9,7 g, 0,06 moolia) metyylialkoholissa (100 ml), jäädytettynä 5°C:een jäähauteessa. Jäähaude poistettiin ja reaktioseosta sekoitettiin 2,5 tuntia huoneen lämpötilassa. Metyylialkoholi ja ylimäärä tionyylikloridia poistettiin käyttäen pyöröhaihduitinta antamaan 9,8 g öljyä, joka osoitettiin NMR:llä otsikkoyhdisteeksi.

Esimerkki 1115 Metyyli/(2-kloorietyyli)sulfinyyli/asettaatti

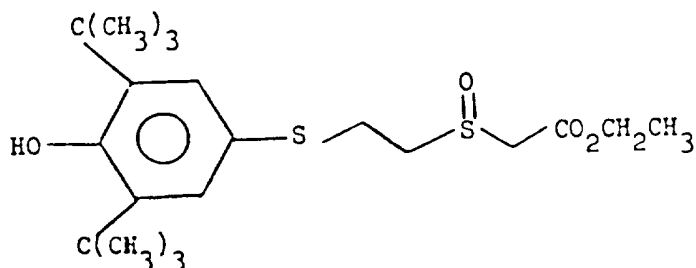
20

3-kloori-peroksibentsoehappoa (81 %, 4,7 g, 0,022 moolia) lisättiin liuokseen, jossa oli esimerkin 25 10 otsikkoyhdistettä (3,7 g, 0,022 moolia) kylmässä (5°C) metyleenikloridissa (75 ml), sekoitettiin 30 minuuttia ja jäädytettiin jääkaapissa 48 tuntia. Kiinteän aineen poistamisen jälkeen suodattamalla kyllästettyä natriumtiosulfaattiliuosta (30 ml) lisättiin ja seosta 30 sekoitettiin 15 minuuttia. Kerrokset erotettiin ja orgaaninen kerros pestiin kyllästetyllä natriumbikarbonaatilla (2 x 50 ml), kuivattiin natriumsulfaatilla, suodatettiin ja liuotin poistettiin pyöröhaihduuttimessa. Jäännös ki- 35 teytettiin etyyliasetaatista ja heksaanista antamaan valkoinen kiinteä aine, joka osoitettiin otsikkoyhdisteeksi NMR- ja IR -spektrin avulla.

Esimerkki 12

Etyyli[2-[3,5-bis(1,1-dimetyylietyyli)-4-hydroksifenyyli]tio]etyyli/sulfinyyli]asetaat

5



10

2,6-bis(1,1-dimetyylietyyli)-4-merkaptofenolia
 (2,97 g, 0,0125 moolia) lisättiin liuokseen, jossa oli
 natriumetoksidia, joka oli vasta valmistettu natriumista
 (0,29 g, 0,0125 moolia), etyylialkoholissa (75 ml), ja
 15 sekoitettiin 1,5 tuntia. Liuosta, jossa oli esimerkin 11
 otsikkoyhdistettä (2,3 g, 0,0125 moolia) etyylialkoholis-
 sa (50 ml), lisättiin tiipoittain yhden tunnin kuluessa
 ja aikaansaatu liuosta sekoitettiin 20 tuntia huoneen
 20 lämpötilassa. Vettä (100 ml) lisättiin ja etyylialkoholi
 poistettiin käyttäen pyöröhaihdutinta. Vesipitoinen jään-
 nös uutettiin etyyliasetaatilla (2 x 100 ml). Yhdistetyt
 orgaaniset uutteen kuivattiin natriumsulfaatilla, suoda-
 tettiin, väkevöitiin ja tuote puhdistettiin kromatogra-
 25 fiällä piihappogeelillä. Keltainen kiinteä aine uudelleen-
 kiteytettiin etyyliasetaatti/heksaanista antamaan 1,1 g,
 sp. n. 110°C.

Analyysissä lasketut $C_{20}H_{32}O_4S_2$:lle (400,6):

Lasketut: C, 59,97; H, 8,05; S, 16,01.

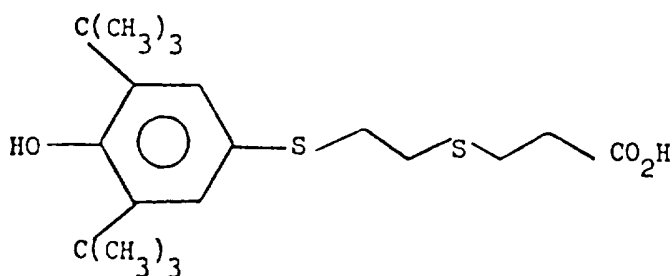
30

Havaitut: C, 59,95; H, 7,72; S, 16,19.

Esimerkki 13

3-[[2-[[3,5-bis(1,1-dimetyylietyyli)-4-hydroksifenylyli]-tio]etyyli]tio]propanoiinihappo

5



10

Otsikkoyhdiste valmistettiin esimerkin 5 menetelmän mukaisesti 3-merkaptopropionihaposta (6,1 g, 0,057 moolia); natriumista (3,9 g, 0,17 moolia); 1-bromi-2-kloorietaanista (12,4 g, 0,086 moolia); ja 2,6-bis(1,1-dimetyylietyyli)-4-merkaptofenolista (13,7 g, 0,057 moolia), puhdistettiin kromatografiolla pihappogeelillä ja uudelleenkiteytettiin etyyliasetaatilla/heksaanista, sp. n. 57,5°C.

20

Analyysissä lasketut $C_{19}H_{30}O_3S_2$:lle (370,6):

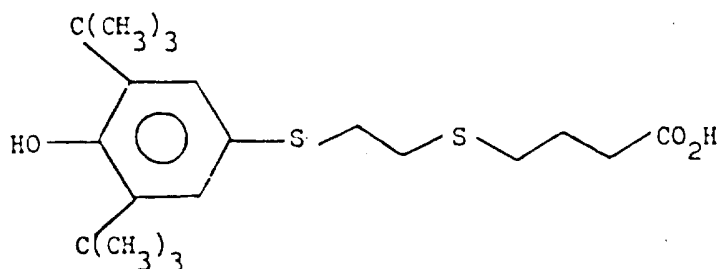
Lasketut: C, 61,58; H, 8,16; S, 17,30.

Havaitut: C, 61,64; H, 7,89; S, 17,32.

Esimerkki 14

4-[[2-[[3,2-bis(1,1-dimetyylietyyli)-4-hydroksifenylyli]-tio]etyyli]tio]butanoiinihappo

25



30

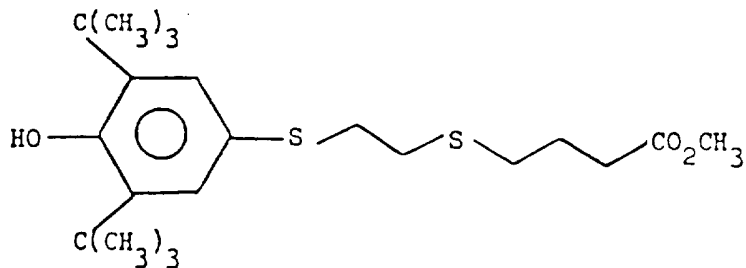
Otsikkoyhdiste valmistettiin esimerkin 13 menetelmällä 4-merkaptovoihaposta ja tunnistettiin sen NMR-spektristä.

35

Esimerkki 15

Metyyli 4-[[2-[[3,5-bis(1,1-dimetyylietyyli)-4-hydroksi-fenyyli]tio]etyyli]tio]butanoaatti

5



10

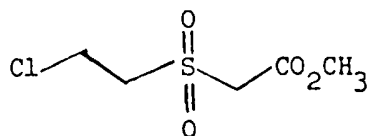
Otsikkoyhdiste valmistettiin esimerkin 8 menetelmän mukaisesti esimerkin 14 otsikkoyhdisteestä (6,5 g) ja tionyylikloridista (10 ml) metyylialkoholissa (75 ml).
 Analyysissä lasketut $C_{21}H_{34}O_3S_2$:lle (398,6):
 Lasketut: C, 63,28; H, 8,60; S, 16,09.
 Havaitut: C, 63,49; H, 8,71; S, 16,14.

15

Esimerkki 16

Metyyli [(2-kloorietyyli)sulfonyyli]asettaatti

20



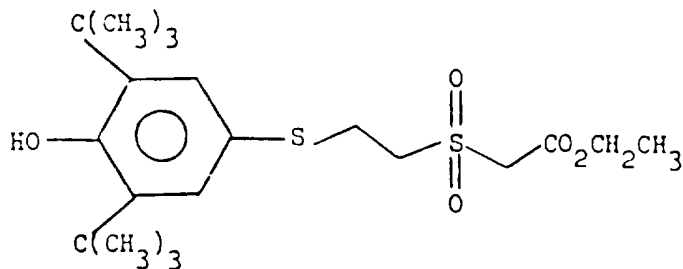
25

Otsikkoyhdiste valmistettiin 3-kloori-peroksibentsoehaposta ja esimerkin 11 otsikkoyhdisteestä esimerkin 11 menetelmän mukaisesti ja tunnistettiin sen NMR- ja IR- spektreistä.

Esimerkki 17

Etyyli [[2-[[3,5-bis(1,1-dimetyylietyyli)-4-hydroksi-fenyyli]tio]etyyli]sulfonyyli]asettaatti

30



35

Otsikkoyhdiste valmistettiin esimerkin 12 menetelmän mukaisesti esimerkin 16 otsikkoyhdisteestä, natriumetoksidista ja 2,6-bis(1,1-dimetyylietyyli)-4-merkaptofenolista, sp. n. 95°C.

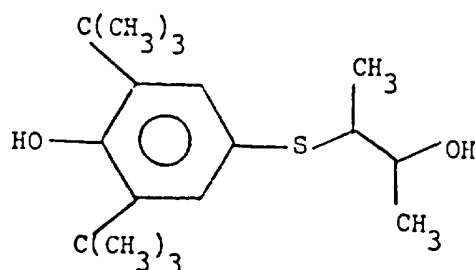
5 Analyysissä lasketut $C_{20}H_{32}O_5S_2$:lle (416,6):

Lasketut: C, 57,66; H, 7,74; S, 15,39.

Havaitut: C, 57,67; H, 7,77; S, 15,67.

Esimerkki 18

10 2,6-bis(1,1-dimetyylietyyli)-4-[(2-hydroksi-1-metyyli-
propyyli)tio]fenoli



15 2,6-bis(1,1-dimetyylietyyli)-4-merkaptofenolia
(18,2 g, 0,076 moolia) lisättiin liuokseen, jossa oli
20 natriumetoksidia, joka oli vasta valmistettu natriumista
(3,5 g, 0,15 moolia) etyylialkoholissa (100 ml), ja se-
koitettiin 1 tunti. Jäähdyttämisen jälkeen 5°C:een jää-
hauteessa, trans-2,3-epoksibutaania (5,0 g, 0,069 moolia)
lisättiin ja jäähaude poistettiin. 5,5 tunnin sekoittami-
25 sen jälkeen reaktioseos kaadettiin 10 %:seen kloorivety-
happoon (50 ml). Etyylialkoholi poistettiin käyttäen pyö-
röhaihdutinta ja vesipitoinen jäännös uutettiin etyyli-
asetaatilla (2 x 75 ml). Uutteet yhdistettiin, kuivattiin
natriumsulfaatilla, suodatettiin ja väkevöitiin oranssi-
30 seksi öljyksi. Tuote puhdistettiin kromatografialla pii-
happogeelillä antamaan keltainen kiinteä aine, joka uudel-
leenkiteytettiin heksaanista antamaan valkoinen kiinteä
aine, sp. n. 73°C.

Analyysissä lasketut $C_{18}H_{30}O_2S$:lle (310,5):

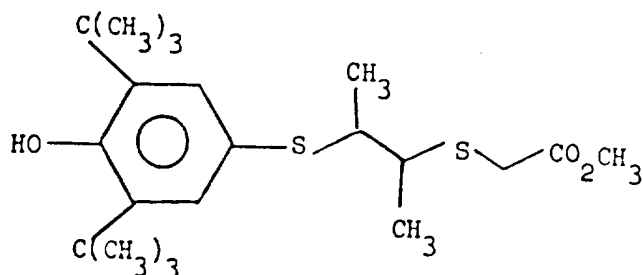
35 Lasketut: C, 69,63; H, 9,74; S, 10,33.

Havaitut: C, 69,75; H, 9,60; S, 10,35.

Esimerkki 19

Metyyli [2-[3,5-bis(1,1-dimetyylietyyli)-4-hydroksi-
fenyylitio]-1-metyylipropyli]tio]asettaatti

5



10

Esimerkin 18 otsikkoyhdistettä (3,5 g, 0,0112 moolia) lisättiin trifluorietikkahappoon (4 ml) ja sekoitettiin 1 tunti. Metyylitioglykolaattia (1 ml, 0,0112 moolia) lisättiin, reaktioseosta sekoitettiin 2,5 tuntia ja kaadettiin sitten veteen (100 ml) ja etyyliasetattiin (25 ml). 18 tunnin kuluttua kerrokset erotettiin ja orgaaninen kerros väkevöitiin antamaan 5,6 g öljyä. Tuote puhdistettiin kromatografiolla piihappogeelillä.

15

Analyysissä lasketut $C_{21}H_{34}O_3S_2$:lle (398,1):

Lasketut: C, 63,28; H, 8,60; S, 16,09.

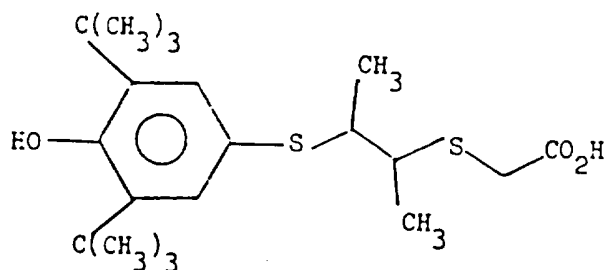
Havaitut: C, 63,17; H, 8,70; S, 16,15.

20

Esimerkki 20

[2-[3,5-bis(1,1-dimetyylietyyli)-4-hydroksifenyylitio]-
1-metyylipropyli]tio]etikkahappo

25



30

Litiumhydroksidimonohydraattia (0,20 g, 0,0035 moolia) lisättiin liuokseen, jossa oli esimerkin 19 otsikkoyhdistettä (1,16 g, 0,0029 moolia) metyylialkoholissa

35

(35 ml) ja vedessä (10 ml). Kun reaktioseos muuttui kirkkaaksi lisättiin enemmän vettä. Reaktio tehtiin happamaksi 10 %:sella kloorivetyhapolla. Metyylialkoholi poistettiin käyttäen pyöröhaihdutinta ja jäännös uutettiin etyyliasetaatilla. Etyyliasetattiutteet kuivattiin natriumsulfaatilla, suodatettiin ja väkevöitiin. Tuote puhdistettiin kromatografialla piihappogeelillä.

Analyysissä lasketut $C_{20}H_{32}O_3S_2$:lle (384,6):

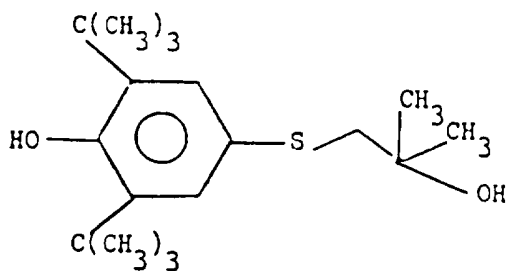
Lasketut: C, 62,46; H, 8,39; S, 16,67.

10 Havaitut: C, 62,33; H, 8,22; S, 16,37.

Esimerkki 21

2,6-bis(1,1-dimetyylietyyli)-4-[(2-hydroksi-2-metyyli-propyyli)tio]fenoli

15



20

Otsikkoyhdiste valmistettiin esimerkin 18 menetelmän mukaisesti 1,1-dimetyylietyleenioksidista.

Analyysissä lasketut $C_{18}H_{30}O_2S$:lle (310,5):

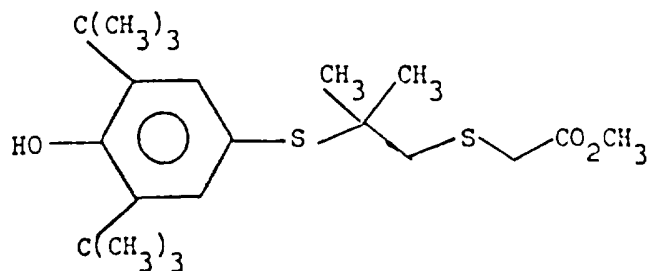
Lasketut: C, 69,63; H, 9,74; S, 10,33.

25 Havaitut: C, 69,55; H, 9,92; S, 10,45.

Esimerkki 22

Metyyli [(2-[(3,5-bis(1,1-dimetyylietyyli)-4-hydroksifenyyli)tio]-2-metyylipropyli)tio]asetatti

30



35

Metyylitioglykolaattia (0,7 g, 0,0067 moolia) li-
sättiin käsipumpulla sekoituksenalaiseen liuokseen, jos-
sa oli esimerkin 21 otsikkoyhdistettä (2,2 g, 0,007 moo-
lia) ja trifluorietikkahappoa (3 ml). Tämä liuos kaadet-
5 tiin 3 tunnin kuluttua veteen (50 ml) ja uutettiin etyyli-
asetaatilla (2 x 50 ml). Uutteet yhdistettiin, kuivattiin
natriumsulfaatilla, suodatettiin ja väkevöitiin öljyksi.
Tuote puhdistettiin kromatografialla piihappogeelillä.
Esimerkin 25 tuote saatiin myös tästä reaktiosta metyyli-
10 esterinä.

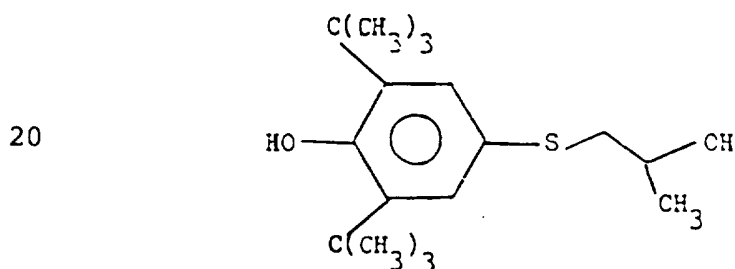
Analyysissä lasketut $C_{21}H_{34}O_3S_2$:lle (398,6):

Lasketut: C, 63,27; H, 8,60; S, 16,09.

Havaitut: C, 63,00; H, 8,61; S, 16,19.

Esimerkki 23

15 2,6-bis(1,1-dimetyylietyyli)-4-[(2-hydroksipropyyli)tio]-
fenoli



Otsikkoyhdiste valmistettiin esimerkin 18 menetel-
25 män mukaisesti propyleenioksidista, sp. n. 82°C.

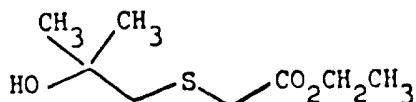
Analyysissä lasketut $C_{17}H_{28}O_2S$:lle (296,5):

Lasketut: C, 68,87; H, 9,52; S, 10,82.

Havaitut: C, 69,10; H, 9,49; S, 11,06.

Esimerkki 24

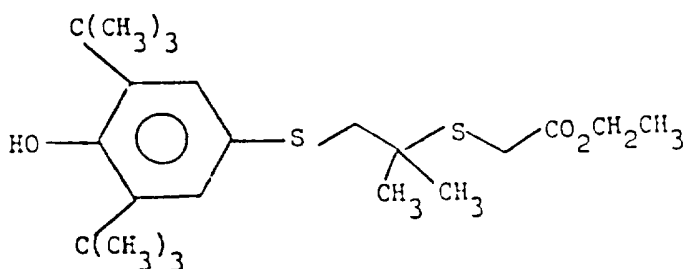
30 Etyyli [(2-hydroksi-2-metyylipropyyli)tio]asetatti



Otsikkoyhdiste valmistettiin esimerkin 18 menetelmän mukaisesti metyylietioglykolaatiista (13,8 g, 0,13 moolia), natriumista (3,0 g, 0,13 moolia) ja 1,1-dimetyylietyleenioksidista (9,3 g, 0,13 moolia). Otsikkoyhdiste tunnistettiin sen NMR-spektristä.

Esimerkki 25

Etyyli [2-[3,5-bis(1,1-dimetyylietyyli)-4-hydroksifenyyli]tio]-1,1-dimetyylietyyli]tio]asetatti



10

15

Trifluorietikkahappoa (10 ml) lisättiin liuokseen, jossa oli 2,6-bis(1,1-dimetyylietyyli)-4-merkaptofenolia (2,6 g, 0,011 moolia) ja esimerkin 24 otsikkoyhdistettä (1,9 g, 0,01 moolia) metyleenikloridissa (50 ml), ja sekoitettiin 20 tuntia huoneen lämpötilassa. Reaktioseos kaadettiin veteen (100 ml) ja kerrokset erotettiin. Orgaaninen kerros pestiin vedellä (100 ml), kuivattiin natriumsulfaatilla, suodatettiin ja väkevöitiin. Tuote (öljy) puhdistettiin kromatografialla piihappogeelillä ja tunnistettiin ¹H NMR ja ¹³C NMR spektreistä. Esimerkin 22 tuote saatiin myös tästä reaktiosta etyyliesterinä.

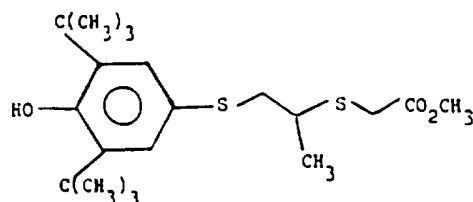
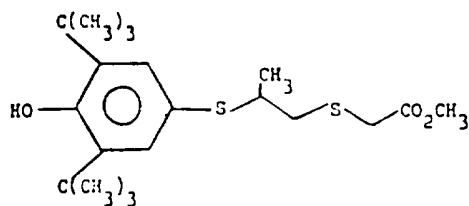
20

25

Esimerkki 26

Metyyli [2-[3,5-bis(1,1-dimetyylietyyli)-4-hydroksifenyyli]tio]propyyli]tio]asetatti ja metyyli [2-[3,5-bis(1,1-dimetyylietyyli)-4-hydroksifenyyli]tio]-1-metyylietyyli]tio]asetatti

30



35

Metyylitioglykolaattia (1 ml, 0,0112 moolia) lisättiin liuokseen, jossa oli esimerkin 23 otsikkoyhdistettä (3,5 g, 0,0118 moolia) trifluorietikkahapossa (3 ml). Liuosta sekoitettiin 48 tuntia, kaadettiin veteen (50 ml) ja uutettiin etyyliasetaatilla (50 ml). Etyyliasetattiutteet pestiin vedellä (2 x 50 ml), kyllästetyllä natriumbikarbonaatilla (50 ml), vedellä (2 x 50 ml), kuivattiin natriumsulfaatilla, suodatettiin ja väkevöitiin antamaan öljy. Tuotteet (öljy) puhdistettiin kromatografialla pihappogeelillä.

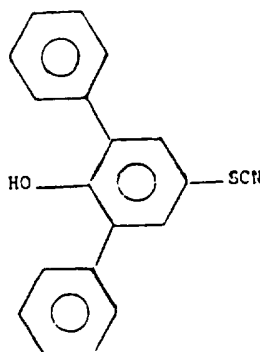
Analyysissä lasketut $C_{20}H_{32}S_2O_3$:lle (384,6):

Lasketut: C, 62,46; H, 8,39; S, 16,67.

Havaitut: C, 62,63; H, 8,29; S, 16,80.

Esimerkki 27

2'-hydroksy[1,1':3',1'-terfenyyli]-5'-yyli tiosyanaatti



2,6-difenyyllifenolia (100 g, 0,406 moolia) ja ammoniumtiosyanaattia (67,99 g, 0,893 moolia) suspendoitiin metanoliin (150 ml) kolmikaulapyörökolviin, joka oli varustettu koneellisella sekoittajalla, lämpömittarilla ja pesupullolla. Reaktioseos jäähdytettiin -5°C :een asetoni/jäähauteessa ja kloorikaasua kuplitettiin liuoksen läpi 3 tuntia. Lämpötila pidettiin 10°C :n alapuolella, ammoniakkikaasua kuplitettiin reaktioseoksen läpi kaksi tuntia. Kolvin sisältö kaadettiin sitten jääkylmään tislattuun veteen (250 ml) ja annettiin seistä 12 tuntia.

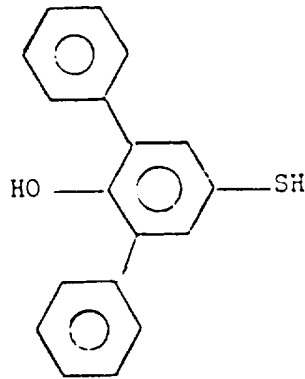
Suodatuksen jälkeen kiinteä aines kuivattiin tyhjössä 45°C:ssa 12 tuntia. Otsikkoyhdiste puhdistettiin kromatografiolla piihappogeelillä ja uudelleenkiteytettiin heksaanista, sp. n. 104-106,5°C.

- 5 Analyysissä lasketut C₁₉H₁₃OSN:lle (303,69):
 Lasketut: C, 75,22; H, 4,32; N, 4,62; S, 10,57.
 Havaitut: C, 75,12; H, 4,49; N, 4,65; S, 10,41.

Esimerkki 28

5'-merkapto-[1,1':3'1"-terfenyyli]-2'-oli

10



15

20

Esimerkin 27 otsikkoyhdistettä (32,2 g, 0,106 moolia) ja vettä (1,9 ml) liuotettiin asetoniin (150 ml) sekoittaen ja jäädyttään -5°C:een. Trietyylifosfiinia (15,7 ml, 0,106 moolia) lisättiin tipoitain 40 minuutin kuluessa. Reaktiota sekoitettiin 0°C:ssa 1 tunti ja sitten huoneen lämpötilassa 2 tuntia. Liuotin haihdutettiin ja tuote eristettiin kromatografiolla piihappogeelillä.

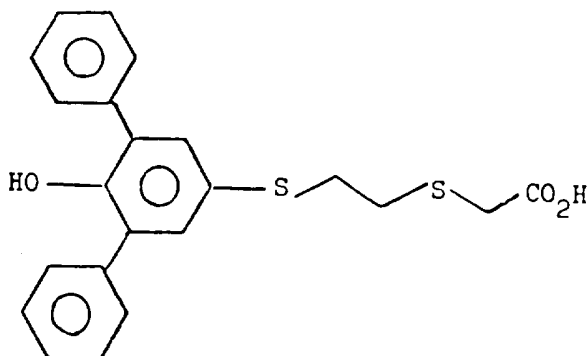
25

Analyysissä lasketut C₁₈H₁₄OS:lle (278,31):
 Lasketut: C, 77,67; H, 5,07; S, 11,52.
 Havaitut: C, 77,80; H, 5,19; S, 11,68.

Esimerkki 29

[[2-[(2'-hydroks[1,1':3',1"-terfenyyli]-5'-yyli)tio]-
etyyli]tio]etikkahappo

5



10

Otsikkoyhdiste valmistettiin esimerkin 13 menetel-
män mukaisesti merkptoetikkahaposta (2,3 g, 0,025 moo-
lia); 1-bromi-2-kloorietaanista (2,1 ml, 0,025 moolia);
natriumista (1,8 g, 0,08 moolia) ja 5'-merkpto-/1,1':
3',1''-terfenyyli-2'-olista (8,6 g, 0,03 moolia), sp. n.
125°C.

Analyysissä lasketut $C_{22}H_{20}O_3S_2$:lle (396,5):

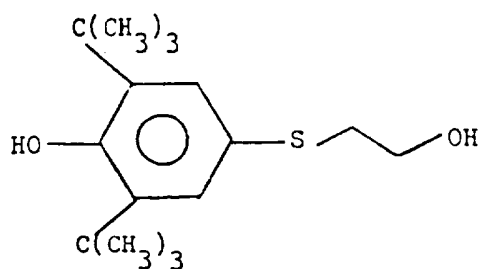
Lasketut: C, 66,64; H, 5,08; S, 16,17.

Havaitut: C, 67,01; H, 5,13; S, 16,10.

Esimerkki 30

2,6-bis(1,1-dimetyylietyyli)-4-[(2-hydroksietyyli)tio]-
fenoli

25



30

Trietyyliamiinia (0,42 g, 0,0042 moolia), 2-bromi-
etanolia (0,52 g, 0,0044 moolia) ja esimerkin 2 otsikko-
yhdistettä (1,0 g, 0,0042 moolia) sekoitettiin metyleeni-
kloridissa (50 ml) 20 tuntia. Reaktioseos lauhdutettiin

35

ja etyyliasettaattia (25 ml) lisättiin jäännökseen. Val-
koisen kiinteän aineen suodatuksen jälkeen suodos väke-
vöitiin ja tuote puhdistettiin kromatografialla pihappo-
geelillä, sp. n. 66°C.

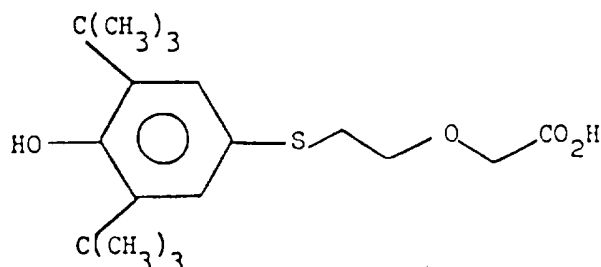
5 Analyysissä lasketut $C_{16}H_{26}O_2S$:lle (282,4):

Lasketut: C, 68,04; H, 9,28; S, 11,35.

Havaitut: C, 67,98; H, 9,20; S, 11,24.

Esimerkki 31

10 [2-[[3,5-bis(1,1-dimetyylietyyli)-4-hydroksifenyyli]-
tio]etoksi]etikkahappo



Kloorietikkahappoa (1,88 g) lisättiin liuokseen,
jossa oli esimerkin 30 tuotetta (5,64 g) tert.butyyli-
20 alkoholissa. Kalium tert.-butoksidia (8,96 g) lisättiin
ja seosta palautusjäähdytettiin 22 tuntia. Reaktio teh-
tiin emäksiseksi 5 %:sella natriumbikarbonaatilla ja
uutettiin etyylietterillä (3 x 50 ml). $NaHCO_3$ -uutteet
tehtiin happamiksi 1N HCl:llä n. pH 2:een ja uutettiin
25 kolme kertaa etyylietterillä (100 ml). Yhdistetyt orgaa-
niset uutteet pestiin kahdesti vedellä, kahdesti kylläs-
tetyllä suolaliuoksella, kuivattiin natriumsulfaatilla ja
liuotin poistettiin käyttäen pyöröhaihdutinta antamaan
epäpuhdas tuote. Tuote puhdistettiin kromatografialla
30 pihappogeelillä, sp. n. 86°C.

Analyysissä lasketut $C_{18}H_{28}O_4S$:lle (340,47):

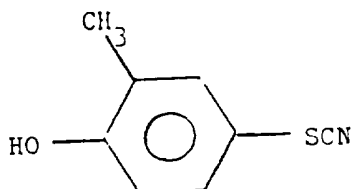
Lasketut: C, 63,50; H, 8,29; S, 9,42.

Havaitut: C, 63,52; H, 8,02; S, 9,46.

Seuraavissa esimerkeissä 32-37 kuvataan esimerkkien 34 ja 37 mukaisten vertailuyhdisteiden valmistusta.

Esimerkki 32

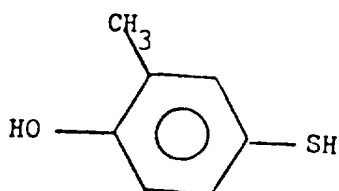
4-hydroksi-3-metyylifenyylylitiosyanaatti (vertailuyhdisteen 34 lähtöaine)



Natriumtiosyanaattia (23,5 g, 0,29 moolia) lisättiin liuokseen, jossa oli orto-kresolia (31,4 g, 0,29 moolia) metyylialkoholissa (225 ml) ja jäähdytettiin jäähähteessä. Liuosta, jossa oli bromia (46,4 g, 0,29 moolia) metyylialkoholissa (50 ml) lisättiin tipoittain 45 minuutin kuluessa. Reaktioseos suodatettiin ja kaadettiin veteen (400 ml). Natriumtiosulfaattia lisättiin värin (keltainen) poistamiseksi. Tuote uutettiin etyylietterillä (2 x 200 ml). Etyylietteriuutteet pestiin vedellä (100 ml), 1N kloorivetyhapolla (200 ml) ja kyllästetyllä natriumkloridilla (50 ml), kuivattiin magnesiumsulfaatilla, suodatettiin ja väkevöitiin. Tuote puhdistettiin kromatografialla piihappogeelillä. Rakenne vahvistettiin NMR- ja IR -spektroskopiolla.

Esimerkki 33

4-merkapto-2-metyylifenoli (vertailuyhdisteen 34 välituote)

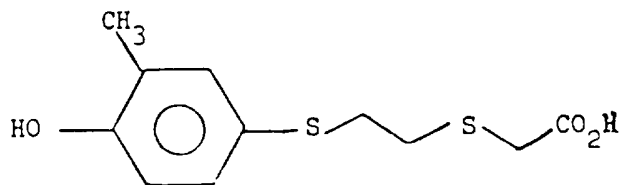


Otsikkoyhdiste valmistettiin esimerkin 2 menetelmän mukaisesti trietyylifosfiinista (10,0 g), vedestä (1,5 g) ja esimerkistä 32 (14,0 g). Rakenne varmistettiin NMR- ja IR -spektroskopiolla.

Esimerkki 34 (vertailuyhdiste)

[[2-[(4-hydroksi-3-metyylifenyyli)tio]etyyli]tio]etikka-
happo

5



10 Otsikkoyhdiste valmistettiin esimerkin 5 menetelmän mukaisesti esimerkin 33 yhdisteestä, sp. n. 86°C.

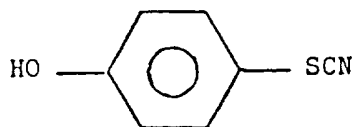
Analyysissä lasketut $C_{11}H_{14}O_3S_2$:lle (258,3):

Lasketut: C, 51,13; H, 5,47; S, 24,82.

Havaitut: C, 51,09; H, 5,50; S, 24,86.

Esimerkki 35

15 4-hydroksifenyyliitiosyanaatti (vertailuyhdisteen 37 lähtö-
aine)

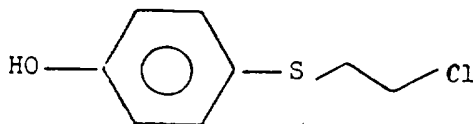


20

Otsikkoyhdiste valmistettiin esimerkin 32 menetelmän mukaisesti fenolista (0,35 moolia), bromista (0,35 moolia) ja natriumtiosyanaatista (0,35 moolia).

Esimerkki 36

25 4-[(2-kloorietyyli)tio]fenoli (vertailuyhdisteen 37 väli-
tuote)



30

2-kloori-etanolia (3,9 g, 0,049 moolia) lisättiin liuokseen, jossa oli esimerkin 35 tuotetta (7,4 g, 0,049 moolia) vedessä (0,1 moolia) ja asetonissa (50 ml). Jäähdytyksen jälkeen jäähauuteessa trietyylifosfiinia (5,6 g, 0,047 moolia) lisättiin tipoittain 25 minuutin kuluessa.

35

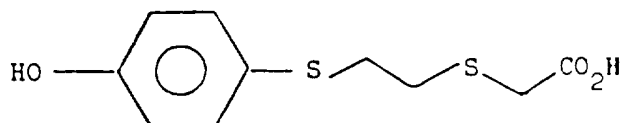
Etyylieetteriä (200 ml) ja vettä (75 ml) lisättiin ja

kerrokset erotettiin. Orgaaninen kerros pestiin vedellä (4 x 50 ml) ja kyllästetyllä natriumkloridilla (2 x 25 ml), kuivattiin magnesiumsulfaatilla, suodatettiin ja väkevöitiin antamaan keltainen öljy. Rakenne vahvistettiin sen
5 NMR -spektristä.

Esimerkki 37 (vertailuyhdiste)

[[2-[(4-hydroksifenyyli)tio]etyyli]tio]etikkahappo

10



15

20

25

30

Merkaptoetikkahappoa (3,5 g, 0,039 moolia) lisättiin etyylialkoholiin (100 ml), joka sisälsi natriumia (1,8 g, 0,078 moolia). Esimerkin 36 yhdistettä (7,3 g, 0,039 moolia) etyylialkoholissa (20 ml) lisättiin tipoitain ja seosta palautusjäähdytettiin 1 tunti. Reaktioseos jäähdytettiin huoneen lämpötilaan, kaadettiin veteen (250 ml) ja tehtiin happamaksi 2N kloorivetyhapolla. Tuote uutettiin etyylietterillä (2 x 150 ml) ja etyylietteriuutteet 1M natriumbikarbonaatilla (3 x 80 ml). Yhdistetyt emäksiset pesuliuokset tehtiin happamiksi 2N kloorivetyhapolla ja uutettiin etyylietterillä (3 x 150 ml). Yhdistetyt etyylietteriuutteet pestiin vedellä (3 x 75 ml) ja kyllästetyllä natriumkloridilla (50 ml), kuivattiin magnesiumsulfaatilla, suodatettiin ja väkevöitiin antamaan keltainen kiinteä aine. Uudelleenkiteyttäminen etyylietteri/pentaanista antoi otsikkoyhdisteen, sp. n. 105°C.

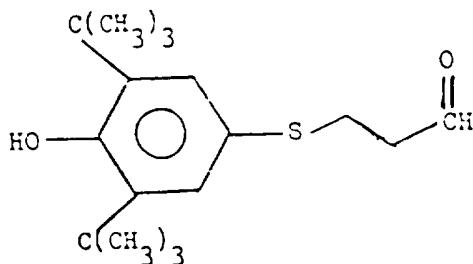
Analyysissä lasketut $C_{10}H_{12}O_3S_2$:lle (244,3):

Lasketut: C, 49,15; H, 4,96; S, 26,24.

Havaitut: C, 49,02; H, 5,00; S, 26,41.

Esimerkki 383-[[3,5-bis(1,1-dimetyylietyyli)-4-hydroksifenyyli]-tio]propanaali

5



10

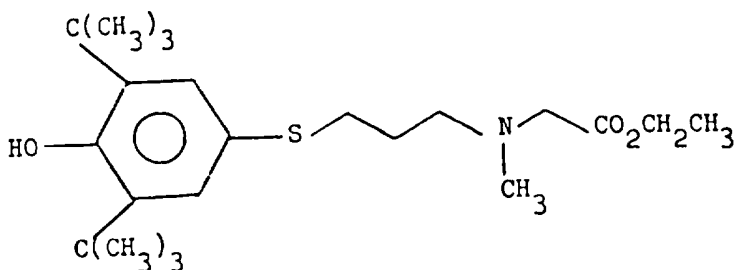
Trietyyliamiinia (1,1 ml, 0,0076 moolia) lisättiin liuokseen, jossa oli 2,6-bis(1,1-dimetyylietyyli)-4-merkaptofenolia (18,2 g, 0,076 moolia) metyylialkoholissa (200 ml), ja sekoitettiin 30 minuuttia. Vastatislattua akroleiinia (12,8 g, 0,23 moolia) lisättiin ja liuosta sekoitettiin huoneen lämpötilassa. Tuote puhdistettiin kromatografialla piihappogeelillä ja tunnistettiin sen NMR- ja IR -spektreistä ja sp. on n. 75°C.

15

Esimerkki 39

20 Etyyli[[3-[[3,5-bis(1,1-dimetyylietyyli)-4-hydroksifenyyli]-tio]propyyli]-metyyliamino]asetatti

25



30

Sarkosiinietyyliesterihydrokloridia (2,3 g, 0,015 moolia) ja esimerkin 38 yhdistettä (5,0 g, 0,017 moolia) sekoitettiin 2 tuntia etyylialkoholissa (40 ml). Natriumsyanoboorihydridiä (0,93 g, 0,015 moolia) lisättiin ja seosta sekoitettiin huoneen lämpötilassa 18 tuntia, palautusjäähdytettiin 30 minuuttia, tehtiin sitten happamaksi 1N kloorivetyhapolla n. pH 2:een. Yhden tunnin

35

sekoittamisen jälkeen reaktioseoksen tilavuus väkevöitiin, vettä (50 ml) lisättiin ja tuote uutettiin etyyliasetaatilla. Etyyliasetattiuutteet pestiin vedellä ja kyllästetyllä natriumkloridilla ja kuivattiin magnesiumsulfaattilla, suodatettiin ja väkevöitiin. Tuote puhdistettiin kromatografiolla pihappogeelillä.

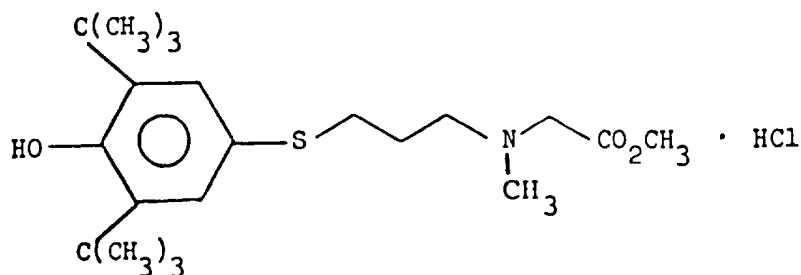
Analyysissä lasketut $C_{22}H_{37}O_3NS$:lle (395,6):

Lasketut: C, 66,79; H, 9,43; N, 3,54; S, 8,10.

Havaitut: C, 67,09; H, 9,40; N, 3,50; S, 8,21.

10 Esimerkki 40

Metyyli[[3-[[3,5-bis(1,1-dimetyylietyyli)-4-hydroksifenyyli]tio]propyyli]metyyliamino]asetatti, monohydrokloridi



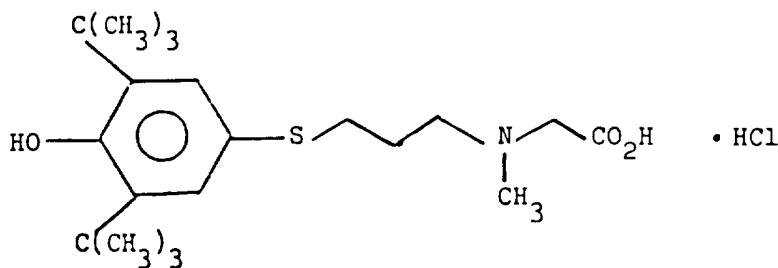
20

Kaasumaista kloorivetyä kuplitettiin liuokseen, jossa oli esimerkin 39 yhdistettä (113 mg) metyylialkoholissa (20 ml), 15 minuuttia ja reaktioseosta sekoitettiin 4 päivää. Reaktioseos väkevöitiin ja tuote tunnistettiin sen NMR- ja IR- spektreistä.

25

Esimerkki 40A

[[3-[[3,5-bis(1,1-dimetyylietyyli)-4-hydroksifenyyli]tio]propyyli]metyyli]amino]etikkahappo, monohydrokloridi



Esimerkin 39 tuotetta hydrolysoitiin 6N kloorivetyhapolla 65°C:ssa antamaan otsikkoyhdiste, sp. n. 168°C.

Analyysissä lasketut C₂₀H₃₃O₃NS·HCl:lle (403,22):

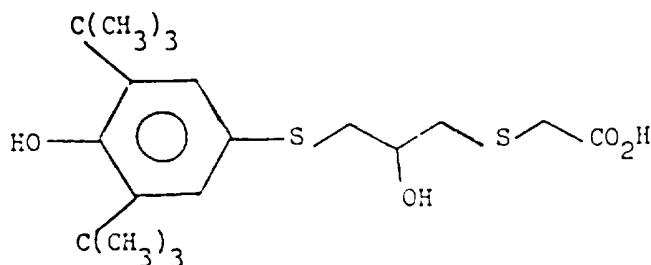
5 Lasketut: C, 59,46; H, 8,48; N, 3,47; Cl, 8,78; S, 7,94.

Havaitut: C, 59,17; H, 8,40; N, 3,22; Cl, 8,86; S, 8,09.

Esimerkki 41

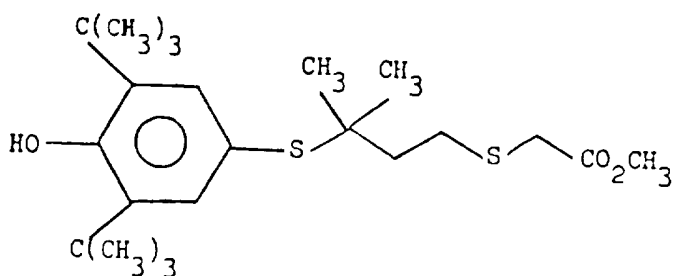
[[3-[[3,5-bis(1,1-dimetyylietyyli)-4-hydroksifenyyli]tio]-2-hydroksipropyli]tio]etikkahappo

10

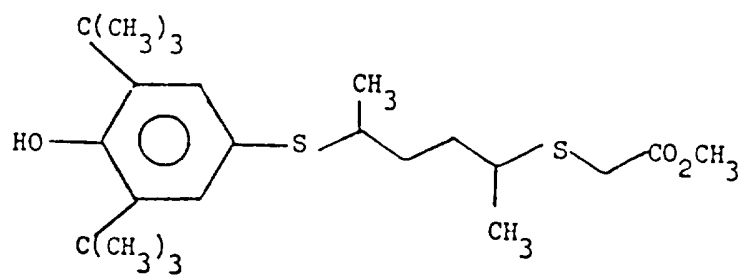


15

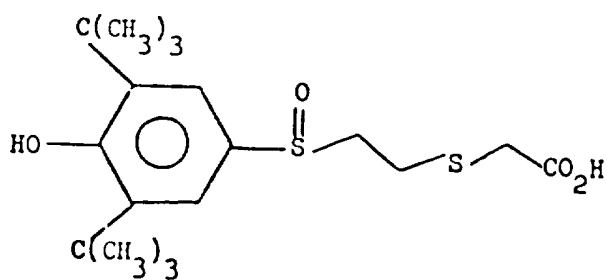
Merkaptoetikkahappoa (1,32 g, 0,0144 moolia) lisät-
tiin liuokseen, jossa oli etyylialkoholia (100 ml), joka
sisälsi natriumia (0,66 g, 0,029 moolia). Liuosta sekoit-
tettiin 30 minuuttia ja epikloorihydriiniä (1,33 g,
20 0,0144 moolia) lisättiin käsipumpulla. Liuosta, jossa oli
2,6-bis(1,1-dimetyylietyyli)-4-merkaptofenolin natrium-
suolaa, joka oli valmistettu 2,6-bis(1,1-dimetyylietyyli)-
4-merkaptofenolista (3,43 g, 0,0144 moolia) ja natriumis-
25 ta (0,33 g, 0,0144 moolia), etyylialkoholissa (50 ml),
lisättiin tipoittain ja reaktioseosta sekoitettiin 72 tun-
tia huoneen lämpötilassa. Vettä (50 ml) lisättiin ja etyy-
lialkoholi poistettiin käyttäen pyöröhaihdutinta. Tuote
uutettiin etyyliasetaatilla, kuivattiin natriumsulfaatil-
30 la, suodatettiin ja väkevöitiin. Tuote eristettiin öljynä
kromatografiolla pihappogeelillä. Rakenne vahvistettiin
sen NMR- ja IR- spektreistä.

Esimerkki 43

15

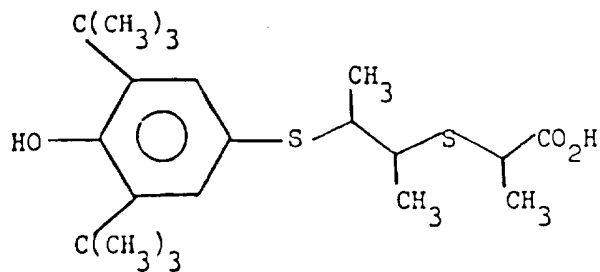
Esimerkki 44

25

Esimerkki 45

Esimerkki 46

5

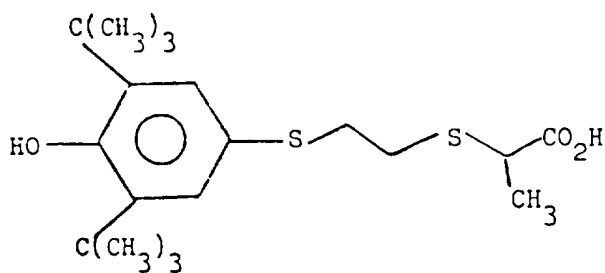


10

15

Esimerkki 47

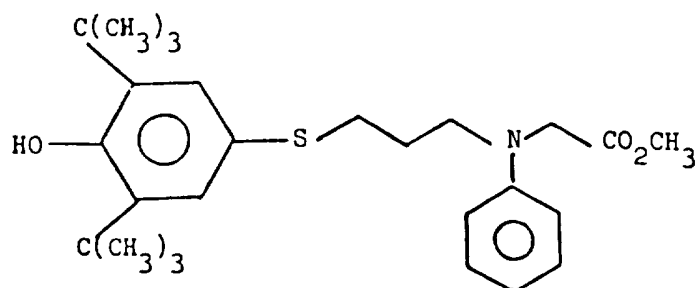
20



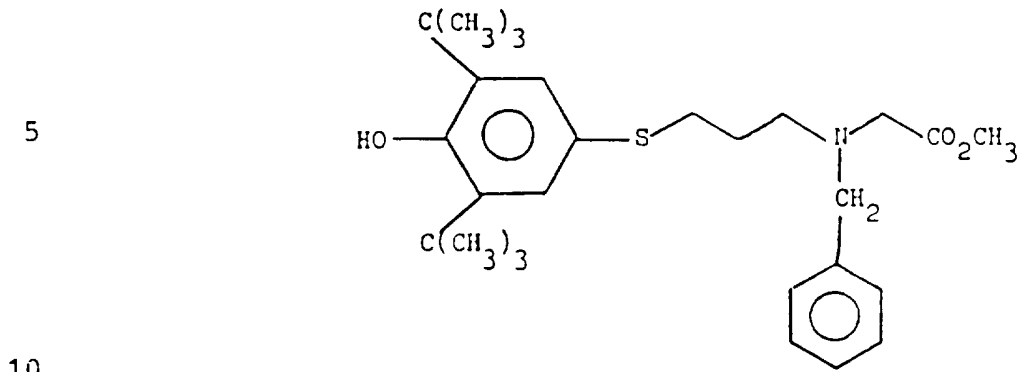
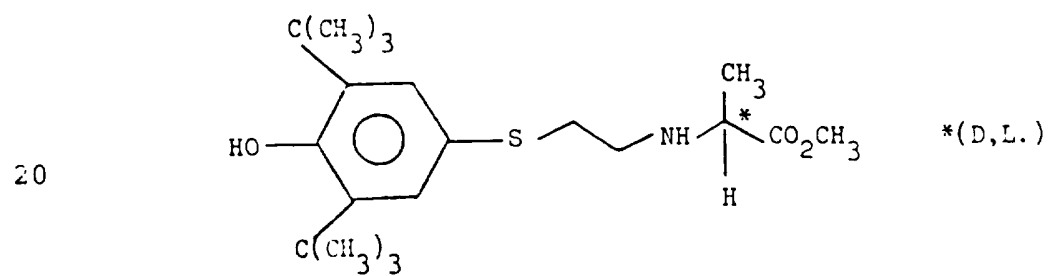
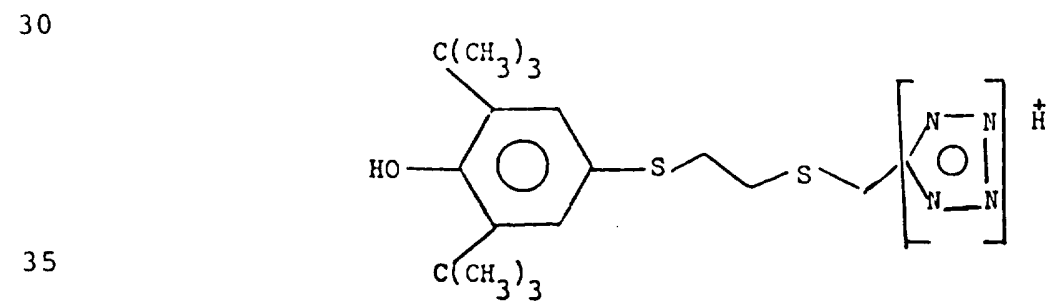
25

Esimerkki 48

30



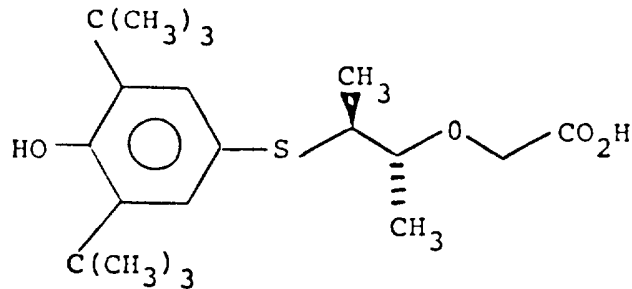
35

Esimerkki 4915 Esimerkki 5025 Esimerkki 51

Esimerkki 52

2S*-3,5-bis(1,1-dimetyylietyyli)-4-hydroksifenyyli-1R*-metyylipropoksi/etikahappo

5



10

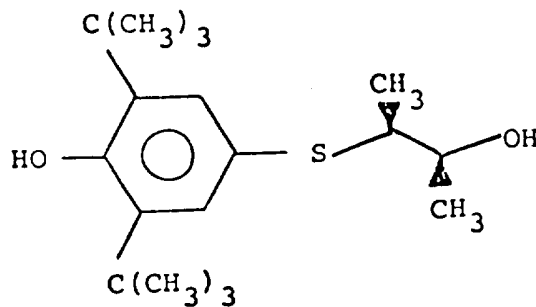
Lähtien esimerkin 18 2,6-bis(1,1dimetyylietyyli)-4-(2-hydroksi-1-metyylipropyli)tio/fenolista ja käyttäen esimerkin 31 menetelmää, saadaan otsikkoyhdiste, sp. n. 89-92°C; massaspektrometria 368 (M⁺).

15

Esimerkki 53

2,6-bis(1,1-dimetyylietyyli)-4-2R*-hydroksi-1R*-metyylipropyli)tio/fenoli

20



25

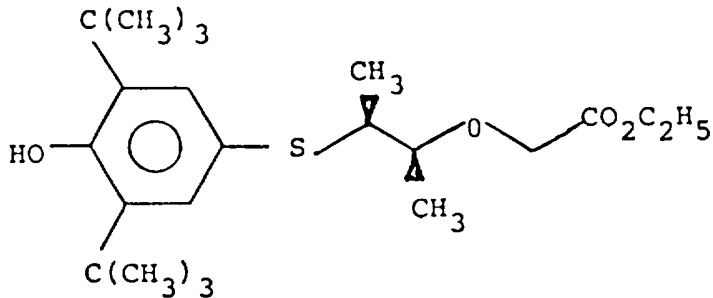
Esimerkin 2 tuotetta lisättiin liuokseen, jossa oli 3,5 g natriummetallia 150 ml:ssa etanolia 5°C:ssa ja sekoitettiin 1 tunti. Cis-2-buteenioksidia (10 g) 50 ml:ssa etanolia lisättiin tipoittain, ja reaktioliuoksen annettiin lämmitä huoneen lämpötilaan yli 18 tunnissa, tehtiin sitten happamaksi 10 %:sella kloorivetyhapolla, uutettiin etyyliasetaatilla ja kuivattiin natriumsulfaatilla. Liuotin poistettiin tyhjässä ja aikaansaatu öljy kromatografoidiin pihappogeelillä antamaan tuote, sp. n. 53-56°C.

30

35

Esimerkki 54

Etyyli- $\overline{2R^*}$ - $\overline{[3,5-bis(1,1-dimetyylietyyli)-4-hydroksi-$
 $\overline{fenyylitio}]^{-1R^*}$ -metyylipropoksi]asetatti



Esimerkin 53 tuotetta (15,4 g) lisättiin 450 ml:aan tetrahydrofuraania (THF) ja liuos jäädytettiin n. -55°C:een. Kaliumheksametyylidisilitsaania (112 ml 0,95 molaarista THF:ssä) lisättiin; reaktioseos lämmitettiin n. -10°C:een ja 9,95 g etyylibromiasetaattia lisättiin. Reaktioseoksen annettiin lämmitä huoneen lämpötilaan yli n. 18 tunnissa, jäädytettiin sitten n. 5°C:een ja 11 ml etikkahappoa lisättiin, mitä seurasi n. yhden tunnin kuluttua veden ja eetterin lisääminen. Kerrokset erotettiin ja vesipitoinen kerros uutettiin eetterillä. Eetteriuutteet yhdistettiin ja pestiin vedellä, kuivattiin sitten natriumsulfaattilla. Liuotin poistettiin tyhjöissä ja aikaansaatu öljy kromatografoitiin piihappogeelillä antamaan tuote öljynä.

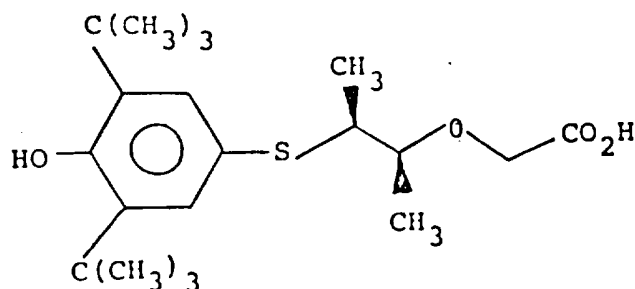
Savukaasuanalyysi:

Lasketut: C = 66,63, H = 9,15, S = 8,09

Havaitut: C = 66,82, H = 9,30, S = 8,26

Esimerkki 55

$\overline{2R^*}$ - $\overline{[3,5-bis(1,1-dimetyylietyyli)-4-hydroksifenyylitio}]^{-1R^*}$ -metyylipropoksyylietikkahappo



Otsikkoyhdiste valmistettiin esimerkin 20 menetelmän mukaisesti esimerkin 54 tuotteesta. Tuote saatiin öljynä.

Savukaasuanalyysi:

5 Lasketut: C = 65,18, H = 8,75

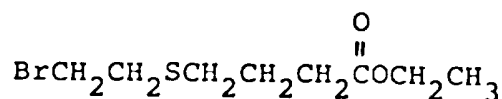
Havaitut: C = 65,25, H = 8,96

Esimerkki 56

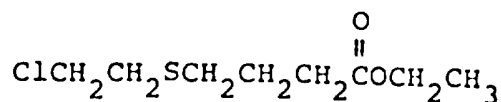
Etyyli 4-[(2-bromietyyli)tio]butanoaatti ja

Etyyli 4-[(2-kloorietyyli)tio]butanoaatti

10



15

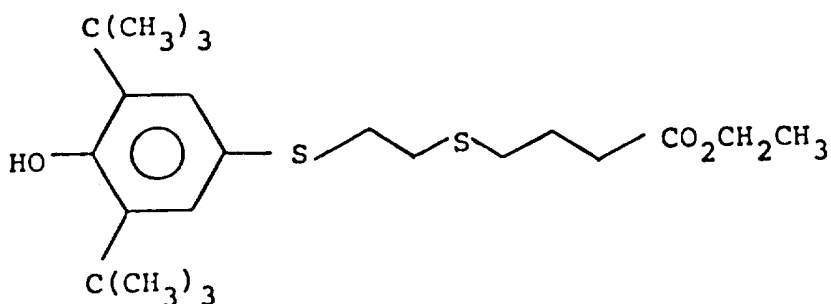


4-merkaptovoihappoa (10,0 g) lisättiin tipoittain liuokseen, jossa oli 3,8 g natriumia 150 ml:ssa etanolia, mitä seurasi 2-bromi-1-kloorietaanin lisäys 25 ml:ssa etanolia tipoittain. Liuosta sekoitettiin 2,5 tuntia ja tolueenia, mitä seurasi etanoli, lisättiin kahdesti ja poistettiin pyöröhaihduksessa. 10 %:sta kloorivetyhap-
 20 poliuosta lisättiin jäännökseen ja tuote uutettiin etyyli-asetaatilla. Etyyliasetattiutteet kuivattiin natrium-sulfaatilla ja liuotin poistettiin antamaan öljy, joka kromatografoitiin piihappogeelillä antamaan tuotteet
 25 tunnistettuina niiden PMR -spektristä, bromianalyysistä ja kloorianalyysistä.

Esimerkki 57

30 Etyyli 4-[[2-[[3,5-bis(1,1-dimetyylietyyli)-4-hydroksi-fenyyl]tio]etyyli]tio]butanoaatti

35



Otsikkoyhdiste, öljy, valmistettiin esimerkin 12 menetelmällä käyttäen esimerkin 56 ja esimerkin 2 tuotteita.

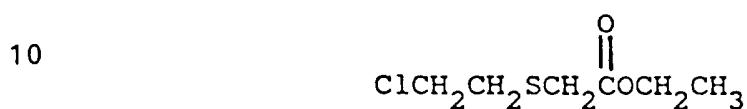
Savukaasuanalyysi:

5 Lasketut: C = 64,04, H = 8,79, S = 15,54

Havaitut: C = 63,85, H = 8,94, S = 15,35

Esimerkki 58

Etyyli [(2-kloorietyyli)tio]asettaatti



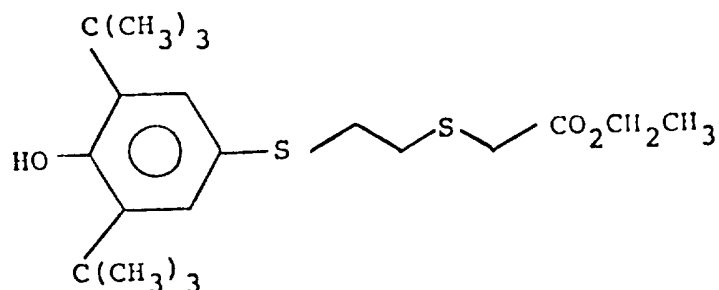
Otsikkoyhdiste valmistettiin esimerkin 56 menetelmällä käyttäen metyylietioglykolaattia ja bromikloorietaania. Se tunnistettiin PMR -spektristään.

15

Esimerkki 59

Etyyli [(2-[(3,5-bis(1,1-dimetyylietyyli)-4-hydroksifenyyli]tio]etyyli]tio]asettaatti

20



25

Otsikkoyhdiste, öljy, valmistettiin esimerkin 12 menetelmällä esimerkin 58 ja esimerkin 2 tuotteista.

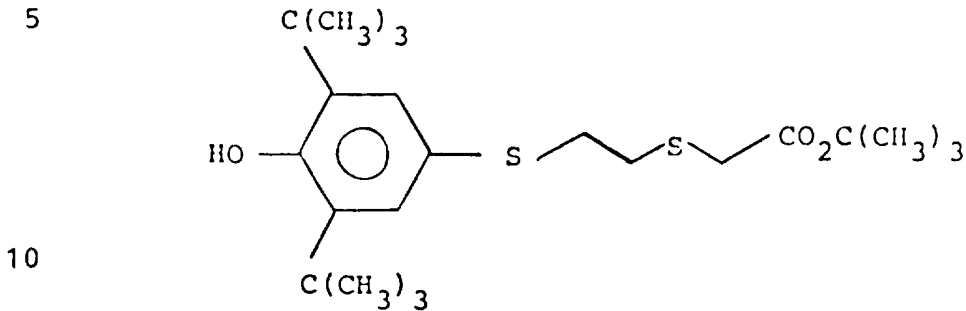
Savukaasuanalyysi:

Lasketut: C = 62,46, H = 8,39, S = 16,67

30 Havaitut: C = 62,55, H = 8,60, S = 16,70

Esimerkki 60

1,1-dimetyylietyyli[[2-[[3,5-bis-(1,1-dimetyylietyyli)-4-hydroksifenyyli]tio]etyyli]tio]asetaatti



Painereaktorissa 1,0 g esimerkin 4 tuotetta liuotettiin 25,0 ml:aan metyleenikloridia, mitä seurasi 0,04 ml:n rikkihappoa ja 25 ml:n isobutyleeniä. Liuosta sekoitettiin n. 72 tuntia, sitten lisättiin 25 ml vettä, joka sisälsi 296 mg natriumbikarbonaattia. Vesipitoinen kerros uutettiin ylimäärällä metyleenikloridia, orgaaniset uutteen kuivattiin magnesiumsulfaatilla ja liuotin poistettiin. Jäännös kromatografoitiin piihappogeelillä antamaan

20

otsikkoyhdiste, öljy.

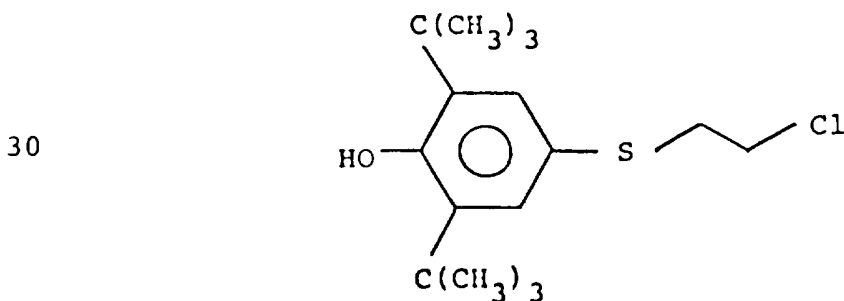
Savukaasuanalyysi:

Lasketut: C = 64,04, H = 8,79, S = 15,54

Havaitut: C = 64,08, H = 8,72, S = 15,64

Esimerkki 61

25 2,6-bis(1,1-dimetyylietyyli)-4-[(2-kloorietyyli)tio]-fenoli

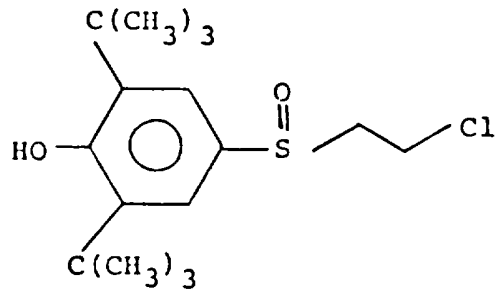


Esimerkin 1 tuotetta käsiteltiin esimerkin 36 menetelmällä antamaan otsikkoyhdiste; sp. n. 102-106°C.

Esimerkki 62

2,6-bis(1,1-dimetyylietyyli)-4-[(2-kloorietyyli)-sulfinyyli]fenoli

5



10

Otsikkoyhdiste valmistettiin esimerkin 11 menetelmän mukaisesti esimerkin 61 tuotteesta.

Savukaasuanalyysi:

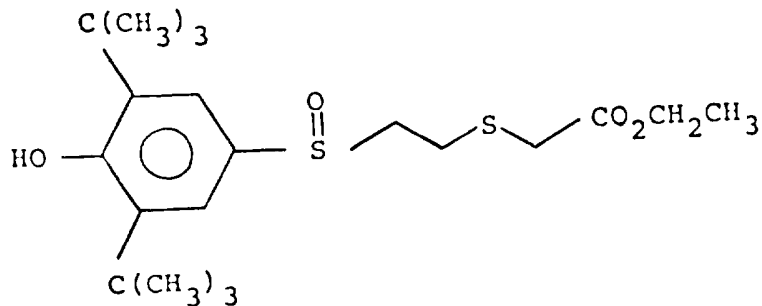
15 Lasketut: C = 60,64, H = 7,95, Cl = 11,19, S = 10,12

Havaitut: C = 60,79, H = 8,03, Cl = 11,55, S = 10,32

Esimerkki 63

Etyyli [2-[(3,5-bis(1,1-dimetyylietyyli)-4-hydroksifenyyli)sulfinyyli]etyyli]tioasetatti

20



25

Otsikkoyhdiste valmistettiin esimerkin 37 menetelmällä käyttäen esimerkin 62 tuotetta ja merkaptoetikkahappometyyliesteriä; sp. n. 97-102°C.

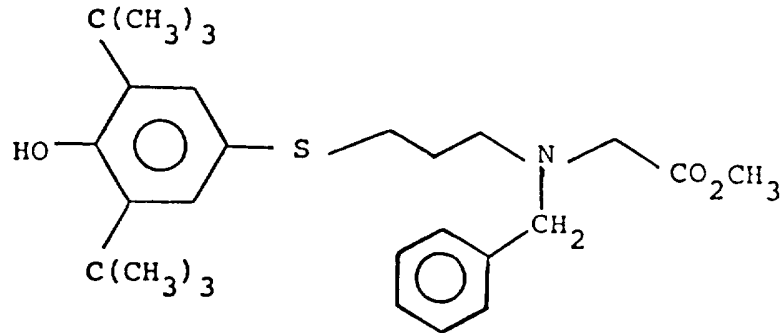
30

Esimerkki 64

Metyyli [3-[3,5-bis(1,1-dimetyylietyyli)-4-hydroksi-
fenyylitio]propyyli](fenyylimetyyli)amino]asetatti

5

10



Käyttären esimerkin 39 menetelmää, esimerkin 38 tuotte saatettiin reagoimaan metanolin ja N-bentsyyliglysiinimetyyliesterin kanssa antamaan otsikkoyhdiste.

15

Savukaasuanalyysi: $C_{27}H_{39}NO_3S$:lle (457,681):

Lasketut: C = 70,86, H = 8,59, N = 3,06, S = 7,01

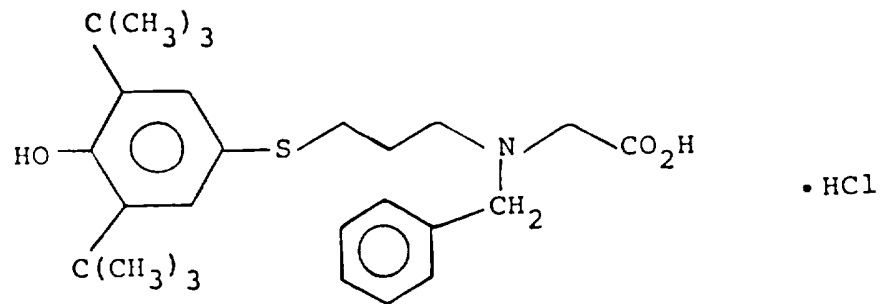
Havaitut: C = 70,94, H = 8,67, N = 3,40, S = 7,21

Esimerkki 65

20

[3-[3,5-bis(1,1-dimetyylietyyli)-4-hydroksifenyylitio]-
propyyli](fenyylimetyyli)amino]etikkahappohydrokloridi

25



30

Esimerkin 64 tuotetta käsiteltiin esimerkin 40A menetelmällä antamaan otsikkoyhdiste; sp. n. 190-200°C.

Savukaasuanalyysi: $C_{26}H_{38}ClNO_3S$ (480,115)

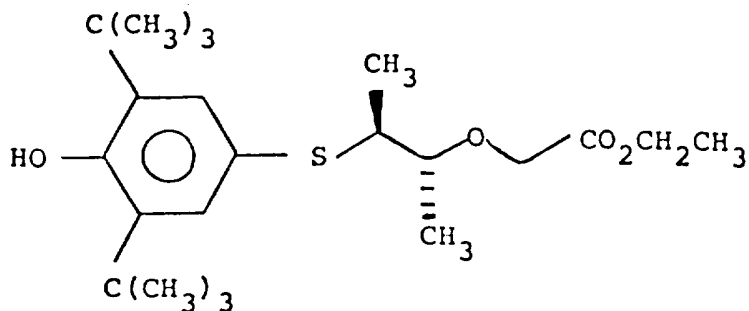
Lasketut: C = 65,05, H = 7,98, N = 2,92, Cl = 7,38, S = 6,68

Havaitut: C = 64,99, H = 7,90, N = 2,94, Cl = 7,59, S = 6,82

Esimerkki 66

Etyyli [2S*-[3,5-bis(1,1-dimetyylietyyli)-4-hydroksi-
fenyylitio]-1R*-metyylipropoksi]asetatti

5



10

Esimerkin 31 tuotetta käsiteltiin esimerkin 54 me-
 netelmällä antamaan otsikkoyhdiste.

Savukaasuanalyysi:

15

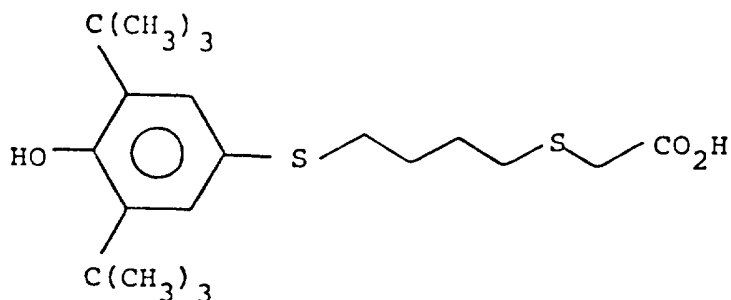
Lasketut: C = 66,63, H = 9,15, S = 8,09

Havaitut: C = 66,51, H = 9,15, S = 8,10

Esimerkki 67

[4-[3,5-bis(1,1-dimetyylietyyli)-4-hydroksifenyylitio]-
butyyli]tio]otikkahappo

20



25

30

Otsikkoyhdiste valmistettiin esimerkin 5 menetel-
 mällä käyttäen merkptoetikkahappoa ja 1-bromi-4-kloori-
 butaania; sp. n. 84-86°C.

Savukaasuanalyysi: C₂₀H₃₂O₃S₂:lle (384,604):

Lasketut: C = 62,46, H = 8,39, S = 16,67

Havaitut: C = 62,59, H = 8,32, S = 16,78

Biologisia arviointeja

Keksinnön yhdisteitä arvioidaan suhteessa 5-lipoksygenaasiestimeen seuraavien koemenetelmien mukaisesti.

5 1) 5-lipoksygenaasin esto, in vitro:
tulehdusta vastustavat, allergiaa vastustavat aktiivisuudet.

10 100 000 x g pinnalla olevaa jaetta rotan basofiilistä leukemiasoluhomogenaattia (RBL-1) toimii 5-lipoksygenaasientsyymien lähteenä. Entsyymi inkuboidaan /1-¹⁴C)-arakidonihapolla ja Ca⁺⁺:lla testiyhdisteen läsnäollessa tai ilman sitä. 5-lipoksygenaasin tuote, 5-hydroksieikosatetraeniinihappo (5-HETE) erotetaan ohutkerroskromatografialla ja mitataan radioaktiivisuudella.
15 Yhdistettä, joka estää 5-HETE'n synteesin 30 %:lla tai enemmän, pidetään aktiivisena siinä väkevyydessä. Ensimmäiset koeannokset ovat 1 x 10⁻⁴M. Kun yhdiste 10⁻⁴molaa-
20 risena estää enemmän kuin 50 % 5-HETE synteesistä, yhdiste testataan moninkertaisilla annosarvoilla IC₅₀ -arvon määrittämiseksi (estävä väkevyyks 50 %:selle estolle).

2) Munan albumiinilla aiheutetun keuhkoputken supistuksen esto in vivo - allergisuutta vastustava koe.

25 Aikuisia urospuolisia Hartley marsuja (300-350 g, joita oli pidetty paastolla), jotka oli aktiivisesti herkistetty munan albumiinille, käytetään tässä kokeessa.

Munan albumiini (OA) aiheuttaa keuhkoputken kouristuksia, kun sitä annetaan aktiivisesti herkistetyille marsuille. Havaitut keuhkoputken kouristukset käsittävät vähintään kaksi erillistä osaa:

30 a) syklo-oksigenaasiriippuvuus, toistuvasti esiintyviä keuhkoputken kouristuksia, joita välittää tromboksaani A₂ ja mahdollisesti muut välittäjät ja

b) 5-lipoksygenaasi-riippuva hitaasti kehittyvä komponentti, riippuva LTC₄ ja LTD₄ de novo kehityksestä.

Kaikki koe-eläimet esikäsitellään aspiriinilla ja pyrilamiinilla toistuvasti esiintyvän komponentti (a) esiintymisen estämiseksi. Yhdisteet, jotka estävät LTC₄:n ja LTD₄:n (lipoksygeneesiestimiä) kehityksen tai vastustavat LTC₄/LTD₄:n (leukotriiniestimiä) aktiivisuutta, moduloivat jäljelle jääneen komponentin vahvuutta tämän hyvin luonnehditussa anafylaktisessa reaktiossa.

Testiyhdisteet annetaan 50 mg/kg, i.v., tai 100 mg/kg, i.g. koeannoksina. Yhdiste arvioidaan aktiiviseksi tässä testissä, jos se aiheuttaa alentumista (ts. p 0,05, oppilaiden t-testi) henkitorvensisäisessä sisäänhengityspaineessa, joka on aiheutettu i.v. injeksiolla, jossa on munan albumiinia (3 mg/ml, i.v.), aspiriinia (5 mg/kg i.v.) ja propranololia (6 mg/kg i.p.). Käsiteltyjä eläimiä verrataan tilastollisesti samanaikaisesti apuaineella käsiteltyihin kontrolleihin. Aktiivisiksi arvioitujen yhdisteiden, LTC₄/LTD₄ allergisuusvälittäjien tuotannon estämisessä, estämällä 5-lipoksygenaasin tämän testin mukaisesti, uskotaan esittävän suurta osaa keuhkoputken allergisuustiloissa, esimerkiksi astmassa. Tulokset suhteessa tiettyihin edullisiin tämän keksinnön yhdisteisiin on esitetty seuraavissa taulukoissa I ja II:

Taulukko I

	Yhdiste Esimerkki nro	5-lipoksygenaasi Esto, <u>in vitro</u> IC ₅₀ (µM)
5	4	1,40
	6	1,80
	12	0,33
10	13	1,00
	15	0,12
	17	0,30
	19	0,24
	20	0,82
15	31	7,30
	34 (vertaileva yhdiste*)	≈ 100
	37 (vertaileva yhdiste*)	55,0
20	42	0,31

*) EP-hakemusjulkaisussa 131 221
kuvattu yhdiste

Taulukko II

Yhdiste
Esimerkki
nro

OA-indusoidun keuhkoputkenkouristuk-
sen vastustus hamstereissa
(pienin tarvittava annos)

5	3	100 mg/kg, i.g. @ 3 hr. (apuaine 1)
	6	50 mg/kg, i.g. @ 3 hr. (apuaine 1)
10	4	100 mg/kg, i.g. @ 3 hr. (apuaine 1)
	8	100 mg/kg, i.g. @ 3 hr. (apuaine 1)
	13	100 mg/kg, i.g. @ 5 hr. (apuaine 2)
15	19	32 mg/kg, i.g. @ 3 hr. (apuaine 2)
	20	32 mg/kg, i.g. @ 3 hr. (apuaine 2)
20	34*)	100 mg/kg, i.g. @ 3 hr. (apuaine 2)
	37*)	100 mg/kg, i.g. @ 3 hr. (apuaine 2)
25	42	50 mg/kg, i.g. @ 2 hr. (apuaine 1)

apuaine 1 = 20 %:nen DMSO polyetyleeniglykolissa

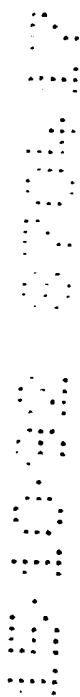
apuaine 2 = maapähkinäöljy

*) EP-hakemusjulkaisussa 133 221 kuvattu yhdiste

30 Edelleen on todettava, että tämän keksinnön yhdisteiden ei ole havaittu olevan 12- tai 15-lipoksygenaasien tai syklo-oksigenaasin estimiä väkevyyksinä, jotka estävät 5-lipoksygenaasin, mikä edelleen vahvistaa näiden yhdisteiden spesifisyyttä 5-lipoksygenaasille.

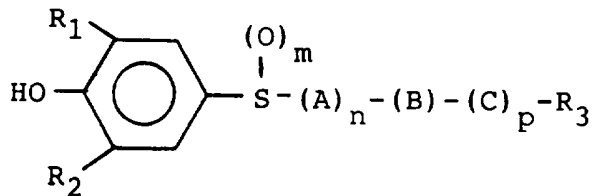
35 Samalla kun tätä keksintöä on kuvattu ja valaistu viitaten sen tiettyihin edullisiin suoritusmuotoihin,

alaan perehtyneet ymmärtävät, että erilaisia muutoksia, muunnoksia ja korvaamisia voidaan tehdä poikkeamatta keksinnön hengestä. Esimerkiksi muita tehokkaita annoksia kuin ne, jotka pysyvät edellä esitetyissä rajoissa, voidaan käyttää riippuen hoidettavan nisäkkään herkkyydestä, hoidettavan sairauden vakavuudesta, annokseen liittyvistä vastavaikutuksista, jos niitä on havaittu ja analogisesti harkittu. Yhtälailla havaitut spesifiset farmakologiset herkkyydet voivat vaihdella riippuen valituista kyseisistä aktiivisista yhdisteistä tai mikäli erilaisia aktiivisia yhdisteitä käytetään yhdistelmässä tai sopivien farmaseuttisten kantimien läsnäollessa, kuten myös käytetystä tuotemuodosta ja antomuodosta, ja tällaisia odotettavissa olevia vaihteluja tai eroja tuloksissa tarkastellaan yhtäpitävästi tämän keksinnön kohteiden ja menettelyjen kanssa. Täten on tarkoitettu, että keksinnön piirin rajoittavat seuraavat vaatimukset.



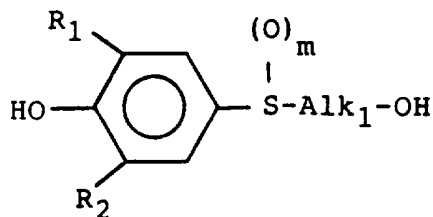
Patenttivaatimukset

1. Menetelmä 5-lipoksigenaasia inhiboivan yhdisteen valmistamiseksi, jolla on kaava



jossa R_1 ja R_2 ovat samoja tai erilaisia ja toisistaan riippumatta ovat tert-alkyyli, jossa on 4 - 10 hiiliatomia, tai fenyyli, A on metyleeni tai metyleeni, joka on substituoitu alkyyllillä, jossa on 1 - 6 hiiliatomia, dialkyyllillä, jonka alkyyliosissa kussakin on 1 - 6 hiiliatomia, tai hydroksilla, sillä edellytyksellä, että kun A käsittää hydroksimetyleenin, hydroksimetyleeniryhmä ei ole heteroatomin viereinen, B on rikki, sulfoksidi, sulfoni, happi, -NH- tai typpi, joka on substituoitu alkyyllillä, jossa on 1 - 6 hiiliatomia, fenyyllillä tai bentsyyllillä; C on metyleeni tai metyleeni, joka on substituoitu alkyyllillä, jossa on 1 - 6 hiiliatomia, R_3 on CO_2H , CO_2 -alkyyli, jonka alkyyliosassa on 1 - 6 hiiliatomia, tai tetrasoliryhmä, m on 0 tai 1, n on 2, 3 tai 4 ja p on 1, 2 tai 3, ja sen farmaseuttisesti hyväksyttävien suolojen valmistamiseksi, t u n n e t t u siitä, että

a) yhdiste, jolla on kaava



jossa R_1 , R_2 ja m merkitsevät samaa kuin edellä ja Alk_1 vastaa edellä määritettyä ryhmää $(A)_n$, saatetaan reagoimaan

kaavan $HX-Alk_2-R_3$ mukaisen yhdisteen kanssa, jossa X vastaa edellä määriteltyä ryhmää (B) sillä edellytyksellä, että kun B on happi, HX on halogeeni, Alk_2 vastaa edellä määriteltyä ryhmää (C)_p ja R_3 on CO_2H tai CO-alkyyli, jonka alkyyliosassa on 1 - 6 hiiliatomia, ja valinnaisesti

5

(1) kun R_3 on CO_2H :

(a) saatetaan yhdiste reagoimaan emäksen kanssa suolan muodostamiseksi; tai

10

(b) saatetaan yhdiste reagoimaan alkoholin kanssa esterin muodostamiseksi;

(2) kun R_3 on CO_2 -alkyyli:

(a) hydrolysoidaan esteri hapon muodostamiseksi, tai

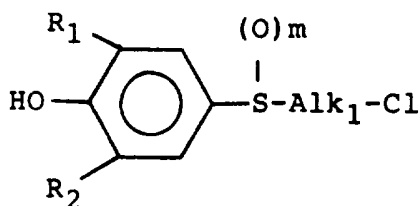
(b) saatetaan yhdiste reagoimaan emäksen kanssa additiosuolan muodostamiseksi, tai

15

(c) kun B on $-NH-$, saatetaan yhdiste reagoimaan vetyhalogeenidin kanssa additiosuolan muodostamiseksi,

b) yhdiste, jolla on kaava

20

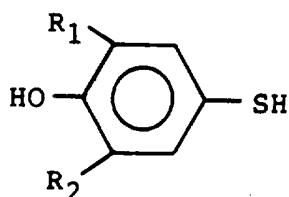


jossa R_1 , R_2 ja m merkitsevät samaa kuin edellä ja Alk_1 vastaa edellä määriteltyä ryhmää (A)_n, saatetaan reagoimaan kaavan $HX-Alk_2-R_3$ mukaisen yhdisteen kanssa, jossa X vastaa edellä määriteltyä ryhmää (B), Alk_2 vastaa edellä määriteltyä ryhmää (C)_p ja R_3 on CO_2H tai CO_2 -alkyyli, jonka alkyyliosassa on 1 - 6 hiiliatomia,

30

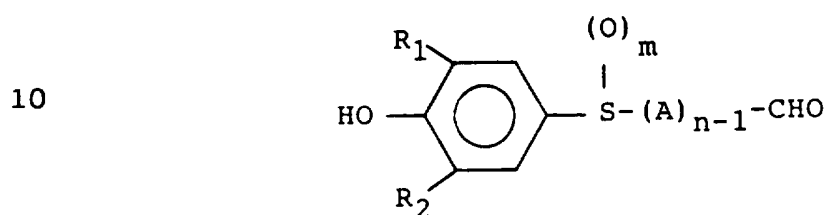
c) yhdiste, jolla on kaava

35

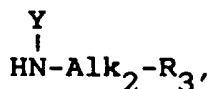


jossa R_1 ja R_2 merkitsevät samaa kuin edellä, saatetaan reagoimaan kaavan Cl-Alk₁-X-Alk₂-R₃ mukaisen ryhmän kanssa, jossa Alk₁ vastaa edellä määriteltä ryhmää (A)_n, X vastaa edellä määriteltä ryhmää (B), Alk₂ vastaa edellä määriteltä ryhmää (C)_p ja R₃ on CO₂H tai CO₂-alkyyli, jonka alkyyliosassa on 1 - 6 hiiliatomia, tai

d) yhdiste, jolla on kaava

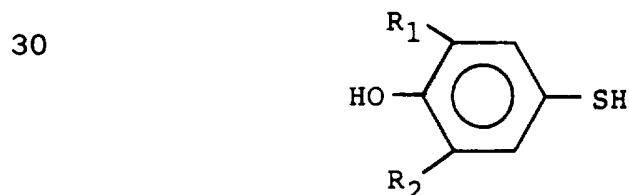


jossa R_1 , R_2 , m ja (A)_n merkitsevät samaa kuin edellä, saatetaan reagoimaan yhdisteen kanssa, jolla on kaava



20 jossa Y on vety, alkyyli, jossa on 1 - 6 hiiliatomia, fe-
nyyli tai bentsyyli, Alk₂ vastaa edellä määriteltä ryhmää
(C)_p ja R₃ on CO₂H tai CO₂-alkyyli, jonka alkyyliosassa on
1 - 6 hiiliatomia, sillä edellytyksellä, että kun R₃ on
CO₂-alkyyli, voidaan yhdiste valinnaisesti hapettaa hapolla
25 yhdisteen muodostamiseksi, jossa R₃ on CO₂H, ja kun R₃ on
CO₂H, voidaan yhdiste valinnaisesti saattaa reagoimaan
emäksen kanssa suolan muodostamiseksi, tai

e) yhdiste, jolla on kaava



35 jossa R_1 ja R_2 merkitsevät samaa kuin edellä, saatetaan

reagoimaan yhdisteen kanssa, jolla on kaava
 $\text{HO}-(\text{A})_n-(\text{B})-(\text{C})_p-\text{R}_3$, jossa $(\text{A})_n$, B ja $(\text{C})_p$ merkitsevät samaa
kuin edellä ja R_3 on CO_2 -alkyyli, jonka alkyyliosassa on
1 - 6 hiiliatomia, ja valinnaisesti

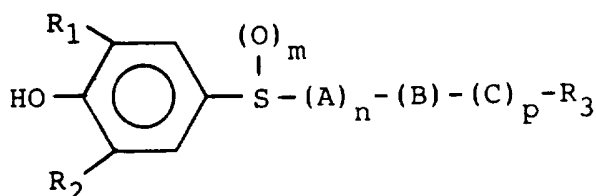
- 5 (a) hydrolysoidaan esteri hapon muodostamiseksi, tai
(b) kun B on $-\text{NH}-$, saatetaan yhdiste reagoimaan vetyhalo-
genidin kanssa additiosuolan muodostamiseksi, ja valinnai-
sesti karboksyylihapo, jossa R_3 on COOH , saatetaan reagoi-
maan edelleen

- 10 (1) emäksen kanssa suolan muodostamiseksi tai
(2) alkoholin kanssa esterin muodostamiseksi.

2. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä,
t u n n e t t u siitä, että valmistetaan $[2\text{S}^*-[3,5\text{-bis-}$
 $(1,1\text{-dimetyylietyyli})\text{-4-hydroksifenyylitio}]-1\text{R}^*\text{-metyyli-}$
15 $\text{propoksi}]\text{etikkahappo}$.

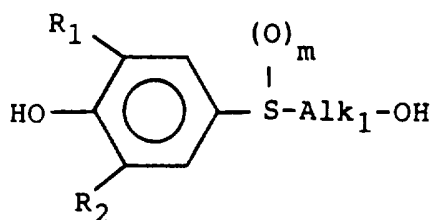
Patentkrav

1. Förfarande för framställning av en förening som
inhiberar 5-lipoxygenas och med formeln



i vilken R_1 och R_2 är lika eller olika och oberoende av
varandra är tert-alkyl med 4 - 10 kolatomer eller fenyl,
A är metylen eller metylen, som substituerats med alkyl
med 1 - 6 kolatomer, dialkyl, vars alkyldelar har 1 - 6
15 kolatomer, eller hydroxi, under förutsättning att då A
omfattar hydroximetylen, ligger hydroximetylengruppen inte
bredvid en heteroatom, B är svavel, sulfoxid, sulfon, sy-
re, -NH- eller kväve, som substituerats med alkyl med 1 -
6 kolatomer, fenyl eller bensyl, C är metylen eller mety-
20 len som substituerats med alkyl med 1 - 6 kolatomer, R_3 är
 CO_2H , CO_2 -alkyl med 1 - 6 kolatomer i alkyl delen eller en
tetrazolgrupp, m är 0 eller 1, n är 2, 3 eller 4 och p är
1, 2 eller 3, och av dess farmaceutiskt godtagbara salter,
k ä n n e t e c k n a t därav, att

25 a) en förening med formeln



i vilken R_1 , R_2 och m anger samma som ovan och Alk_1 motsva-
rar den ovan definierade gruppen $(\text{A})_n$, bringas att reagera
med en förening med formeln $\text{HX}-\text{Alk}_2-\text{R}_3$, i vilken X motsva-
rar den ovan definierade gruppen (B), under förutsättning

att då B är syre, är HX halogen, Alk₂ motsvarar den ovan definierade gruppen (C)_p och R₃ är CO₂H eller en CO₂-alkyl med 1 - 6 kolatomer i alkyliden, och valbart

(1) då R₃ är CO₂H:

5 (a) bringas föreningen att reagera med en bas för bildande av ett salt, eller

(b) bringas föreningen att reagera med en alkohol för bildande av en ester;

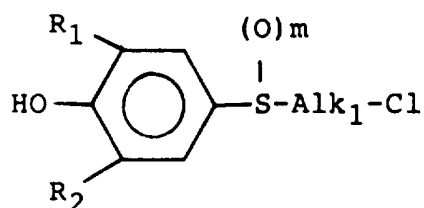
(2) då R₃ är en CO₂-alkyl:

10 (a) hydrolyseras estern för bildande av en syra, eller

(b) bringas föreningen att reagera med en bas för bildande av ett additionssalt, eller

(c) då B är -NH-, bringas föreningen att reagera med en vätehalogenid för bildande av ett additionssalt,

15 b) en förening med formeln

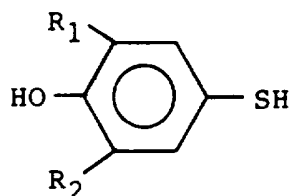


20

i vilken R₁, R₂ och m anger samma som ovan och Alk₁ motsvarar den ovan definierade gruppen (A)_n, bringas att reagera med en förening med formeln HX-Alk₂-R₃, i vilken X motsvarar den ovan definierade gruppen (B), Alk₂ motsvarar den ovan definierade gruppen (C)_p och R₃ är CO₂H eller en CO₂-alkyl med 1 - 6 kolatomer i alkyliden,

25

c) en förening med formeln



30

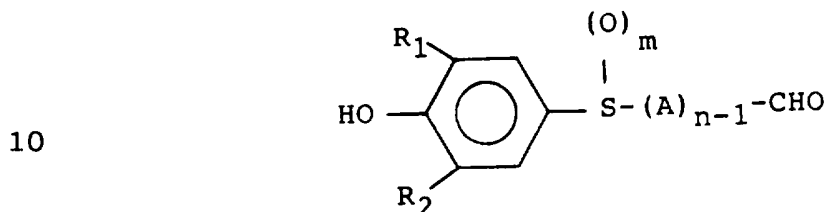
35

i vilken R₁ och R₂ anger samma som ovan, bringas att reage-

ra med en förening med formeln $\text{Cl-Alk}_1\text{-X-Alk}_2\text{-R}_3$, i vilken Alk_1 motsvarar den ovan definierade gruppen (A)_n, X motsvarar den ovan definierade gruppen (B), Alk_2 motsvarar den ovan definierade gruppen (C)_p och R_3 är CO_2H eller en CO_2 -alkyl med 1 - 6 kolatomer i alkyl delen, eller

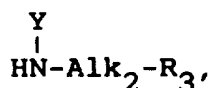
5

d) en förening med formeln



i vilken R_1 , R_2 , m och $(\text{A})_n$ anger samma som ovan, bringas att reagera med en förening med formeln

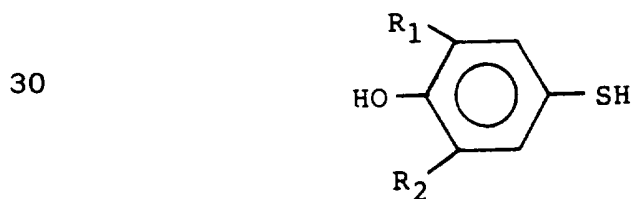
15



i vilken Y är väte, en alkyl med 1 - 6 kolatomer, fenyl eller bensyl, Alk_2 motsvarar den ovan definierade gruppen (C)_p och R_3 är CO_2H eller en CO_2 -alkyl med 1 - 6 kolatomer i alkyl delen, under förutsättning att då R_3 är en CO_2 -alkyl, kan föreningen valbart oxideras med en syra för bildande av en förening, i vilken R_3 är CO_2H , och då R_3 är CO_2H , kan föreningen valbart bringas att reagera med en bas för bildande av ett salt, eller

25

e) en förening med formeln



i vilken R_1 och R_2 anger samma som ovan, bringas att reagera med en förening med formeln $\text{HO-(A)}_n\text{-(B)-(C)}_p\text{-R}_3$, i vilken

35

(A)_n, B och (C)_p anger samma som ovan och R₃ är en CO₂-alkyl med 1 - 6 kolatomer i alkyliden, och valbart

(a) hydrolyseras estern för bildande av en syra, eller

5 (b) då B är -NH-, bringas föreningen att reagera med en vätehalogenid för bildande av ett additionssalt, och valbart bringas karboxylsyran, i vilken R₃ är COOH, att reagera vidare med

(1) en bas för bildande av ett salt, eller

(2) en alkohol för bildande av en ester.

10 2. Förfarande enligt patentkravet 1, k ä n n e - t e c k n a t därav, att man framställer [2S*-[3,5-bis-(1,1-dimetyletyl)-4-hydroxifenyl]tio]-1R*-metylpropoxi]-ättiksyra.