

(19)



SUOMI - FINLAND

(FI)

PATENTTI- JA REKISTERIHALLITUS

PATENT- OCH REGISTERSTYRELSEN

FINNISH PATENT AND REGISTRATION OFFICE

(10) **FI 772512 A7**

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

(21) Patentihakemus - Patentansökan - Patent application 772512

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

(22) Tekemispäivä - Ingivningsdag - Filing date **23.08.1977**

(23) Saapumispäivä - Ankomstdag - Reception date **23.08.1977**

(41) Tullut julkiseksi - Blivit offentlig - Available to the public **28.02.1978**

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

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

27.08.1976 GB 35680

(71) Hakija - Sökande - Applicant

1 •Beecham Group Limited, Beecham House 4, Burton Road, London S.W.9, ISO-BRITANNIA, (GB)

(72) Keksijä - Uppfinnare - Inventor

1 •Morgan, B., United Kingdom, ISO-BRITANNIA, (GB)

2 •Baggaley, Keith Howard, United Kingdom, ISO-BRITANNIA, (GB)

3 •Hindley, Richard Mark, United Kingdom, ISO-BRITANNIA, (GB)

(74) Asiamies - Ombud - Agent

Berggren Oy Ab, Antinkatu 3 C, 00100 Helsinki

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

Biologisesti aktiiviset yhdisteet

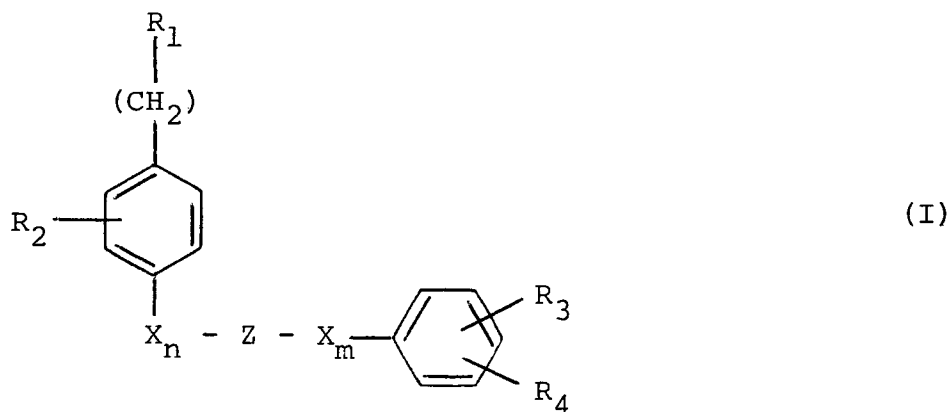
Biologiskt aktiva föreningar

BEECHAM GROUP LIMITED, Beecham House, Great West Road, Brentford,
Middlesex, Iso-Britannia

Biologisesti aktiiviset yhdisteet - Biologiskt aktiva föreningar

Esillä oleva keksintö koskee sellaisia yhdisteitä, joilla on hypolipidinen aktiivisuus, menetelmää niiden valmistamiseksi ja niitä sisältäviä farmaseuttisia seoksia.

Brittiläisessä patenttijulkaisussa n:o 1 482 195 on esitetty sellaisten kaavan (I) mukaisten yhdisteiden luokka, joilla on hypolipidinen aktiivisuus



jossa kaavassa R₁ on karboksyylihapporyhmä tai karboksyylihapporyhmän esteri tai hydratsidi, alkyyliryhmä, joka mahdollisesti on

substituoitu yhdellä tai useammalla hydroksyyli-ryhmällä, nitriili, formyyl, C_{1-6} -alkanoyyli tai karboksyyli-substituoitu C_{1-6} -alkanoyyli-ryhmä, R_2 on vetyatomi tai alempi alkyyliryhmä tai alempi alkoksyyli-ryhmä,

R_3 on vety tai halogeeni-atomit tai alempi alkyyl- tai alempi alkoksyyli-ryhmä,

R_4 on vety tai halogeeni-atomit tai fenyyli-, alempi alkyyl-, alempi alkoksyyli-, halo-alempi alkyyl- tai nitro-ryhmä, tai

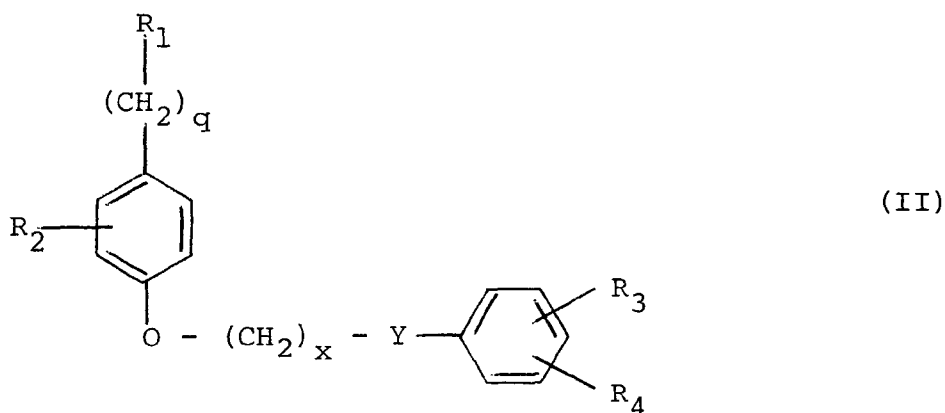
R_3 ja R_4 muodostavat yhdessä kondensoitun bentseenirenkaan jäännöksen,

Z on happi tai rikki,

X on suoran tai haarautuneen ketjun omaava alempi alkyleeni-, alempi alkyleenioksi-, alempi alkyleenitio- tai alempi alkyleenikarbonyyli-ryhmä,

q on nolla tai kokonaisluku 1-12 ja toinen luvusta m ja n on nolla ja toinen on yksi.

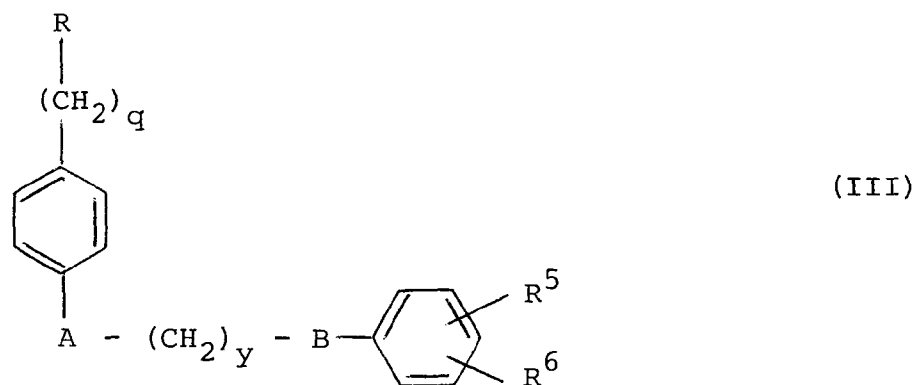
Mainitun julkaisun mukaisella yhdisteryhmällä on rakenne (II)



joissa kaavoissa R_1 , R_2 , R_3 , R_4 ja q on määriteltä edellä kaavan (I) yhteydessä, X on kokonaisluku 1-6 ja Y on happi tai rikki.

Kaavan (I) ja kaavan (II) yhdisteiden luokassa vaihtelee hypolipideeminen aktiivisuus luonnollisesti yhdisteestä toiseen, ja erikoisesti ei ole olemassa mitään korrelaatiota kokonaisluvun x arvon ja yhdisteen hypolipideemisen aktiivisuuden välillä. Olemme nyt todenneet, että mikäli kokonaisluku x kasvaa suuremmaksi kuin kuusi, paranee yhdisteiden hypolipideeminen aktiivisuus aivan yllättävästi.

Esillä olevan keksinnön mukaisesti aikaansaadaan täten yhdiste, jolla on kaava (III):



jossa kaavassa R on karboksyylihappo tai sen suola, ester, amidi tai hydroksidi, alkyyliryhmä, joka mahdollisesti on substituoitu yhdellä tai useammalla hydroksyyli- tai nitriili-, formyyl-, C_{1-6} -alkyylikarbonyyli- tai karboksyyli- tai esteröity karboksyyli-substituoitu C_{1-6} -alkyylikarbonyyliryhmä, q on nolla tai kokonaisluku 1-12, A ja B ovat happi tai rikki, y on kokonaisluku 7-25, R^5 on vety, halogeeni, C_1-C_6 -alkyyli tai C_1-C_6 -alkoksi, ja R^6 on vety, halogeeni, C_1-C_6 -alkyyliamino-, halo- (C_1-C_6) -alkyyli- tai karboksyyliesteriryhmä, tai R^5 ja R^6 muodostavat, kun ne sijaitsevat viereisissä hiiliatomeissa, metyleenidioksyryhmän.

Kun ryhmä R on karboksyylihapporyhmän suola, ovat sopivia suolanmuodostusioneja metalli-ionit, esim. aluminium, alkalimetalli-ionit, kuten natrium tai kalium, maa-alkalimetalli-ionit, kuten kalsium tai magnesium, ja ammonium- tai substituoituneet ammoniumionit, esim. sellaiset, jotka on johdettu alempi alkyylamiineista, kuten trietyylamiini, hydroksialempi alkyylimiinit, kuten 2-hydroksietyyliamiini, bis-(2-hydroksietyyli)-amiini tai tri-(2-hydroksietyyli)-amiini, sykloalkyyliamiinit, kuten bisykloheksyyliamiini, tai prokaiinista, dibentsyyliamiinista, N,N-dibentsyylietyleenidiamiinista, 1-efenamiinista, N-etyyliamiinista, N,N'-bis-dehydroabietyylietyyliidiamiinista, tai pyridiinityypiset emäkset, kuten pyridiini, kolidiini tai kinoliini.

Sopivia estereitä ovat alkyylit, sykloalkyyli, alkenyyli, alkynyyli, aryyli, aralkyyli, tai heterosykliset ryhmät, joista mikä hyvänsä voi olla substituoitu. Tällaisia sopivia ryhmiä ovat mm. seuraavat: (a) alkyylit, erikoisesti C_{1-6} -alkyyli, kuten metyyli, etyyli, n- ja isopropyylit, n-, sek-, iso- ja tert-butyylit ja pentyylit,

- (b) substituoitua C_{1-6} -alkyyliä, joissa substituenttina on ainakin jokin seuraavista: kloori, bromi, fluori, nitro, karbo(C_{1-6})alkoksi, C_{1-6} -alkanoyyli, C_{1-6} -alkoksi, syano, C_{1-6} -alkyylimerkaptto, C_{1-6} -alkyyliisulfinyyli, C_{1-6} -alkyyliisulfonyyli, 1-indanyyli, 2-indanyyli, furyyli, pyridyyli, 4-imidatsolyyli, ftaali-imino, atsetidino, atsiridino, pyrrolidino, piperidino, morfolino, tiomorfolino, N-(C_{1-6} -alkyyli)-piperatsino, pyrrolo, imidatsolo, 2-imidatsolino, 2,5-dimetyylipyrrolidino, 1,4,5,6-tetrahydropyrimidino, 4-metyyli-piperidino, 2,6-dimetyylipiperidino, alkyyliamino, dialkyyliamino, alkanoyyliamino, N-alkyylianiilino tai substituoitu N-alkyylianiilino, jossa substituentti on kloori, bromi, C_{1-6} -alkyyli tai C_{1-6} -alkoksi,
- (c) sykloalkyyli ja (C_{1-6} -alkyyli) substituoitu sykloalkyyli, jossa on 3-7 hiiliatomia sykloalkyyli-ryhmässä,
- (d) alkenyyli, jossa on aina 8 hiiliatomia.
- (e) alkenyyli, jossa on aina 8 hiiliatomia,
- (f) fenyyli ja substituoitu fenyyli, joissa substituentti on ainakin jokin seuraavista: kloori, bromi, fluori, C_{1-6} -alkoksi, C_{1-6} -alkanoyyli, karbo-(C_{1-6})-alkoksi, nitro tai di(C_{1-6})-alkyyliamino,
- (g) bentsyyli tai substituoitu bentsyyli, jossa substituentti on kloori, bromi, fluori, C_{1-6} -alkyyli, C_{1-6} -alkoksi, C_{1-6} -alkanoyyli, karbo-(C_{1-6})-alkoksi, nitro tai di(C_{1-6} -alkyyli)amino,
- (h) 5- tai 6-jäseninen heterosyklinen ryhmä, joka sisältää yhden tai useamman rikki- ja/tai typpi- ja/tai happiatomin renkaassa, joka mahdollisesti on kiinnittynyt toiseen 5- tai 6-jäseniseen hydrokarbyyli- tai heterosykliseen renkaaseen, ja joka voi olla substituoitu alkyyli-ryhmällä, jossa on 1-3 hiiliatomia, esim. jollakin seuraavista: tienyyli, furyyli, kinolyyli, metyyliisubstituoitu kinolyyli, fenatsinyyli, pyridyyli, metyyliipyridyyli, ftalidyyli, indanyyli, imidatsolyyli, tiadiatsolyyli, isoksatsolyyli, metyyliisoksatsolyyli, tetratsolyyli, metyyliitetratsolyyli, pyrimidinyyli, pyridyyli, pyratsinyyli, pyrrolidyyli, piperidyyli, morfolinyyli tai tiatsinyyli.

Edullisimpia esteriryhmiä ovat C_{1-6} -alkyyli-ryhmät, erikoisesti metyyli ja etyyli.

Muita sopivia ryhmiä R ovat alkyyli-ryhmät (erikoisesti suoran ketjun omaavat alkyyli-ryhmät, joissa on epätasainen lukumäärä hiiliatomeja), sellaiset alkyyli-ryhmät, jotka on substituoitu yhdellä tai useammalla hydroksyyli-ryhmällä, kuten hydroksimetyyli tai 1- tai 2-hydroksi-etyyli.

Yhdisteiden eräässä edullisessa luokassa on $-(CH_2)_q R$ ryhmä, joka muuttuu ihmisen kehossa karboksimeetyyliryhmäksi, jolla on kaava $-CH_2CO_2H$. Kun esim. q on pariton kokonaisluku, voi R olla karboksyyli tai sen suola tai esteri, ja kun q on parillinen kokonaisluku, voi R olla asetyyli-ryhmä, jolla on kaava $-CO.CH_3$. Eräässä edullisessa yhdistelmässä R on asetyyli-ryhmä ja q on 2.

Sopivia C_1-C_6 -alkyyli-ryhmiä R^5 ja R^6 ovat metyyli-, etyyli- ja suoran ja haarautuneen ketjun omaavat propyyli- ja butyyli-ryhmät.

Sopivia C_{1-6} -alkoksiryhmiä R^5 ja R^6 ovat metoksi- ja etoksiryhmät.

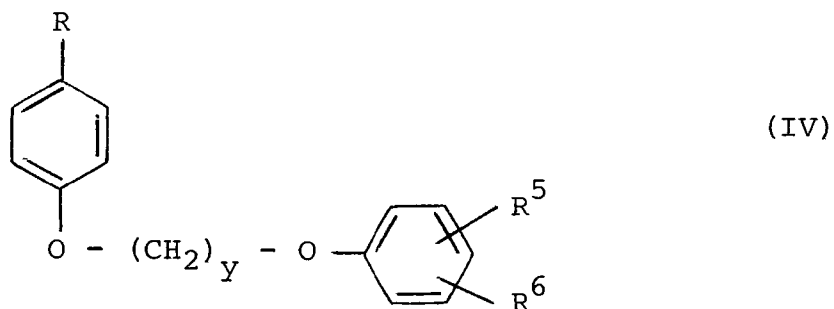
Eräs edullinen haloalkyyli-ryhmä R^6 on trifluorimetyyli-ryhmä.

R^5 on edullisesti vety ja R^6 on vety, C_{1-6} -alkyyli tai halogeeni, erikoisesti kloori.

Kokonaisluku y voi olla 7-25, mutta on edullisesti alueella 9-16 ja erikoisesti 10-14.

Edullisesti sekä A että B ovat happi.

Erästä keksinnön mukaisten yhdisteiden alaryhmää voidaan esittää kaavalla (IV):



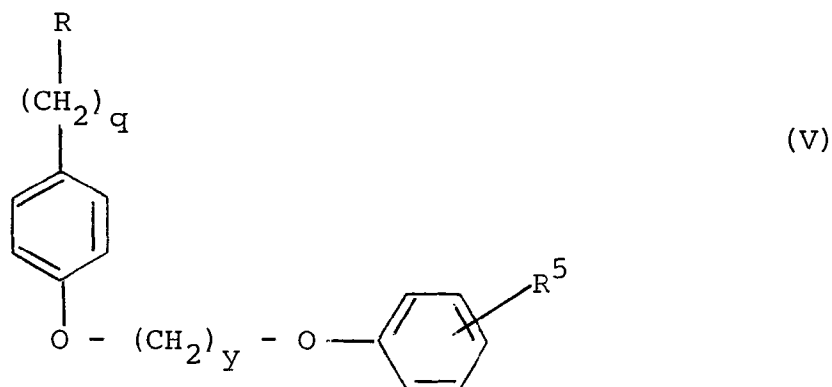
jossa kaavassa R , R^5 , R^6 ja y on määritelty kaavan (III) yhteydessä.

R^6 on edullisesti vety ja R^5 on 4-asemassa.

Spesifisiä kaavan (IV) mukaisia yhdisteitä ovat seuraavat:

n-1-(4-etoksikarbonyylifenoksi)-7-(4-kloorifenoksi)-heptaani;
 n-1-(4-etoksikarbonyylifenoksi)-8-(4-kloorifenoksi)-oktaani;
 n-1-(4-etoksikarbonyylifenoksi)-9-(4-kloorifenoksi)-nonaani;
 n-1-(4-etoksikarbonyylifenoksi)-10-(4-kloorifenoksi)-dekaani;
 n-1-(4-etoksikarbonyylifenoksi)-11-(4-kloorifenoksi)-undekaani;
 n-1-(4-etoksikarbonyylifenoksi)-12-(4-kloorifenoksi)-dodekaani;
 n-1-(4-etoksikarbonyylifenoksi)-13-(4-kloorifenoksi)-tridekaani;
 n-1-(4-etoksikarbonyylifenoksi)-14-(4-kloorifenoksi)-tetradekaani;
 n-1-(4-etoksikarbonyylifenoksi)-15-(4-kloorifenoksi)-pentadekaani;
 n-1-(4-etoksikarbonyylifenoksi)-20-(4-kloorifenoksi)-ikosaani;
 n-1-(4-etoksikarbonyylifenoksi)-10-(4-fluorifenoksi)-dekaani;
 n-1-(4-etoksikarbonyylifenoksi)-10-(4-metoksifenoksi)-dekaani;
 n-1-(4-asetyyliifenoksi)-12-(4-kloorifenoksi)-dodekaani.

Erästä toista sellaisten yhdisteiden ryhmää, joilla on hyvä hypoli-
pideeminen aktiivisuus, voidaan esittää kaavalla (V):



jossa kaavassa R, R⁵ ja y on määritelty kaavan (III) yhteydessä ja q on kokonaisluku 1-6.

Esimerkkejä sellaisista kaavan (V) mukaisista yhdisteistä, joissa q on 1, ovat seuraavat:

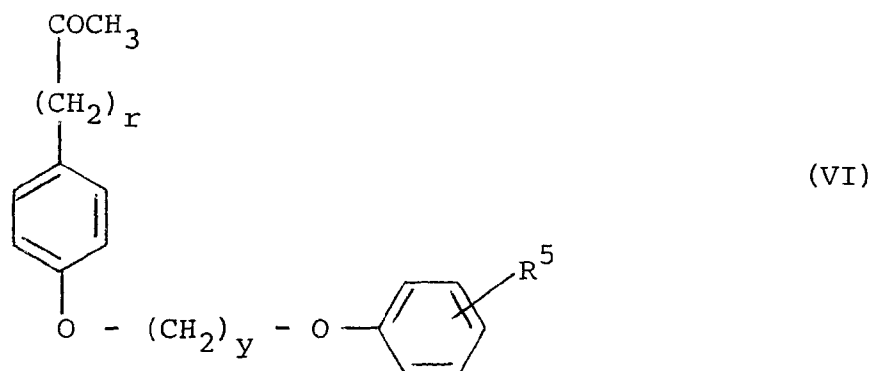
1-(4-etoksikarbonyylimetyylifenoksi)-7-(4-kloorifenoksi)-heptaani;
 ja
 1-(4-etoksikarbonyylimetyylifenoksi)-10-(4-kloorifenoksi)-dekaani.

Esimerkkejä sellaisista kaavan (V) mukaisista yhdisteistä, joissa q on 2, ovat seuraavat:

1-(4-β-etoksikarbonyylietyylifenoksi)-10-(4-kloorifenoksi)-dekaani;
 ja

1-(4- β -etoksikarbonyylietyylifenoksi)-12-(4-kloorifenoksi)-dodekaani.

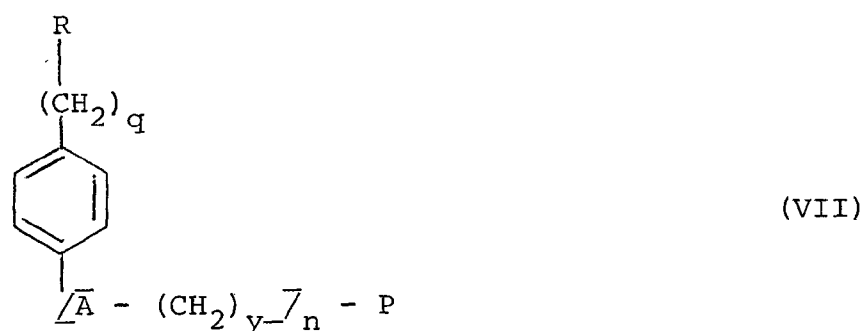
Erästä toista keksinnön mukaisten yhdisteiden alaluokkaa voidaan esittää kaavalla (VI):



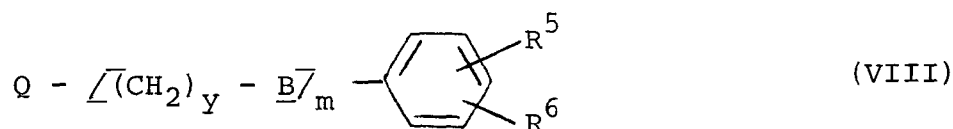
jossa kaavassa R^5 ja y on määritelty kaavan (III) yhteydessä ja r on parillinen kokonaisluku. r on edullisesti 2, 4 tai 6.

Eräs esimerkki kaavan (VI) mukaisista yhdisteistä on 1-4-(β -asetyylietyyli)fenoksi-10-4'-kloorifenoksi-dekaani.

Keksinnön mukaisia yhdisteitä voidaan valmistaa saattamalla yhdiste, jolla on kaava (VII):



reagoimaan sellaisen yhdisteen kanssa, jolla on kaava (VIII):



joissa kaavoissa R , R^5 , R^6 , A , B , q ja y on määritelty kaavan (III) yhteydessä, jompi kumpi luvuista n ja m on yksi ja toinen on nolla, P on $-AH$ jossa A on määritelty kaavan (III) yhteydessä tai sen reaktiokykyinen johdannainen kun n on nolla tai on helposti korvattavissa oleva ryhmä kun n on 1, ja q on $-BH$ jossa B on määritelty

kaavan (III) yhteydessä $\overline{7}$ tai sen reaktiokykyinen johdannainen kun m on nolla tai on helposti korvattavissa oleva ryhmä kun m on 1, ja muuttamalla mahdollisesti tämän jälkeen ainakin yksi ryhmä R , R^5 tai R^6 joksikin muuksi tällaiseksi ryhmäksi.

Ryhmien $-AH$ ja $-BH$ reaktiokykyisiin johdannaisiin sisältyvät niiden suolat ja muut johdannaiset, jotka lisäävät atomin A tai B nukleo-fiilisyyttä.

"Helposti korvattavissa olevalla ryhmällä" tarkoitetaan atomia tai ryhmää, joka voidaan korvata nukleofiilisellä keskuksella (kuten hydroksyylihapen tai alkoksidi-ionin elektroniparilla). Tällaisiin ryhmiin sisältyvät halidit, kuten jodi, bromi ja kloori, pseudohalidit, kuten atsidoryhmä, N_2 -aktiiviset esterit, kuten ryhmät $-O.SO_2CH_3$ ja $O.CO.OC_2H_5$, sellaiset yhdisteet, jotka on valmistettu in situ dehydratoimisaineista, kuten karbodi-imidit tai karbonyyli-di-imidatsolit, fosforipentakloridi, fosforyylikloridi, tionyylikloridi tai fosforipentoksidi, tai muut tällaiset helposti poistuvat ryhmät.

Sellaisten yhdisteiden valmistamiseksi, joissa A tai B on happi, on ryhmä $-AH$ tai $-BH$ hydroksyyli-ryhmä. Mikäli edellä mainitussa kondensaatioreaktiossa käytetty hydroksyyliyhdiste on suolan muodossa, on se tavallisesti natrium- tai kaliumsuolan muodossa.

Kun kondensaatioreaktiossa käytetään suolaa eräänä reagoivana aineena, valmistetaan tämä suola edullisesti voimakkaan emäksen, esim. natriumhydridin, natriumamidin tai natriumalkoksidin tai natriummetoksidin avulla. Sopivia reaktiossa käytettäviä liuottimia ovat dimetyyliformamidi tai dimetyylisulfoksidi (erikoisesti käytettäessä emäksenä natriumhydridiä tai natriumamidia), metanoli (käytettäessä natriummetoksidia) ja etanoli (käytettäessä natriumetoksidia).

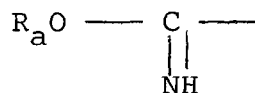
Voi olla edullista modifioida substituentit R , R^5 ja/tai R^6 pikemmin kondensaatioreaktion jälkeen kuin sitä ennen. Täten on edullista valmistettaessa kaavan (III) mukaisia yhdisteitä silloin, kun R käsittää amidi- tai karboksyylihapporyhmän, valmistaa ensin vastaava yhdiste, jossa on karboksyylihapoesteriryhmä ja muuttaa sitten tämä ryhmä karboksyylihapporyhmäksi tai amidiksi tavanomaisella tavalla.

Samalla tavoin, mikäli ryhmä R sisältää hydroksyyli-ryhmän, voi olla edullista suojata se ensin muodostamalla helposti hydrolysoituva esteri, joka voidaan myöhemmin poistaa kondensaatioreaktion jälkeen.

Vaihtoehtoisia menetelmiä sellaisten yhdisteiden valmistamiseksi, joissa R käsittää esteriryhmän, ovat vapaan hapon tai sen suolan tai jonkin muun hapon reaktiokykyisen johdannaisen esteröiminen, tai sellaisen yhdisteen transesteröiminen, jossa on erilainen esteriryhmä. Esteröiminen voidaan suorittaa millä hyvänsä sopivalla tavalla, esim. saattamalla vapaa happo reagoimaan (a) sopivan alkoholin kanssa katalyytin, kuten voimakkaan hapon, kuivan kloorivedyn tai p-tolueenisulfonihapon läsnäollessa, tai (b) sopivan alkoholi-halidin tai sulfaatin kanssa dimetyylisulfoksidin tai kalsiumkarbonaatin läsnäollessa, tai halidin kanssa heksametyylifosforiamidin läsnäollessa, tai (c) käyttäen faasin siirto-katalyyttimenetelmää alkoholi-halidin ja/tai -sulfaatin kanssa vesipitoisessa ja/tai orgaanisessa liuoksessa kvaternäärisen ammoniumsuolan, kuten tetrabuttyliammoniumbisulfaatin tai -halidin läsnäollessa, tai käyttäen bentsyyli-Trimetyyliammoniumhalidia.

Sellaisten yhdisteiden (III) muodostaminen, joissa R on esteri, voidaan myös toteuttaa tavanomaisilla transesteröimismenetelmillä, esim. esterin reaktion avulla sopivan sekundäärisen alkoholin kanssa katalyytin, kuten alkoholin natriumsuolan tai kuivan kloorivedyn, p-tolueenisulfonihapon tai kaliumsyanidin, läsnäollessa.

Sellaisia kaavan (III) mukaisia yhdisteitä, joissa R on esteri, voidaan myös valmistaa suorittamalla vastaavan nitriliin ($R=CN$) alkanolyysi tai hydrolysoimalla sellainen aminoeetteriyhdiste, jolla on kaava (III), jossa R on ryhmä, jolla on kaava



jossa R_a on alkoholin tai fenolin hiilivetyjäännös.

Sellaisia yhdisteitä, joissa R käsittää karboksyyli-ryhmän, voidaan valmistaa hapettamalla vastaava esituote, jolla on kaava (III), jossa R on valittu seuraavista ryhmistä:

- a) formyyli;
- b) metyyli;
- c) hydroksimetyyli;
- d) vinyyli tai substituoitu vinyyli;
- e) asyyli.

Esimerkkejä sellaisista reagensseista, joita voidaan käyttää tällaisten hapetuskäsittelyjen suorittamiseksi, ovat seuraavat:

- a) emäksinen hopeaoksidi tai väkevä typpihappo;
- b) hapan natrium- tai kaliumdikromaatti;
- c) mangaanidioksidi ja tämän jälkeen emäksinen hopeaoksidi;
- d) vesipitoinen kaliumpermanganaatti orgaanisessa liuottimessa, kuten bentseenissä, kvaternäärisen ammoniumsuolan, kuten tetrabuttyliammoniumhalidin, läsnäollessa;
- e) hypohaliitti. Asyyliiryhmä voi olla asetyyliiryhmä (CH_3CO). Hypohaliitti-reagenssi on edullisesti natriumhypohaliitti, joka voidaan muodostaa in situ vesipitoisessa liuoksessa natriumhydroksidin reagoitessa jodin ja kaliumjodidin seoksen kanssa. Haluttu vapaa happo voidaan erottaa ja muuttaa miksi hyvänsä halutuksi suolaksi tunnetuilla menetelmillä.

Sellaisia yhdisteitä, joissa R sisältää karboksyylihapporyhmän, voidaan myös valmistaa käyttäen hapon tai emäksen avulla katalysoitua sellaisen vastaavan kaavan (III) mukaisen yhdisteen hydrolyysiä, jossa R on valittu seuraavista ryhmistä:

- a) karboksyylihappoamidiryhmä;
- b) nitriiliryhmä ($-\text{CN}$);
- c) esteröity karboksyylihapporyhmä.

Amidien hydrolyysi voidaan suorittaa käyttäen mineraalihappokatalyyttiä, sopivasti kloorivetyhappoa tai rikkihappoa. Emäksellä katalysoitu hydrolyysi voidaan toteuttaa käyttäen alkalimetalli- tai maa-alkalimetallihydroksidia, esim. natrium- tai kaliumhydroksidia. Hydrolyysireaktio toteutetaan sopivasti vesiliuoksessa ja suhteellisen voimakkaissa reaktio-olosuhteissa, esim. kuumentamalla palautusjäähdyttämällä useita tunteja. Haluttu yhdiste voidaan erottaa vapaana haponä neutraloimalla saatu reaktioseos tai vastaavana emäs-additiosuolana (esim. natriumsuolana natriumhydroksidia käytettäessä) tai happoadditiosuolana (esim. hydrokloridina HCl :ää käytettäessä).

Vaihtoehtoisesti voidaan vapaa happo muuttaa miksi hyvänsä halutuksi suolaksi tavanomaisilla menetelmillä.

Sellaisen yhdisteen hydrolysoimiseksi, jossa R on nitriiliryhmä, vapautetaan ammoniakkia, ja täten edullisin katalyytti on happo, joka sitoo tämän ammoniakin, esim. halogeenivety, kuten HCl tai HBr. Emäksen avulla katalysoitua hydrolyysiä käytettäessä vapautuu ammoniakkia ja happo saadaan alkalisuolana tai neutraloimisen jälkeen vapaana happona.

Esteröidyn karboksyylihapporyhmän hydrolysoimiseksi käsittää menetelmä edullisesti hydrolyysin voimakasta emästä, kuten natriumhydroksidia, käyttäen. Esteröidyt karboksyylihapporyhmät R voivat olla esim. alempi alkoksikarbonyyliryhmä, kuten metoksikarbonyyli- tai tertiäärisiä butoksikarbonyyliryhmiä. Ne huomautukset, jotka aikaisemmin tehtiin saadun vapaan hapon suolojen suhteen, pätevät myös tässä tapauksessa.

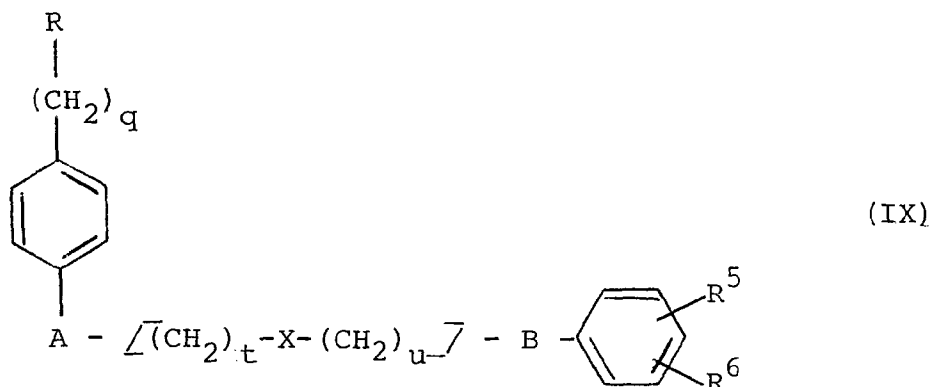
Eräs toinen menetelmä kaavan (III) mukaisten yhdisteiden valmistamiseksi, joissa R on karboksyylihapporyhmä, käsittää sellaisen yhdisteen karbonoimisen, jolla on kaava (II), jossa kaavassa R on ryhmä, jolla on kaava:



jota seuraa hydrolyysi, jossa kaavassa M on magnesium, kalsium tai litium, ja X on kloori, bromi tai jodi. Tällaiset reagenssit ovat luonnollisesti tältä alalta hyvin tunnettuja ja niitä voidaan valmistaa tunnetuilla menetelmillä. Karbonoiminen toteutetaan edullisesti käyttäen kaasumaista hiilidioksidia, mutta haluttaessa voidaan myös käyttää kiinteätä hiilidioksidia. Karbonoimisen jälkeen muodostuneen välituotteen hydrolyysi voidaan toteuttaa yksinkertaisesti vettä lisäämällä.

Sellaisia kaavan (III) mukaisia yhdisteitä joissa R on hydroksimeyyli-ryhmä, voidaan valmistaa pelkistämällä sellainen yhdiste, jossa R on formyyl- tai esteriryhmä.

Eräs vaihtoehtoinen menetelmä keksinnön mukaisten yhdisteiden valmistamiseksi käsittää sellaisen yhdisteen pelkistämisen, jolla on kaava (IX):



jossa kaavassa R, q, A, B, R⁵ ja R⁶ on määritelty kaavan (III) yhteydessä, X on joko karbonyyliryhmä -C(=O)- tai alkynyyliiryhmä $\text{-C}\equiv\text{C-}$, ja t ja u ovat kokonaislukuja niin, että hiiliatomien kokonaislukumäärä ryhmässä $\text{-(CH}_2\text{)}_t\text{-X-(CH}_2\text{)}_u\text{-}$ on 7-25.

Mitä hyvänsä pelkistysmenetelmiä voidaan käyttää riippuen ryhmän X luonteesta kunhan nämä menetelmät eivät pelkistä molekyylin muita ryhmiä. Eräs sopiva menetelmä on silloin, kun X on karbonyyli, alkalimetalli-boorihydridi-reagenssin, kuten natriumsyanoborihydridin, käyttö käsiteltäessä yhdisteen (IX) vastaavaa hydratsonia.

Kun X on alkyyli, on eräs sopiva menetelmä yhdisteen (IX) pelkistämiseksi katalyyttinen hydraus esim. platinaoksidin läsnäollessa.

Keksinnön mukaisia hypolipideemisiä yhdisteitä voidaan muodostaa annostelua varten millä hyvänsä sopivalla tavalla käyttäen tältä alalta tunnettua tekniikkaa. Keksintö käsittää näin ollen myös sellaiset farmaseuttiset seokset, jotka sisältävät kaavan (III) mukaisesti yhdistettä yhdessä farmaseuttisesti sopivan kantaja- tai lisäaineen kanssa.

Seokset voidaan muodostaa annostelua varten millä hyvänsä sopivalla tavalla vaikkakin oraallinen annostelutapa on edullisin, Seokset voivat olla tablettien, kapselien, jauheiden, rakeiden tai neste-mäisten preparaattien, kuten oraalisten tai steriilien parenteraalisten liuosten tai suspensioiden muodossa.

Oraalista annostelua varten tarkoitetut tabletit ja kapselit voivat olla annosyksikkömuodossa ja voivat sisältää tavanomaisia lisäaineita, kuten sideaineita, esim. siirappia, akaasiaa, gelatiinia, sorbitolia, traganttia tai polyvinyylipyrrolidonia, täyteaineita, esim.

laktoosia, sokeria, maissitärkkelystä, kalsiumfosfaattia, sorbitolia tai glysiiniä, tabletoimis- ja voiteluaineita, esim. magnesiumstea-
raattia, talkkia, polyetyleeniglykolia tai piidioksidia, hajotusai-
neita, esim. perunatarkkelystä, tai sopivia kostutusaineita, kuten
natriumlauryylisulfaattia. Tabletit voidaan päällystää tavanomai-
sesta farmaseuttisesta käytännöstä hyvin tunnetuilla menetelmillä.
Oraaliset nestemäiset preparaattit voivat olla esim. vesi- tai öljy-
suspensoiden, liuosten, emulsioiden, siirappien tai eliksiirien muo-
dossa tai kuivatutuotteina, joita voidaan käyttää yhdessä veden tai
muiden sopivien väliaineiden kanssa. Tällaiset nestemäiset prepara-
attit voivat sisältää tavanomaisia lisäaineita, kuten suspendoimisai-
neita, esim. sorbitolia, siirappia, metyyliiselluloosaa, glukosisii-
rappia, gelatiinia, hydroksietyyliiselluloosaa, karboksietyyliisellu-
loosaa, aluminiumstearaattigeeliä tai hydrattuja, nautittavia
rasvoja, emulgoimisaineita, esim. lesitiiniä, sorbitaanimonoo-oleaat-
tia tai akaasiaa, vettä sisältämättömiä väliaineita (jotka voivat
sisältää nautittavia öljyjä), esim. manteliöljyä, fraktioitua koo-
kospähkinäöljyä, öljymäisiä estereitä, kuten glyseriiniä, propylee-
niglykolia tai etyylialkoholia, säilöntäaineita, esim. metyyli- tai
propyyli-p-hydroksibentsoaattia tai sorbiinihappoa, ja haluttaessa
tavanomaisia maku- ja väriaineita.

Peräpuikot sisältävät tavanomaisia peräpuikkojen perusaineita, esim.
kookosrasvaa, voita tai jotain muuta glyseridiä.

Parenteraalista annostelua varten valmistetaan juoksevia annosyk-
sikkömuotoja käyttäen määrättyä yhdistettä ja steriiliä väliainetta,
joista vesi on edullisin. Yhdiste voidaan riippuen väliaineesta ja
käytetystä väkevyydestä joko suspendoida tai liuottaa väliaineeseen.

Yhdiste voidaan annostella sellaisenaan yhdessä yhden tai useamman
farmaseuttisesti sopivan kantajan kanssa tai osana päivittäisestä
ravinnosta. Viimemainitussa tapauksessa voi mainitun yhdisteen mää-
rä olla pienempi kuin 1 paino-% ravintoaineen määrästä eikä ole
edullisesti suurempi kuin 1/2 paino-%. Ihmisen käyttämä ravintoai-
ne voi käsittää tavallisia ravintoaineita, johon tätä esterä on
lisätty, ja samalla tavoin eläinten ravintoaine voi käsittää tavan-
omaisia ravintoaineita tai rehuja, ja yhdiste voidaan lisätä yksi-
nään tai käyttäen esisekoitetta.

Tarkoituksella aikaansaada seerumin lipidipitoisuuden tehokas aleneminen on tätä yhdistettä annettava eläimille tai potilaalle edullisesti määrässä 1-10 g/vrk, ja yleensä on kaikkein sopivinta hajottaa päivittäinen annos siten, että annetaan useita pienempiä mautkaampia annoksia.

Seuraavat esimerkit kuvaavat muutamien keksinnön mukaisten yhdisteiden valmistusta.

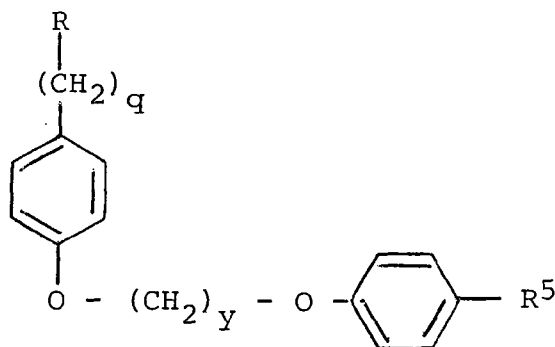
Esimerkki 1

n-1-(4-etoksikarbonyylifenoksi)-7-(4-kloorifenoksi)-heptaani

Natriumia (2,5 g; 0,11 M) liuotettiin absoluuttiseen etanoliin (50 ml) ja tähän lisättiin etyyli-4-hydroksibentsoaattia (16,6 g; 0,10 M) etanolissa (50 ml) huoneen lämpötilassa. Seosta sekoitettiin huoneen lämpötilassa 15 min, siihen lisättiin 1-bromi-7-(4-kloorifenoksi)-heptaania (0,10 M) etanolissa (50 ml) yhdessä erässä ja seosta keitettiin palautusjäähdyttären ja sekoittaen 24 h. Kuuma liuos suodatettiin natriumbromidin poistamiseksi, etanoli poistettiin tyhjössä, tuote liuotettiin dikloorimetaaniin (100 ml) ja pestiin 5 %:sella natriumhydroksidiliuoksella (2 x 100 ml) ja vedellä (2 x 100 ml). Dikloorimetaaniliuos kuivattiin (MgSO_4), suodatettiin, haihdutettiin ja tuote puhdistettiin kiteyttämällä etanolista, sp. 70-71°.

Esimerkit 2-13

Seuraavat yhdisteet valmistettiin menetelmällä, joka on oleellisesti samanlainen kuin esimerkissä 1 on kuvattu:



Esimerkki n:o	R	q	y	R ⁵	sp. (°C)	Puhdistus- menetelmä*
2	CO ₂ C ₂ H ₅	0	8	Cl	61-62	a
3	CO ₂ C ₂ H ₅	0	9	Cl	65-66	a
4	CO ₂ C ₂ H ₅	0	10	Cl	68	a
5	CO ₂ C ₂ H ₅	0	12	Cl	67-69	b
6	CO ₂ C ₂ H ₅	0	10	F	59-61	b
7	CO ₂ C ₂ H ₅	1	7	Cl	46	b
8	CO ₂ C ₂ H ₅	1	10	Cl	54	a
9	CO ₂ C ₂ H ₅	2	10	Cl	55	b
10	CO ₂ C ₂ H ₅	2	12	Cl	60-61	a
11	COCH ₃	2	10	Cl	75	a
12	CO ₂ C ₂ H ₅	0	10	OCH ₃	89-91	b
13	COCH ₃	0	12	Cl		

* a: puhdistaminen kiteyttämällä etanolista
b: puhdistaminen kromatograafisesti.

Esimerkki 14

1-(4-etoksikarbonyylifenoksi)-13-(4-kloorifenoksi)-tridekaani

Seosta, jossa oli 1-(4-kloorifenoksi)-13-tridekanolia (3,27 g; 0,01 M), etyyli-4-hydroksibentsoaattia (2,49 g; 0,015 M) ja disykloheksyylikarbodi-imidiä (3,09 g; 0,015 M) kuumennettiin lämpötilassa 100-105°C 5 h samalla sekoittaen. Reaktioseos jäähdytettiin huoneen lämpötilaan, siihen lisättiin dikloorimetaania ja seos suodatettiin. Suodos haihdutettiin kuiviin alipaineessa ja raakatuotetta (5,95 g) käsiteltiin kromatograafisesti piioksidigeelillä (250 g) dikloorimetaanissa, jolloin saatiin 1-(4-etoksikarbonyylifenoksi)-13-(4-kloorifenoksi)-tridekaania (1,82 g; 38 %). Sp. 75-77°C.

Esimerkki 15

1-(4-etoksikarbonyylifenoksi)-11-(4-kloorifenoksi)-undekaani

valmistettiin oleellisesti samanlaisella menetelmällä, joka on kuvattu esimerkissä 14, sp. 94-95°C.

Esimerkki 16

1-(4-etoksikarbonyylifenoksi)-15-(4-kloorifenoksi)-pentadekaani

a) Natriumia (0,69 g; 0,03 M) liuotettiin absoluuttiseen etanoliin (30 ml) samalla ilmakehän kosteudelta suojaten. Sitten lisättiin etyyli-4-hydroksibentsoaattia (4,98 g; 0,03 M) absoluuttisessa etanolissa (20 ml) ja seosta sekoitettiin huoneen lämpötilassa 30 min. Tämän jälkeen lisättiin liuos, jossa oli 1-bromi-15-(4-kloorifenoksi)-pentadekan-11-onia (8,62 g; 0,02 M) absoluuttisessa etanolissa (300 ml) ja seosta keitettiin palautusjäähdyttämällä ja sekoittaen 8 h. Jäähdyttämisen jälkeen huoneen lämpötilaan lisättiin dikloorimetaania (200 ml) ja seos uutettiin 5 %:sella natriumhydroksidiliuoksella (2 x 100 ml) ja vedellä (1 x 100 ml). Liuos kuivattiin (MgSO_4) ja liuotin haihdutettiin alipaineessa ja raakatuote (8,75 g) puhdistettiin kromatograafisesti piioksidigeelillä (300 g) dikloorimetaanissa, jolloin saatiin 1-(etoksikarbonyylifenoksi)-15-(4-kloorifenoksi)-pentadekan-11-onia (5,07 g; 33 %), sp. 95-96°C.

b) 1-(4-etoksikarbonyyli)-15-(4-kloorifenoksi)-pentadekan-11-oniin (2,07 g; 0,004 M) 1:1 dimetyyliformamidi-sulfolaanissa lisättiin tosyylhydratsiiniä (0,93 g; 0,05 M) ja p-tolueenisulfonihappoa (0,12 g). Seosta kuumennettiin lämpötilassa 105°C 1 h samalla sekoittaen, lisättiin sykloheksaania (8 ml) tässä lämpötilassa ja sitten lisättiin natriumsyanoboorihydridiä (1,01 g; 0,016 M) annoksittain 5 min kuluessa. Seosta sekoitettiin lämpötilassa 105°C 2 h, jäähdytettiin huoneen lämpötilaan ja lisättiin jääveteen (70 ml). Uutettaessa sykloheksaanilla (2 x 100 ml), jota seurasi kuivaaminen (MgSO_4) ja liuottimen haihduttaminen alipaineessa, saatiin hartsi-
maista ainetta (1,40 g), josta suoritettaessa kromatograafinen käsittely piidioksidigeelin avulla (50 g) dikloorimetaanissa saatiin 1-(4-etoksikarbonyylifenoksi)-15-(4-kloorifenoksi)-pentadekaania (1,20 g; 60 %), sp. 84-85°C.

Esimerkki 17

1-(4-etoksikarbonyylifenoksi)-14-(4-kloorifenoksi)-tetradekaani

Liuokseen, jossa oli natriumia (0,58 g; 0,025 M) absoluuttisessa etanolissa (15 ml), lisättiin etyyli-4-hydroksibentsoaattia (4,15 g; 0,025 M) absoluuttisessa etanolissa (20 ml) ja seosta sekoitettiin huoneen lämpötilassa 15 min. Sitten lisättiin liuos, jossa oli 1-bromi-14-(4-kloorifenoksi)-tetradek-9-yyä (7,00 g; 0,0175 M) absoluuttisessa etanolissa (20 ml) ja seosta keitettiin palautusjäähdyttämällä ja sekoittaen 6 h. Reaktioseos jäähdytettiin huoneen lämpötilaan, suodatettiin ja liuotin poistettiin alipaineessa. Jäännös-

öljyyn lisättiin dikloorimetaania (100 ml), liuos pestiin 5 %:sella natriumhydroksidiliuoksella (2 x 100 ml), kyllästetyllä natriumklooridiliuoksella (1 x 100 ml), kuivattiin ja haihdutettiin. Täten saatu öljy puhdistettiin kromatograafisesti piioksidigeelillä (250 g) dikloorimetaanissa, jolloin saatiin 1-(4-etoksikarbonyylifenoksi)-14-(4-kloorifenoksi)-tetradek-9-yyiniä (3,76 g; 44 %), sp. 52-53°C.

1-(4-etoksikarbonyylifenoksi)-14-(4-kloorifenoksi)-tetradek-9-yyini (2,00 g; 0,0041 M) etikkahapossa (15 ml) pelkistettiin vedyn ja PtO_2 :n (0,05 g) läsnäollessa lämpötilassa 60°C ilmakehän paineessa. Kun vedyn absorptio oli päättynyt, suodatettiin liuos, katalyytti pestiin hyvin etanolilla ja liuottimet haihdutettiin alipaineessa, jolloin saatiin väritöntä öljyä. 1-(4-etoksikarbonyylifenoksi)-14-(4-kloorifenoksi)-tetradekaania (1,62 g; 80 %), sp. 72,5-73,5°C, saatiin puhtaana kiteisenä yhdisteenä käsiteltäessä tätä öljyä kromatograafisesti piioksidigeelillä (100 g).

Esimerkki 18

1-(4-etoksikarbonyylifenoksi)-20-(4-kloorifenoksi)-ikosaania valmistettiin menetelmällä, joka oli oleellisesti samanlainen kuin esimerkissä 17, sp. 78-80°C.

Biologiset arvot

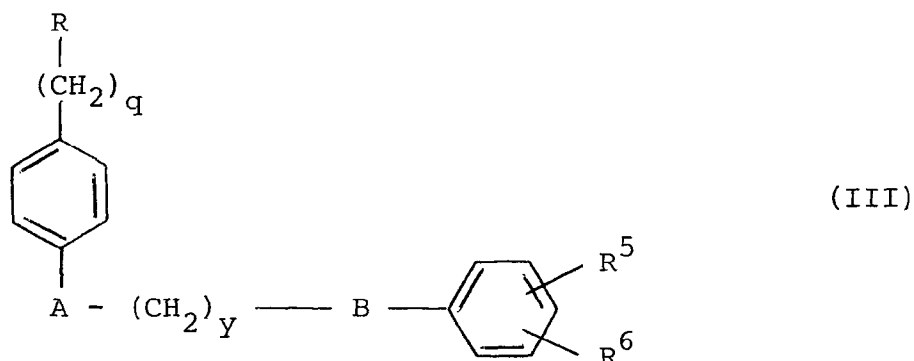
Useiden esillä olevan keksinnön mukaisten yhdisteiden hypokolesteroleeminen ja/tai hypotriglyserideeminen vaikutus määrättiin käyttäen seuraavaa koetta:

Kahdeksan urospuolisen albino-rotan ryhmälle (C.F.Y.-laji), joiden paino oli suunnilleen 150 g, annettiin jauhemaista tavanomaista ravintoa (oksoidia), johon yhdisteet lisättiin joko väkevyydessä 0,1 tai 0,25 %. Tällaista ravintoa annettiin useiden vuorokausien ajan. Rotat tapettiin sitten ja niiden seerumin kokonaiskolesteroli- ja triglyseridipitoisuudet määrättiin analyysilaitteella ("Technicon Autoanalyser"). Taulukossa 1 on esitetty tulokset esitettyinä kolesterolin alenemis-prosenttina ja triglyseridin alenemis-prosenttina vertailueläimiin verrattuna.

Esim. n:o	Määrä ravin- nossa (%)	Seerumin kolesteroli- pitoisuuden alenemis-%	Seerumin triglyseridi- pitoisuuden alenemis-%
1	0,25	31	71
2	0,25	30	48
3	0,25	32	79
4	0,25	43	74
5	0,10	25	66
6	0,25	51	59
8	0,25	14	74
9	0,1	42	67
10	0,1	12	48
11	0,25	13	61
14	0,10	31	68
15	0,10	16	42

Patenttivaatimukset

1. Menetelmä sellaisen yhdisteen valmistamiseksi, jolla on kaava (III):



jossa kaavassa R on karboksyylihapporyhmä tai sen farmaseuttisesti sopiva suola, esteri, amidi tai hydratsidi, alkyyliryhmä, joka mahdollisesti on substituoitu yhdellä tai useammalla hydroksyyli-ryhmällä, nitriili, formyyliryhmä, C₁₋₆-alkyylikarbonyyli tai karboksyyli tai esteröity karboksyyli, joka on substituoitu C₁₋₆-alkyylikarbonyyliryhmällä,

q on kokonaisluku 1-12,

A ja B ovat happi tai rikki,

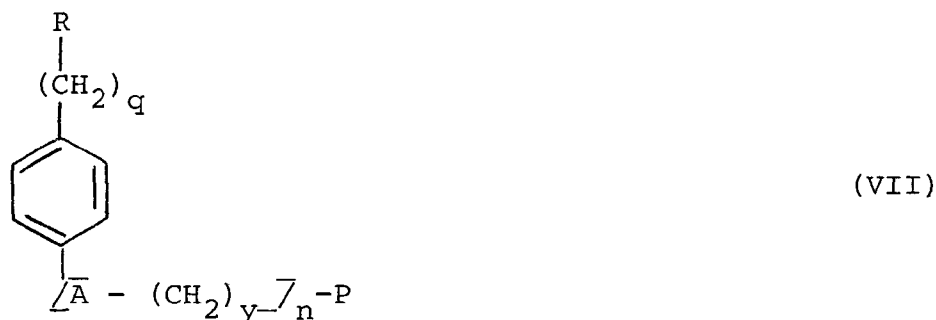
y on kokonaisluku 7-25,

R⁵ on vety, halogeeni, C₁₋₆-alkyyli tai C₁₋₆-alkoksi,

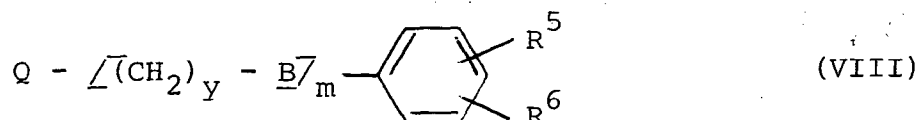
R⁶ on vety, halogeeni, C₁₋₆-alkyyli, C₁₋₆-alkoksi, C₁₋₆-alkanoyyloksi, nitro, amino, C₁₋₆-alkyyliamino, halo-(C₁₋₆)-alkyyli tai karboksyyliesteriryhmä, tai

R⁵ ja R⁶ muodostavat niiden sijaitessa viereisissä hiiliatomeissa, yhdessä metyleenidioksiryhmän, tunnettu siitä, että tämä menetelmä käsittää:

a) sellaisen yhdisteen, jolla on kaava (VII):

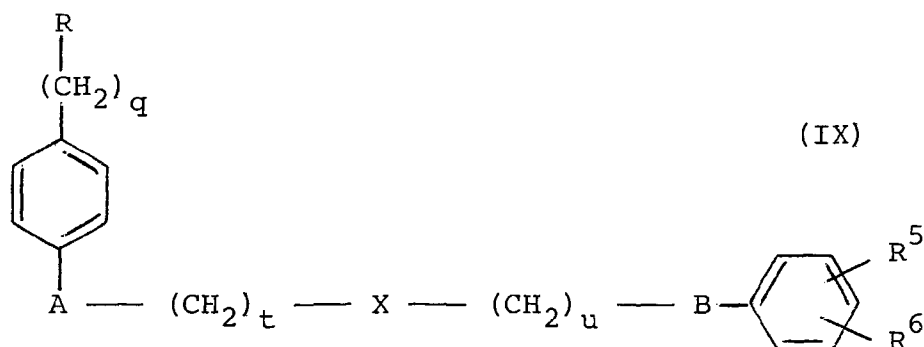


saattamisen reagoimaan yhdisteen kanssa, jolla on kaava (VIII):



jossa kaavassa R , R^5 , R^6 , A , B , q ja y on määritelty edellä ja toinen luvuista n ja m on yksi ja toinen nolla, P on $-AH$ tai sen reaktiokykyinen johdannainen kun n on nolla, tai on helposti korvattavissa oleva ryhmä kun n on 1, ja q on $-BH$ tai sen reaktiokykyinen johdannainen kun m on nolla, tai on helposti korvattavissa oleva ryhmä kun m on 1, tai

b) sellaisen yhdisteen pelkistämisen, jolla on kaava (IX):



jossa kaavassa R , q , A , B , R^5 ja R^6 on määritelty edellä, X on joko karbonyyliryhmä tai alkynyyliiryhmä, ja t ja u ovat kokonaislukuja niin, että hiiliatomien kokonaislukumäärä ryhmässä $\text{---}(\text{CH}_2)_t\text{---}X\text{---}(\text{CH}_2)_u\text{---}$ on 7-25, ja joko vaiheen (a) tai vaiheen (b) jälkeen jonkin ryhmän R , R^5 tai R^6 mahdollisen muuttamisen joksikin muuksi tällaiseksi ryhmäksi.

2. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että R on karboksyylihapporyhmä tai sen farmaseuttisesti sopiva suola tai esteri tai C_{1-6} -alkyylikarbonyyliryhmä.

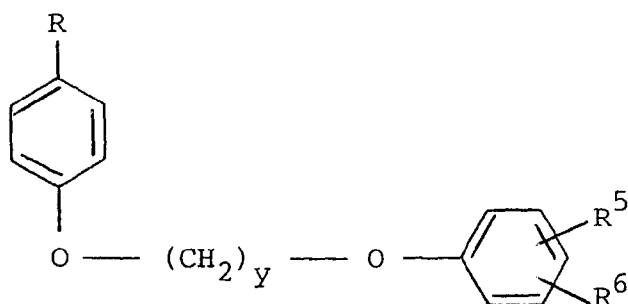
3. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että R on C_{1-6} -alkyyli-esteröity karboksyyliiryhmä.

4. Jonkin patenttivaatimuksista 1-3 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että R^5 on vety ja R^6 on vety, C_{1-6} -alkyyli tai halogeeni.

5. Jonkin edellä olevan patenttivaatimuksen 1-4 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että kokonaisluku y on 9-16.

6. Jonkin patenttivaatimuksista 1-5 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että sekä A että B ovat happi.

7. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä sellaisen yhdisteen valmistamiseksi, jolla on kaava (IV):



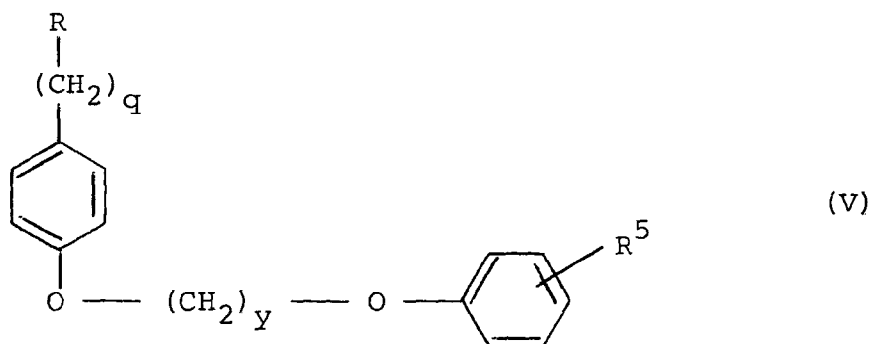
t u n n e t t u siitä, että R, R⁵, R⁶ ja y on määritelty patenttivaatimuksessa 1.

8. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että R⁶ on vety ja R⁵ on 4-asemassa fenyyliarenkaassa olevan happisubstituentin suhteen.

9. Patenttivaatimuksen 8 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että R⁵ on halogeeni tai C₁₋₆-alkoksi.

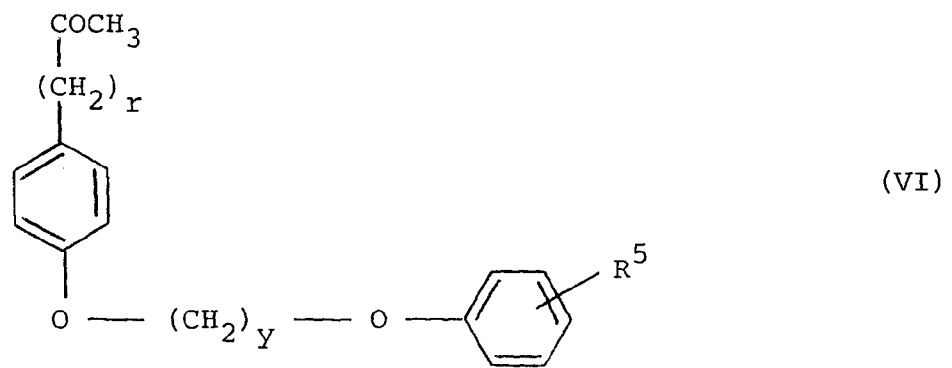
10. Jonkin patenttivaatimuksista 7-9 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että R on karboksyylihapporyhmä tai sen farmaseuttisesti sopiva suola tai esterit tai C₁₋₆-alkyylikarbonyyliryhmä.

11. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä sellaisen yhdisteen valmistamiseksi, jolla on kaava (V):



t u n n e t t u siitä, että R, R⁵ ja y on määritelty patenttivaatimuksessa 1 ja q on 1-6.

12. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä sellaisen yhdisteen valmistamiseksi, jolla on kaava (VI):



jossa kaavassa R^5 ja y on määritelty patenttivaatimuksessa 1 ja R on parillinen kokonaisluku.