

(19)



SUOMI - FINLAND

(FI)

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

(10) **FI 871360 A7**

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

(21) Patentihakemus - Patentansökan - Patent application 871360

(51) Kansainvälinen patenttiluokitus - Internationell patentklassifikation -
International patent classification
C07C311/17
C07C311/29

(22) Tekemispäivä - Ingivningsdag - Filing date 27.03.1987

(23) Saapumispäivä - Ankomstdag - Reception date 27.03.1987

(41) Tullut julkiseksi - Blivit offentlig - Available to the public 30.09.1987

(43) Julkaisupäivä - Publiceringsdag - Publication date 12.06.2019

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

29.03.1986 DE P_3610643.7

(71) Hakija - Sökande - Applicant

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

(72) Keksijä - Uppfinnare - Inventor

1 •Witte, Ernst-Christian, TOWN UNKNOWN, SAKSA, (DE)

2 •Wolff, Hans Peter, BRD, SAKSA, (DE)

3 •Stegmeier, Karlheinz, BRD, SAKSA, (DE)

4 •Pill, Johannes, 69181 Leimen, SAKSA, (DE)

(74) Asiamies - Ombud - Agent

Berggren Oy Ab, Antinkatu 3 C, 00100 Helsinki

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

Uudet fenoksialkylikarboksyylihapon johdannaiset, menetelmä niiden valmistamiseksi sekä näitä yhdisteitä sisältävät lääkeaineet.

Nya fenoxialkylikarboxylsydraderivat förfarande för deras framställning och läkemedel innehållande dessa föreningar.

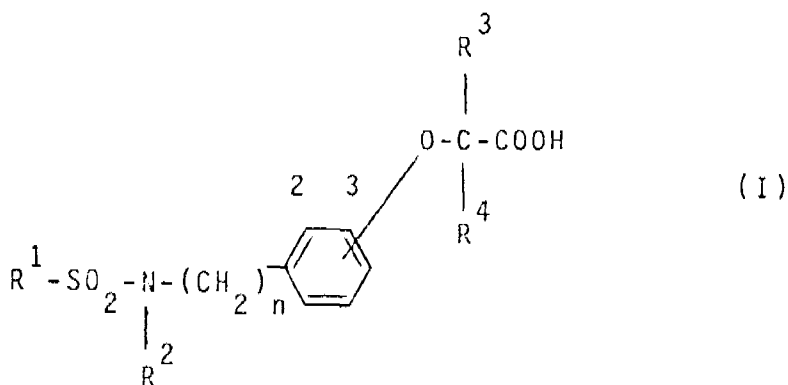
Uudet fenoksialkyylikarboksyylihapon johdannaiset, menetelmä niiden valmistamiseksi sekä näitä yhdisteitä sisältävät lääkeaineet

Oheinen keksintö kohdistuu fenolissaan 2- ja 3- asemista substituotuneisiin fenoksialkyylikarboksyylihappoihin sekä niiden johdannaisiin, menetelmään niiden valmistamiseksi sekä lääkeaineisiin, jotka sisältävät näitä yhdisteitä.

Julkaisussa DE-OS 28 09 377 kuvataan fenoksialkyylikarboksyylihapot, joilla on lipidipitoisuutta alentavaa ja trombosyytien kasautumista estävää vaikutusta ja, jotka ovat substituotuneet 4- asemastaan.

Keksinnön puitteissa todettiin yllättäen, että myös 2- tai 3-substituotuneilla fenoksialkyylikarboksyylihappojen johdannaisilla on lipidipitoisuutta alentavaa ja tromboksaaniin A_2 kondistuvaa antagonistista vaikutusta.

Esillä oleva keksintö kohdistuu näin ollen uusiin sulfonyyli-fenyylialkyyliamiineihin, joilla on yleinen kaava I



jossa sulfonyyliaminoalkyyli-ryhmä sijaitsee orto- tai meta- asemassa fenoksialkyylikarboksyylihapporyhmään nähden, ja jossa

R_1 tarkoittaa aryyli-, aralkyyli- tai aralkenyyli-ryhmää, joiden aryylijäännös on kulloinkin mahdollisesti substituotunut yhteen tai useampaan kertaan halogeenilla, syaanilla, alkyylillä, trifluorimetyylillä, alkoksilla tai fenyyllillä, joka on mahdollisesti substituotunut halogeenilla, syaanilla, alkyylillä, trifluorimetyylillä tai alkoksilla;

R_2 tarkoittaa vetyä, alkyyli- tai asyyli-ryhmää,

R_3 ja R_4 , jotka voivat olla sama tai eri ryhmä, tarkoittavat vetyä tai alemmaa alkyyliryhmää; ja

n tarkoittaa lukuja 1-3,

sekä näiden yhdisteiden fysiologisesti hyväksyttäviin suoloihin, estereihin ja amideihin.

Yleisen kaavan I mukaisilla uusilla yhdisteillä on erinomaista antagonistista vaikutusta tromboksaaniin A_2 verrattuna, sekä prostaglandiini-endoperoksidia vastaan. Ne estävät verihiutaleiden kasaantumista ja sileiden lihasten sekä keuhkoputkien kuroutumista. Näiden ominaisuuksiensa ansiosta nämä yhdisteet ovat arvokkaita lääkkeitä, joilla voidaan käsitellä esimerkiksi sydän- ja verisuonisairauksia ja astmaa, ja joilla voidaan ehkäistä ennakolta shokkikeuhkon muodostuminen. Niitä voidaan käyttää edelleen elimiä siirrettäessä ja munuaisdialyysissä, ja niillä voidaan estää mahahaavan uusiutuminen. Yhdisteet ovat erityisen merkittäviä johtuen mahdollisuudesta vaikuttaa edullisesti tromboottisiin prosesseihin tai estää nämä prosessit. Niitä voidaan käyttää ääreisvaltimoiden tukkeutumiseen johtavien sairauksien hoitoon, ja niillä voidaan käsitellä esimerkiksi aivojen verettömyyttä.

Tämän lisäksi ne kykenevät estämään asetateiinin muodostumisen kolesteriinissa, joten niitä voidaan käyttää myös aineenvaihduntaan liittyvien sairauksien käsittelyyn.

"Alkyylijäännöksellä", joko yksin tai liittyneenä alkyyli- tai alkyleeniketjuun, tarkoitetaan kaikissa tapauksissa aromaattisia hiilivetyjä, joissa on 6-14 hiiliatomia, erityisesti fenyyli-, bifenylyyli-, naftyyli- ja fluorenyylijäännöstä.

Nämä aryylijäännökset voivat olla substituoituneita yhteen tai useampaan kertaan kaikista mahdollisista asemistaan, jolloin substituentteina tulevat kysymykseen halogeeni, C_1-C_6 -alkyyli, C_1-C_6 -alkoksi, hydroksyyli, trifluorimetyyli, syaani, nitro, amino, C_1-C_6 -alkyyliamino, C_1-C_{12} -dialkyyliamino, C_1-C_6 -asyyliamino, C_1-C_6 -asyyli ja atsidi. Edullinen substituentti on fenyylijäännös, joka voi olla substituoitunut halogeenilla, mielellään kloorilla ja bromilla, syaanilla, metyyllillä, trifluorimetyyllillä, 4-kloorifenyyllillä ja asetyyllillä.

Aryyli-, aralkyyli- ja aralkenyylijäännösten edullisia alkyyli- ja alkoksisubstituentteja ovat 1-4 hiiliatomia sisältävät jäännökset, erityisesti metyyli-, etyyli-, isobutyyli- ja tert.-butyyli-ryhmä sekä metoksiryhmä.

Aralkyylijäännöksinä R_1 tulevat kysymykseen jäännökset, joiden suoraketjuinen tai haaroittunut alkyleeniosa sisältää 1-5 hiiliatomia. Edullisia aralkyylijäännöksiä R_1 ovat fenetyyli- ja 4-kloori-fenetyyli-jäännös.

Aralkenyylijäännöksillä R_1 tarkoitetaan jäännöksiä, joiden alkenyleeniosa sisältää 2-3 hiiliatomia. Edullisia ovat styrylijäännös ja 4-kloori-styrylijäännös.

Halogeenilla tarkoitetaan kaikissa tapauksissa fluoria, klooria ja bromia.

Alkyyli-ryhminä R_2 tulevat kysymykseen suoraketjuiset tai haaroittuneet, 1-16 hiiliatomia sisältävät ryhmät, mielellään metyyli- ja oktyyli-ryhmä.

Asyylijäännökset R_2 saadaan alifaattisista, 2-16 hiiliatoma sisältävistä karboksyylihapoista, aralifaattisista ja aromaattisista karboksyylihapoista. Edullisia asyyli-ryhmiä ovat asetyyli, isobutyoyyli, kinnamaoyyli, bentsooyyli,

4-kloori-bentsoyyli ja 4-aminobentsoyyli sekä n-oktanoyyli ja n-heksadekanoyyli.

Alemmat alkyyliryhmät R_3 ja R_4 voivat olla suoraketjuisia tai haaroittuneita, ja ne sisältävät 1-6, mielellään 1-4 hiiliatomia, jolloin edullisia ovat metyyli- ja etyyli-ryhmät.

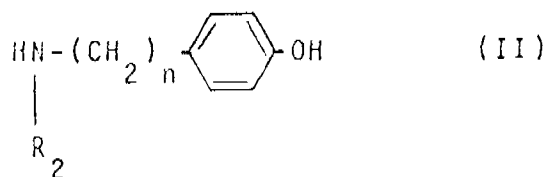
n tarkoittaa mielellään lukua 2.

Yleisen kaavan I mukaisten karboksyylihappojen estereinä tulevat kysymykseen alempien yksiarvoisten (esimerkiksi metanolin tai etanolin) tai useampiarvoisten alkoholien (esimerkiksi glyserolin) kanssa muodostuneet esterit, mukaan lukien kuitenkin myös sellaiset alkolit, jotka sisältävät lisäksi muita funktionaalisia ryhmiä, kuten esimerkiksi etanoliamiini.

Keksinnön mukaiset, yleisen kaavan I mukaisista karboksyylihapoista saadut amidit sisältävät amiinikomponenttinaan esimerkiksi ammoniakkia, p-aminobentsoehappoa, beeta-alaniinia, etanoliamiinia ja 2-amino-propanolia, tähän mennessä tunnettujen ollessa edullisimpia. Kysymykseen tulevat kuitenkin myös alkyyliamiinit, esimerkiksi isopropyyliamiini tai tert.-butyyliamiini, dialkyyliamiini, kuten dietyyliamiini, sekä sykliiset amiinit, kuten morfoliini tai 4-alkyyli- tai -aralkyyli- tai -aryylipiperatsiini, kuten 4-metyylipiperatsiini, 4-(4-klooribentsoyyli)-piperatsiini tai 4-(3-metoksyfenyyli)-piperatsiini.

Keksinnön mukaisten yhdisteiden edellä esitetty määritelmä kattaa myös kaikki mahdolliset stereoisomeerit sekä niiden seokset.

Yleisen kaavan I mukaisten yhdisteiden valmistus on tunnettu siitä, että amiini, jonka yleisessä kaavassa II



symboleilla R_2 ja n on edellä esitetty merkitys, saatetaan reagoimaan, amino- tai hydroksyyli-ryhmä mahdollisesti sitä ennen suojaten, sinänsä tunnetulla tavalla mielivaltaisessa järjestyksessä yleisen kaavan III



jossa R_1 on edellä esitetyn merkityksen mukainen,

mukaisen sulfonihapon tai sen jonkin johdannaisen, sekä yleisen kaavan IV mukaisen yhdisteen kanssa.



Kaavassa IV ryhmillä R_3 ja R_4 on edellä esitetty merkitys, X tarkoittaa reaktiivista ryhmää, ja Y tarkoittaa ryhmää $-\text{COOR}_5$ (jossa R_5 tarkoittaa vetyatomia tai alempaa alkyyli-ryhmää) tai happoamidiryhmää. Y voi kuitenkin olla myös jäännös, joka tapahtuneen kondensaation jälkeen muuttuu happoamidiryhmäksi tai $-\text{COOR}_5$ -ryhmäksi, minkä jälkeen tietty substituentti R_5 voidaan mahdollisesti muuttaa kondensaation jälkeen sinänsä tunnetulla tavalla joksikin toiseksi substituentiksi R_5 , ja saadut yhdisteet muunnetaan farmakologisesti hyväksyttäviksi suoloiksi, estereiksi tai amideiksi.

Siinä tapauksessa, että R_3 ja R_4 tarkoittavat alempia alkyyli-ryhmiä, niin yleisen kaavan II mukaiset fenolit tai niistä yleisen kaavan III mukaisella sulfonihapolla saadut reaktiotuotteet voidaan saattaa reagoimaan alifaattista ketonia, kloroformia ja alkalihydroksidia sisältävän seoksen kanssa. Tätä muunnosta käytetään mielellään isovoihappojohdannaisten valmistamiseen, jolloin ketonina käytetään asetonia (katso julkaisu Gazz.Chim.ital. 77 (1947), s. 431).

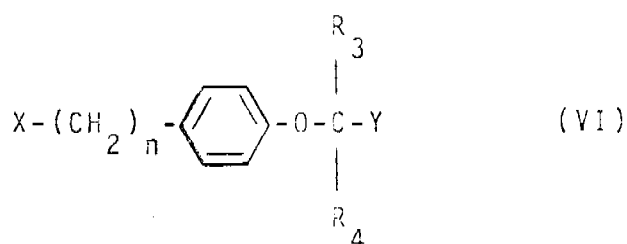
Keksinnön mukainen menetelmä toteutetaan tarkoituksenmukaisesti kahdessa vaiheessa. Yleisen kaavan II mukaisten yhdisteiden ja toisaalta sulfonihappojen III tai niiden johdannaisten sekä toisaalta yleisen kaavan IV mukaisten yhdisteiden välinen kondensaatio toteutetaan mielellään siten, että ensin toinen yhdisteen II kahdesta reaktiivisesta ryhmästä suojataan helposti irrotettavalla suojaavalla ryhmällä, saatu yhdiste saatetaan reagoimaan sulfonihapon III tai sen johdannaisen tai yleisen kaavan IV mukaisen yhdisteen kanssa, suojaava ryhmä irrotetaan, minkä jälkeen tämän reaktiivisen välituotteen annetaan reagoida yleisen kaavan IV tai III mukaisen, vielä käyttämättömän yhdisteen kanssa. Mielellään käytetään menetelmää, jossa yhdisteen II, jonka aminoryhmä on suojattu, annetaan reagoida ensin yhdisteen IV kanssa. Suojaava ryhmä irrotetaan, minkä jälkeen toteutetaan reaktio sulfonihapon III tai jonkin sen johdannaisen kanssa.

Vapaiden amiinien II asemesta voidaan käyttää myös niiden suoloja.

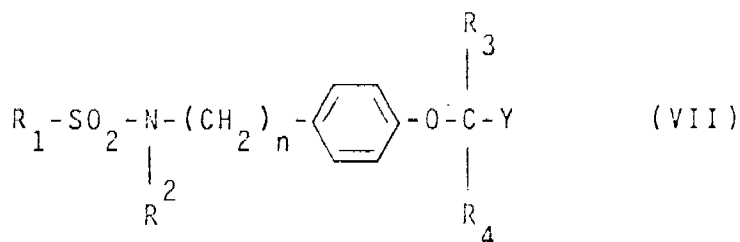
Toinen mahdollisuus yleisen kaavan I mukaisten yhdisteiden, niiden suolojen sekä niiden estereiden ja amidien valmistamiseksi käsittää yleisen kaavan V



mukaisen sulfonamidin saattamisen reagoimaan yleisen kaavan VI



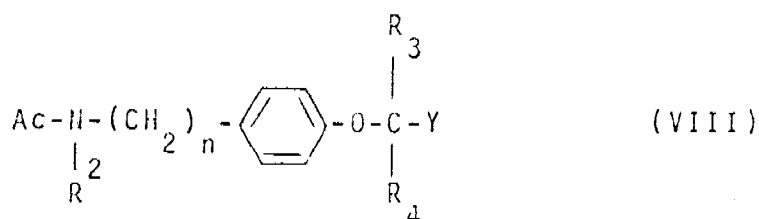
mukaisen yhdisteen kanssa, jolloin saadaan yhdiste VII



Kaavoissa V, VI ja VII käytetyillä symboleilla R_1 , R_2 , X, n, R_3 , R_4 ja Y on edellä esitetty merkitys.

Kolmas synteessimahdollisuus käsittää asyyliiryhmän siirtämisen:

Kun vapaa sulfonihappo III saatetaan reagoimaan yleisen kaavan VIII



jossa symboleilla n , R_2 , R_3 , R_4 ja Y on edellä esitetty merkitys, ja Ac tarkoittaa helposti vaihdettavaa asyylijäännöstä, mukaisen yhdisteen kanssa sopivassa liuottimessa, niin tällöin saadaan myös yleisen kaavan VII mukainen sulfoamidi.

Siinä tapauksessa, että R_2 esittää asyylijäännöstä, niin tällöin tulee mielellään kysymykseen neljäskin synteesimahdollisuus:

Yleisen kaavan I, jossa R_2 tarkoittaa vetyatomia, mukainen yhdiste saatetaan reagoimaan karboksyylihapon reaktiivisen johdannaisen, esimerkiksi happokloridin kanssa sopivassa liuottimessa. Tällöin käytetään mielellään menetelmää, jossa yhdiste I (jossa $R_2 = H$) saatetaan reagoimaan fenoksikarboksyylihapon esterinä.

Sulfonihappojen III reaktiivisina johdannaisina tulevat kysymykseen erityisesti halogenidit sekä esterit. Sulfonihappohalogenidin ja yleisen kaavan II mukaisten yhdisteiden väliset reaktiot toteutetaan tarkoituksenmukaisesti lisäämällä jotakin happoa sitovaa ainetta, kuten esimerkiksi alkaliasetaattia, natriumvetykarbonaattia, natriumkarbonaattia, natriumfosfaattia, kalsiumoksidia, kalsiumkarbonaattia tai magnesiumkarbonaattia. Myös orgaaniset emäkset, kuten pyridiini tai trietyyliamiini, voivat toteuttaa tämän tehtävän, jolloin inerttinä liuottimena käytetään esimerkiksi eetteriä, bentseeniä, metyleenikloridia, dioksaania tai tertiäärisen amiinin ylimäärää.

Epäorgaanista happoa sitovaa ainetta käytettäessä reaktion väliaineena on esimerkiksi vesi, etanolin vesiliuos tai dioksaanin vesiliuos.

Yhdisteen II ja yhdisteen IV välisessä reaktiossa on osoittautunut edulliseksi, että yhdisteen II aminoryhmä muutetaan ensin suojatuksi ryhmäksi, esimerkiksi ftalimidiryhmäksi,

joka esimerkiksi hydroksyyliamiinin kanssa toteutetun reaktion jälkeen voidaan lohkaista jälleen helposti sinänsä tunnetulla tavalla. Aminoryhmän suojaamiseen voidaan käyttää myös muita peptidikemiasta tuttuja ryhmiä, jotka lohkaistaan jälleen irti reaktion jälkeen. Aminoryhmä suojataan mielellään asyyli-ryhmällä, kuten esimerkiksi formyyli- tai asetyyli-ryhmällä, jotka saadaan lohkaistuksi jälleen irti reaktion jälkeen vahvoilla emäksillä, kuten natriumhydroksidilla tai kaliumhydroksidilla, mutta myöskin mineraalihappojen, kuten suolahapon vesiliuoksilla.

Reaktiivisena yhdisteenä IV käytetään erityisesti yhdisteitä, joissa X tarkoittaa vahvan hapon, kuten halogeenivetyhapon tai sulfonihapon, anionia.

Reaktiota voidaan edelleen edistää siten, että yhdisteen II fenolinen hydroksyyli-ryhmä saatetaan reagoimaan esimerkiksi natriumalkoholaatin kanssa, jolloin saadaan fenolaatti. Näiden molempien komponenttien välinen reaktio toteutetaan liuottimissa, kuten tolueenissa tai ksyleenissä, metyylietyyliketonissa tai dimetyyliketonissa, mielellään korotetussa lämpötilassa.

Sulfonihappoamidien V alkylointiin käytetään mielellään yhdisteitä VI, joissa X tarkoittaa aryylisulfonyylioksiryhmää. X tarkoittaa mieluiten tolueenisulfonyylioksiryhmää. Alkylointiaineina käytetään siis mielellään aryylisulfonihapon alkyyliesteriä, menetelmä, jonka sulfonihappoamidiin kohdistuva käyttö kuvataan esimerkiksi julkaisussa Klamann et al., Monatshefte für Chemie Bd. 83 (1952), s. 871. Reaktiot toteutetaan alkalisisessa ympäristössä, reaktion väliaineena on mielellään kuuma väkevä soodaliuos.

paan sulfonihapon III ja asyyliamiinin VIII välinen muuntoasylointireaktio toteutetaan käyttämällä molempia reaktioon osallistuvia yhdisteitä mielellään ekvimolaarinen määrä po-

laarisessa liuottimessa. Tällaisena polaarisen liuottimenä voidaan käyttää esimerkiksi alkoholeja, erityisesti etanolia ja metanolia. Reaktio etenee edullisesti tämän liuottimen kiehumislämpötilassa. Helposti vaihdettavista asyylijäännöksistä voidaan mainita esimerkiksi asetylijäännös.

Yleisen kaavan IV substituentteina Y, jotka voidaan muuntaa $-COOR_5$ -ryhmäksi, tulevat kysymykseen esimerkiksi nitrili-, karbaldehydi-, hydroksimetyyli-, aminometyyli- ja formyyliryhmä.

Yleisen kaavan I, jossa R_2 tarkoittaa vetyä, mukaisen yhdisteen mahdollinen N-alkylointi jälkeenpäin voidaan toteuttaa tunnetuilla menetelmillä, mielellään siten, että yhdisteen, jossa R_2 on vety, annetaan reagoida alkyylihalogeenidin tai dialkyylisulfaatin kanssa happoa sitovan aineen, kuten natriumhydroksidin, läsnäollessa.

Asyyli ryhmän R_2 liittäminen yleisen kaavan I ($R_2 = H$) mukaiseen sulfonamidiin toteutetaan olosuhteissa, joita käytetään tavallisesti amiineja asyloitaessa; yhdisteen annetaan reagoida karboksyylihapon aktiivisen johdannaisen, esimerkiksi happohalogenidin, seka-anhydridin tai aktiivisen esterin, kanssa inertissa liuottimessa emästen läsnäollessa. Inerttinä liuottimena voidaan käyttää esimerkiksi metyleenikloridia, bentseeniä, dimetyyliformamidia ja muita vastaavia.

Kondensaation jälkeen mahdollisesti toteutettava substituentin R_5 muuntaminen tapahtuu esimerkiksi saippuoimalla karboksyylihapon esteri ($R_5 =$ alkyyli) vastaaviksi karboksyylihapoiksi ($R_5 =$ vety) mineraalilapoilla tai alkalihydroksideilla polaarisisessa liuottimessa (kuten vedessä, metanolissa, etanolissa, dioksaanissa tai asetonissa). Saippuointi toteutetaan edullisesti vahvalla emäksellä (kuten natrium- tai kaliumhydroksidilla) metanolin ja veden seoksessa huoneen lämpötilassa tai kohtuullisesti korotetussa lämpötilassa. Kääntäen, myös karboksyylihapot voidaan esteröidä tavalliseen

tapaan tai tietyn jäännöksen R_5 sisältävä esterit voidaan muuttaa muuntoesteröimällä esteriksi, joka sisältää jonkin toisen jäännöksen R_5 . Karboksyylihapon esteröinti toteutetaan tarkoituksenmukaisesti happaman katalyytin, kuten esimerkiksi kloorivedyn, rikkihapon, p-tolueenisulfonihapon tai vahvasti happaman ioninvaihtohartsin läsnäollessa. Muuntoesteröinnit edellyttävät sitävastoin emäksisen aineen, esimerkiksi alkali- tai maa-alkalihydroksidin tai alkalialkoholaitin pienen määrän lisäämistä. Karboksyyliyhymän esteröintiin tai muuntoesteröintiin voidaan käyttää periaatteessa kaikkia alkoholeja. Mielellään käytetään alempia yksiarvoisia alkoholeja, kuten metanolia, etanolia tai propanolia, sekä moniarvoisia alkoholeja, kuten glykolia, tai muita funktionaalisia ryhmiä käsittäviä alkoholeja, kuten etanoliamiinia tai glykolietheriä.

Keksinnön mukaiset, yleisen kaavan I mukaisista karboksyylihapoista daadut amidit valmistetaan mielellään sinänsä tunnetuilla menetelmillä karboksyylihapoista tai niiden reaktiivisista johdannaisista (kuten karboksyylihapon halogenideista, estereistä, atsideista, anhydrideista tai seka-anhydrideista) antamalla niiden reagoida amiinien kanssa. Aminokomponenttina voidaan käyttää esimerkiksi ammoniakia, alkyliamiinia, dialkyliamiinia, mutta myös aminoalkoholeja, kuten esimerkiksi etanoliamiinia ja 2-aminopropanolia sekä aminohappoja, kuten esimerkiksi p-aminobentsoehappoa, beeta-alaniinia ja muita vastaavia. Muita arvokkaita amiinikomponentteja ovat alkyli-, aralkyli- ja aryyli-piperatsiini.

Farmakologisesti hyväksyttäviä orgaanisia tai epäorgaanisia emäksiä, kuten natriumhydroksidia, kaliumhydroksidia, kalsiumhydroksidia, ammoniumhydroksidia, metyyli-glukamiinia, morfoliinia tai etanoliamiinia, voidaan käyttää suolojen valmistamiseen antamalla karboksyylihapon reagoida vastaavien emästen kanssa. Mahdollisia ovat myös karboksyylihappojen ja jonkin sopivan alkalikarbonaatin tai -vetykarbonaatin seokset.

Lääkkeiden valmistamiseksi yleisen kaavan I mukaisia yhdisteitä sekoitetaan tunnetulla tavalla sopiviin farmaseuttisiin kantaja-aineisiin sekä aromi-, maku- ja väriaineisiin, ja muodostetaan sitten esimerkiksi tableteiksi tai pinnoitetuiksi tableteiksi, tai suspendoidaan tai liuotetaan veteen tai öljyyn, esimerkiksi oliiviöljyyn vastaavia apuaineita lisäten.

Yleisen kaavan I mukaisia aineita voidaan antaa nestemäisessä tai kiinteässä muodossa suun kautta tai ruuansulatuskanavan ulkopuolisesti. Injektion väliaineena käytetään mielellään vettä, joka sisältää injektion väliaineissa tavallisia stabiointiaineita, liukenemista edistäviä aineita ja/tai pusku-reita. Tällaisia lisäaineita ovat esimerkiksi tartraatti- tai boraattipuskurit, etanoli, dimetyylisulfoksidi, kompleksia muodostavat aineet (kuten etyleenidiamiinitetraetikkahappo), suurimolekyyliset polymeerit (kuten juokseva polyetyleenioksidi) viskositeetin säätämiseksi tai sorbitolin anhydrideistä polyetyleenillä saadut johdannaiset.

Kiinteistä kantaja-aineista mainittakoon esimerkiksi tärkkelys, laktoosi, mannitoli, metyyliiselluloosa, talkki, hienojakoinen piihappo, suurimolekyyliset rasvahapot, kuten sterainihappo), gelatiini, agar-agar, kalsiumfosfaatti, magnesiumstearaatti, eläin- ja kasvirasvat tai kiinteät suurimolekyyliset polymeerit (kuten polyetyleeniglykolit). Suun kautta annettaviksi soveltuvat valmisteet voivat sisältää toivottaessa maku- ja makeutusaineita.

Annettavan annoksen suuruus riippuu vastaanottajan iästä, terveydestä ja painosta, sairauden laajuudesta, muista mahdollisesti samaan aikaan toteutettavista käsittelyistä, käsittelyjen toistamistiheydestä sekä toivottavasta vaikutuksesta. Aktiivisen yhdisteen päivittäinen annos on tavallisesti 0,1 - 50 mg ruumiin painokiloa kohden. Tavallisesti annos, jonka suuruus on 0,5 - 40, mielellään 1,0 - 20 mg/kg vuorokaudessa yhtenä tai useampana osana annettuna, on tehokas toivottujen tulosten saavuttamiseksi.

Seuraavissa esimerkeissä kuvataan eräitä niistä monista menetelmän muunnoksista, joita voidaan käyttää keksinnön mukaisen yhdisteiden syntetisointiseksi. Esimerkit eivät pyri kuitenkaan rajoittamaan keksinnön kohteita millään tavalla.

Esimerkki 1

3-/2-(4-kloori-fenyylisulfonyyliamino)etyyli/fenoksietikkahappo

a) 3-/2-(asetamido)etyyli]fenolia

Liuokseen, joka sisältää 27,2 g (157 mmoolia) 3-hydroksifenetyyliamiinia, 230 ml metyleenikloridia ja 47,6 g (470 mmoolia) trietyyliamiinia, lisätään pisroittain, jäähäuteessa jäädyttäen liuos, joka sisältää 24,6 g (313 mmoolia) asetyylikloridia ja 30 ml metyleenikloridia. Seosta sekoitetaan sitten yksi tunti huoneen lämpötilassa, se uutetaan 2 N HCL-liuoksella, vedellä ja NaHCO_3 -liuoksella, kuivataan natriumsulfaatilla ja haihdutetaan. Öljymäiseen jäännökseen sekoitetaan 156 ml 2 N NaOH-liuosta ja 320 ml metanolia ja seosta lämmitetään typpi-ilmakehässä kaksi tuntia 40°C :n lämpötilassa. Metanolia poistetaan tislamalla, jäännös käsitellään aktiivihiehillä ja tehdään kylmässä happamaksi väkevällä suolahapolla. Tuote uutetaan sitten metyleenikloridiin, johon on lisätty vähän asetonia, metyleenikloridifaasi kuivataan natriumsulfaatilla Na_2SO_4 ja haihdutetaan. Öljymäistä raakatuotetta käytetään edelleen sellaisenaan sitä enempää puhdistamatta. Saanto 23,3 g, 83 % teoreettisesta.

b) 3-/2-(asetamino)etyyli]fenoksietikkahapon etyyliesteri

Seosta, joka sisältää 23,3 g (130 mmoolia) 3-/2-(asetamino)etyyli]fenolia, 230 ml butanonia, 26,1 g (156 mmoolia) bromietikkahapon etyyliesteriä ja 25,7 g (186 mmoolia) jauhemaista

kuivaa yhdistettä K_2CO_3 , palautusjäähdytetään 8 tuntia, erotetaan kuumana imulla ja pestään butanonilla. Tuote kiteytyy haihdutettaessa. Sitä hierotaan petroolieetterin kanssa, se erotetaan imulla ja puhdistetaan petroolieetterillä uuttamalla. Saanto 30,7 g (89 % teoreettisesta), sp. 82-83⁰C.

c) 3-(2-aminoetyyli)fenoksietikkahappo

Seosta, joka sisältää 23,6 (89 mmoolia) 3-[2-(asetamino)etyyli]fenoksietikkahapon etyyliesteriä ja 200 ml 3 N HCl-liuosta, palautusjäähdytetään 6 tuntia, minkä jälkeen siihen lisätään aktiivihiiltä ja erotetaan kuumana imulla. Seokseen listään 50 ml väkevää suolahappoa HCl, minkä jälkeen sen annetaan seisoa pitkähkön aikaa kylmässä, erotetaan imulla, pestään kylmällä 2 N HCl-liuoksella ja kuivataan kaliumhydoriksidilla. Saanto 12,0 g (58 % teoreettisesta) hydrokloridina, sp. 216-217⁰C.

d) 3-(2-aminoetyyli)fenoksietikkahapon etyyliesteri

Seosta, joka sisältää 10,7 g (46 mmoolia) 3-(2-aminoetyyli)-fenoksietikkahappoa, 100 ml absoluuttista etanolia ja spaatelin kärjellisen p-tolueenisulfonihappoa, palautusjäähdytetään kolme tuntia, minkä jälkeen seosta jäähdytetään voimakkaasti ja erottuneet kiteet erotetaan imulla. Ne kiteytetään uudestaan etanolista, jolloin saadaan 8,3 g (69 % teoreettisesta) hydrokloridia, jonka sulamispiste on 119-120⁰C.

e) 3-[2-(4-kloori-fenyyli)sulfonyyliamino)etyyli]fenoksietikkahapon etyyliesteri

Seokseen, joka sisältää 8,3 g (32 mmoolia) 3-(2-aminoetyyli)-fenoksietikkahapon etyyliesteriä hydrokloridina sekä 8,0 g (66 mmoolia) trietyyliamiinia, lisätään sekoittaen 0⁰C:n lämpötilassa 6,6 g (32 mmoolia) 4-klooribentseenisulfochloridia, ja seosta sekoitetaan edelleen kolme tuntia 0⁰C:n lämpötilassa. Seos uutetaan laimealla suolahapolla ja vedellä, se kuivataan natriumsulfaatilla ja haihdutetaan. Jäännös ki-

teytetään uudestaan tolueenin ja heptaanin seoksesta, jolloin saadaan 10,4 g (82 % teoreettisesta) ainetta, jonka sulamispiste on 65-66⁰C.

f) 3-[2-(4-kloori-fenyylisulfonyyliamino)etyyli]fenoksietikkahappo

Seos, joka sisältää 6,2 g (15,6 mmoolia) etyyliesteriä, 40 ml 2 N NaOH-liuosta ja 40 ml etanolia, sekoitetaan kolme tuntia 60⁰C:n lämpötilassa, minkä jälkeen etanoli haihdutetaan vaakuumissa, alkalinen liuos uutetaan eetterillä ja happo saostetaan tämän jälkeen väkevää suolahappoa HCl lisäämällä. Se erotetaan imulla, pestään vedellä ja kiteytetään uudestaan etanolin 50-prosenttisesta vesiliuoksesta. Saanto 5,1 g (88 % teoreettisesta), sp. 119-120⁰C.

Analogisella tavalla 3-(2-aminoetyyli)fenoksietikkahapon etyyliesteristä, joka on hydrokloridinaan sekä

a) 4-bromi-bentseenisulfonyylikloridista saadaan:

3-[2-(4-bromi-fenyylisulfonyyliamino)etyyli]fenoksietikkahapon etyyliesteriä, saanto 94 % teoreettisesta, sp. 76-77⁰C (heptaani + tolueeni),
ja tästä edelleen

3-[2-(4-bromi-fenyylisulfonyyliamino)etyyli]fenoksietikkahappoa, saanto 97 % teoreettisesta, sp. 125-126⁰C (etanolin vesiliuos).

b) 4-syano-bentseenisulfonyylikloridista saadaan:

3-[2-(4-syano-fenyylisulfonyyliamino)etyyli]fenoksietikkahapon etyyliesteriä, raakatuotteen saanto: kvantitatiivinen, värittömänä öljynä,
ja tästä edelleen

3- $\bar{2}$ -(4-syano-fenyylisulfonyyliamino)etyyli $\bar{7}$ fenoksietikkahappoa, saanto 81 % teoreettisesta, sp. 136-137⁰C (etanolin vesiliuos).

c) 3-kloori-bentseenisulfokloridista saadaan:

3- $\bar{2}$ -(3-kloori-fenyylisulfonyyliamino)etyyli $\bar{7}$ fenoksietikkahapon etyyliesteriä, raakatuotteen saanto: kvantitatiivinen, värittömänä öljynä,

ja siitä edelleen

3- $\bar{2}$ -(3-kloori-fenyylisulfonyyliamino)etyyli $\bar{7}$ fenoksietikkahappoa, saanto 87 % teoreettisesta, sp. 117-118⁰C (etanolin vesiliuos).

d) 2-metyyli-bentseenisulfokloridista saadaan:

3- $\bar{2}$ -(2-metyyli-fenyylisulfonyyliamino)etyyli $\bar{7}$ fenoksietikkahapon etyyliesteriä, saanto 96 % teoreettisesta, värittömänä öljynä,

ja siitä edelleen

3- $\bar{2}$ -(2-metyyli-fenyylisulfonyyliamino)etyyli $\bar{7}$ fenoksietikkahappoa, saanto 91 % teoreettisesta, sp. 116-117⁰C (etanolin vesiliuos).

e) 3-trifluorimetyyli-bentseenisulfonyylikloridista saadaan:

3- $\bar{2}$ -(3-trifluorimetyyli-fenyylisulfonyyliamino)etyyli $\bar{7}$ fenoksietikkahapon etyyliesteriä, saanto 92 % teoreettisesta värittömänä öljynä,

ja siitä edelleen

3- $\bar{2}$ -(3-trifluorimetyyli-fenyylisulfonyyliamino)etyyli $\bar{7}$ fenoksietikkahappoa, saanto 95 % teoreettisesta, sp. 114-115⁰C (etanolin vesiliuos).

f) 4-(4-kloorifenyyli)-bentseenisulfokloridista saadaan:

3- $\bar{2}$ -(4-(4-kloorifenyyli)fenyylisulfonyyliamino)etyyli $\bar{7}$ fenoksietikkahapon etyyliesteriä, saanto 87 % teoreettisesta, sp.

93-94⁰ C (etanoli),

ja siitä edelleen

3- $\overline{2}$ -(4-(4-kloorifenyyli)fenyyლისulfonyyliamino)etyyli $\overline{7}$ fenok-sietikkahappoa, saanto 86 % teoreettisesta, sp. 147-148⁰ C (jääetikka).

g) 3-metyyli-bentseenisulfonyylikloridista saadaan:

3- $\overline{2}$ -(3-metyylifenyyლისulfonyyliamino)etyyli $\overline{7}$ fenoksietikkahapon etyyliesteriä, saanto 60 % teoreettisesta, värittömänä öljynä,

ja siitä edelleen

3- $\overline{2}$ -(3-metyylifenyyლისulfonyyliamino)etyyli $\overline{7}$ fenoksietikkahappoa, saanto 79 % teoreettisesta, sp. 131-132⁰ C (eetteri).

h) 4-metyyli-bentseenisulfonyylikloridista saadaan:

3- $\overline{2}$ -(4-metyyli-fenyyლისulfonyyliamino)etyyli $\overline{7}$ fenoksietikkahapon etyyliesteriä, saanto 92 % teoreettisesta, värittömänä öljynä,

ja siitä edelleen

3- $\overline{2}$ -(4-metyyli-fenyyლისulfonyyliamino)etyyli $\overline{7}$ fenoksietikkahappoa, saantoa 82 % teoreettisesta, sp. 119-120⁰ C (etanolin vesiliuos).

i) 2-kloori-bentseenisulfonyylikloridista saadaan:

3- $\overline{2}$ -(2-kloori-fenyyლისulfonyyliamino)etyyli $\overline{7}$ fenoksietikkahapon etyyliesteriä, saanto 90 % teoreettisesta, värittömänä öljynä,

ja siitä edelleen

3- $\overline{2}$ -(2-kloori-fenyyლისulfonyyliamino) $\overline{7}$ fenoksihappoa, saanto 78 % teoreettisesta, sp. 137-138⁰ C (petroolieetteri).

k) 3-bromi-bentseenisulfonyylikloridista saadaan:

3- $\overline{2}$ -(3-bromi-fenyyლისulfonyyliamino)etyyli $\overline{7}$ fenoksietikkahapon etyyliesteriä, saanto 97 % teoreettisesta, värittömänä öljynä,

ja siitä edelleen

3- $\overline{2}$ -(3-bromi-fenyylisulfonyyliamino)etyyli $\overline{7}$ fenoksietikkahappoa, saanto 60 % teoreettisesta, sp. 122-123⁰C (eetteri).

l) 2,3-dikloori-bentseenisulfonyylikloridista saadaan:

3- $\overline{2}$ -(2,3-dikloori-fenyylisulfonyyliamino)etyyli $\overline{7}$ fenoksietikkahapon etyyliesteriä, saanto 65 % teoreettisesta, värittömänä öljynä,

ja siitä edelleen

3- $\overline{2}$ -(2,3-dikloori-fenyylisulfonyyliamino)etyyli $\overline{7}$ fenoksietikkahappoa, saanto 45 % teoreettisesta, sp. 141-142⁰C (petroolieetteri ja eetteri).

m) 3,4-dikloori-bentseenisulfonyylikloridista saadaan:

3- $\overline{2}$ -(3,4-dikloori-fenyylisulfonyyliamino)etyyli $\overline{7}$ fenoksietikkahapon etyyliesteriä, saanto 96 % teoreettisesta, sp. 65-67⁰C (etanolin vesiliuos),

ja siitä edelleen

3- $\overline{2}$ -(3,4-dikloori-fenyylisulfonyyliamino)etyyli $\overline{7}$ fenoksietikkahappoa, saanto 97 % teoreettisesta, sp. 143-144⁰C (etanolin vesiliuos).

Esimerkki 2

3- $\overline{2}$ -(fenyylisulfonyyliamino)etyyli $\overline{7}$ fenoksietikkahappo

Seosta, joka sisältää 11,6 g (50 mmoolia) 3-(2-aminoetyyli)-fenetikkahapon hydrokloridia, 200 ml vettä ja 60 mmoolia kaliumkarbonaattia, 80⁰C:n lämpötilassa, ja siihen lisätään tässä lämpötilassa hitaasti, ja koko ajan sekoittaen 8,83 g (50 mmoolia) bentseenisulfokloridia. Seosta sekoitetaan siten edelleen kaksi tuntia 80⁰C:n lämpötilassa, se jäädytetään ja sen pH asetetaan arvoon 2 suolahapolla. Seosta seisotetaan kylmässä, minkä jälkeen se suodatetaan imun avulla, pestään kylmällä vedellä, kuivataan ja kiteytetään uudestaan

etikkaesterin ja petroolieetterin seoksesta. Saanto 12,4 g (75 % teoreettisesta), sp. 78-79⁰C.

Esimerkki 3

2- $\sqrt{2}$ -(4-kloori-fenyyli-sulfonyyliamino)etyyli-7-fenoksietikkahappo

a) 2- $\sqrt{2}$ -(asetamino)etyyli-7-fenoli

Liuokseen, joka sisältää 58 g (0,214 mmoolia) o-hydroksifenyliamiinin hydrobromidia ja 500 ml kuivaa pyridiiniä, lisätään sekoittaen ja jäissä jäähdyttäen pisaroittain 37 g (0,47 mmoolia) asetyylikloridia. Seosta sekoitetaan edelleen kolme tuntia ja se kaadetaan jäihin. Seos tehdään alkaliseksi väkevällä ammoniakilla ja se uutetaan metyleenikloridilla. Orgaaniset uutteet yhdistetään, kuivataan ja haihdutetaan. Jäännöstä hierotaan petroolieetterin kanssa. Saanto 30,9 g (81 % teoreettisesta), sp. 133-136⁰C.

b) 2- $\sqrt{2}$ -(asetamino)etyyli-7-fenoksietikkahapon etyyliesteri
Seosta, joka sisältää 24,7 g (138 mmoolia) 2- $\sqrt{2}$ -(asetamino)etyyli-7-fenolia, 38,1 g (0,276 mmoolia) kaliumkarbonaattia, 34,6 g (0,207 mmoolia) bromietikkahapon etyyliesteriä ja 500 ml butanonia, palautusjäähdytetään sekoittaen 24 tunnin ajan. Orgaaninen sakka erotetaan suodattamalla ja suodos haihdutetaan. Jäännös sekoitetaan metyleenikloridiin, saatu liuos pestään 2 M natriumlipellä, kuivataan ja haihdutetaan. Saanto 31,7 g (87 % teoreettisesta), väritön öljy.

c) 2-(2-aminoetyyli)fenoksietikkahappo

Seosta, joka sisältää 39,5 g (148 mmoolia) 2- $\sqrt{2}$ -(asetamino)etyyli-7-fenoksietikkahapon etyyliesteriä, 82,9 g (1,48 mmoolia) kaliumhydroksidia, 195 ml etanolia ja 160 ml vettä, palautusjäähdytetään sekoittaen 48 tunnin ajan. Seoksen annetaan lähtyä, minkä jälkeen sen pH asetetaan arvoon 5 väkevällä suolahapolla, ja saostunut kaliumkloridi erotetaan suodattamalla. Suodos haihdutetaan. Jäännöksenä saadaan 33,2 g hydrokloridia raakatuotteena, joka sisältää jonkin verran kaliumkloridia.

d) 2-(2-aminoetyyli)fenoksietikkahapon etyyliesteri

23,4 g edellä mainittua raakatuotetta suspendoidaan 100 millilitraan absoluuttista etanolia, ja kyllästetään kloorivedyllä jäissä jäädyttämällä. Tämän jälkeen seosta seisoitetaan yön yli huoneen lämpötilassa, minkä jälkeen sitä palautusjäädytetään vielä yhden tunnin ajan. Liuos haihdutetaan, jäännös sekoitetaan veteen, ja saatu liuos kirkastetaan hiilellä. Suodos haihdutetaan ja vedetön jäännös sekoitetaan absoluuttiseen etanoliin. Liukenematon kaliumkloridi erotetaan suodattamalla, ja suodos haihdutetaan. Jäännös saadaan kiteytymään hieromalla sitä eetterin ja asetonin seoksella. Tällöin saadaan 23,6 g (87 % teoreettisesta) hydrokloridia, sp. 76-79⁰.

e) 2-[2-(4-kloori-fenyylisulfonyyliamino)etyyli]fenoksietikkahapon etyyliesteri

Seokseen, joka sisältää 2,59 g (10 mmoolia) 2-(2-aminoetyyli)fenoksietikkahapon etyyliesteriä, joka on hydrokloridinaan, 3,0 g (30 mmoolia) trietyyliamiinia ja 30 ml metyleenikloridia, ja jota sekoitetaan 0 - 5⁰C:n lämpötilassa, lisätään 2,11 g (10 mmoolia) 4-klooribentseenisulfokloridia. Sitten jäädyttävä haude poistetaan ja seosta sekoitetaan edelleen 3 tuntia huoneen lämpötilassa. Sitten seokseen lisätään hiiltä ja saostunut trietyyliamiinin hydrokloridi erotetaan suodattamalla. Suodos pestään ensin 0,5 N suolahapolla, sitten 0,5 N natriumlipseällä ja lopuksi vedellä, se kuivataan ja haihdutetaan. Jäännöksenä saadaan 4,0 g (kvantitatiivinen saanto) toivottua yhdistettä värittömänä öljynä.

f) 2-[2-(4-kloori-fenyylisulfonyyliamino)etyyli]fenoksietikkahappo

4,0 g (10 mmoolia) kohdassa e) saatua esterä liuotetaan 50 millilitraan metanolia, minkä jälkeen siihen lisätään sekoit-

taen 30 ml kaliumlipoa. Seosta sekoitetaan 16 tuntia 50°C :n lämpötilassa, minkä jälkeen metanolia poistetaan tislamalla vakuumissa. Jäännöksenä saatu vesipitoinen liuos pestään ensin eetterillä, kirkastetaan hiilellä, ja tehdään lopuksi happamaksi laimealla suolahapolla. Erottunut öljy uutetaan metyleenikloridilla. Uutteet yhdistetään ja kirkastetaan hiilellä, kuivataan ja haihdutetaan. Jäännöksenä saadaan värittöntä öljyä, joka saadaan kiteytymään hieromalla sitä petroolieetterin kanssa. Saanto 2,0 g (54 % teoreettisesta), sp. $113-115^{\circ}\text{C}$.

Analogisella tavalla 2-(2-aminoetyyli)fenoksietikkahapon etyyliesteristä ja

a) p-tolueenisulfonyylikloridista saadaan:

2-[2-(4-metyyli-fenyyლისუფონყლიამინო)ეყყლი]fenoksietikkahapon etyyliesteriä, saanto kvantitatiivinen, värittömänä öljynä,

ja siitä edelleen

2-[2-(4-metyyli-fenyyლისუფონყლიამინო)ეყყლი]fenoksietikkahappoa, saanto 51 % teoreettisesta, sp. $120-122^{\circ}\text{C}$.

b) 4-metoksi-bentseenisulfonyylikloridista saadaan:

2-[2-(4-metoksi-fenyyლისუფონყლიამინო)ეყყლი]fenoksietikkahapon etyyliesteriä, saanto kvantitatiivinen, värittömänä öljynä,

ja siitä edelleen

2-[2-(4-metoksi-fenyyლისუფონყლიამინო)ეყყლი]fenoksietikkahappoa, saanto 56 % teoreettisesta, sp. $131-133^{\circ}\text{C}$.

Esimerkki 4

2-[2-fenyyლისუფონყლიამინო)ეყყლი]fenoksietikkahappo

suokseen, joka sisältää 17,5 g (68 mmoolia) 2-(2-aminoetyyli)fenoksietikkahapon etyyliesteriä, joka on hydrokloridinaan,

ja 200 ml pyridiiniä, ja jota sekoitetaan 0-5^oC:n lämpötilassa, lisätään 12,5 g (71 mmoolia) bentseenisulfonyylikloridia. Sitten jäähdyttävä haude poistetaan ja seosta sekoitetaan ensin 4 tuntia huoneen lämpötilassa, sitten 6 tuntia 60^oC:n lämpötilassa. Tämän jälkeen seos kaadetaan jäihin, vettä sisältävä seos tehdään happamaksi ja uutetaan metyleenikloridilla. Uutteet kuivataan ja haihdutetaan. Jäännöksenä saadaan 18,6 g (76 % teoreettisesta) 2-[2-(fenyyლისulfonyyliamino)etyyli]-fenoksisietikkahapon etyyliesteriä värittömänä öljynä.

Seosta, joka sisältää 13,6 (37 mmoolia) tätä esterä, 100 ml 1 N kaliumliperä ja 150 ml metanolia, sekoitetaan 16 tuntia 60^oC:n lämpötilassa. Tämän jälkeen metanoli poistetaan vakuumissa tislamalla, ja vettä sisältävä jäännös tehdään happamaksi. Tällöin saadaan 8,6 g (69 % teoreettisesta) otsikon mukaista yhdistettä, jonka sulamispiste on 130-133^oC.

Esimerkki 5

3-[2-(N-metyyli-3-kloori-fenyyლისulfonyyliamino)etyyli]-fenoksisietikkahappo

Seos, joka sisältää 8,0 g (20,1 mmoolia) 3-[2-(3-kloori-fenyyლისulfonyyliamino)etyyli]-fenoksisietikkahapon etyyliesteriä, 100 ml absoluuttista etanolia ja 20,1 mmoolia natriummetylaattia, haihdutetaan kuiviin, jäännös liuotetaan 50 millilitraan absoluuttista DMF-liuotinta ja siihen lisätään 2,85 g (20,1 mmoolia) metyylijodidia. Seosta sekoitetaan 3 tuntia 80^oC:n lämpötilassa, minkä jälkeen sen annetaan jäähtyä, se sekoitetaan veteen ja uutetaan metyleenikloridilla. Orgaaninen faasi kuivataan yhdisteellä H_2SO_4 , se haihdutetaan

ja käsitellään kromatografisesti silikageelillä täytetyllä kolonnilla käyttäen eluenttina metyleenikloridin ja metanolin seosta (99:1 til.). Saantona on 7,5 g (91 % teoreettisesta) 3- $\overline{2}$ -(N-metyyli-3-kloori-fenyylisulfonyyliamino)etyyli $\overline{7}$ fenoksietikkahapon etyyliesteriä värittömänä öljynä.

Tämän esterin saippuointi karboksyylihapoksi toteutetaan analogisesti esimerkissä 1f kuvatulla tavalla. Saanto 90 % teoreettisesta, sp. 138-139⁰ C (etanoli + vesi, 2:1).

Analogisella tavalla

3- $\overline{2}$ -(3-kloori-fenyylisulfonyyliamino)etyyli $\overline{7}$ fenoksietikkahapon etyyliesteristä ja bentsyylikloridista saadaan:

a) 3- $\overline{2}$ -(N-bentsyyli-3-kloori-fenyylisulfonyyliamino)etyyli $\overline{7}$ fenoksietikkahapon etyyliesteriä, saanto 90 % teoreettisesta, värittömänä öljynä,

ja siitä edelleen

3- $\overline{2}$ -(N-bentsyyli-3-kloori-fenyylisulfonyyliamino)etyyli $\overline{7}$ fenoksietikkahappoa, saanto 85 % teoreettisesta, sp. 134-135⁰ C (etanoli + vesi 2:1 til.)

sekä

3- $\overline{2}$ -(4-kloorifenyylisulfonyyliamino)etyyli $\overline{7}$ fenoksietikkahapon etyyliesteristä ja noktyylikloridista saadaan:

b) 3- $\overline{2}$ -(N-(n-oktyyli)-4-kloori-fenyylisulfonyyliamino)etyyli $\overline{7}$ fenoksietikkahapon etyyliesteriä, saanto 69 % teoreettisesta, värittömänä öljynä,

ja siitä edelleen

3- $\overline{2}$ -(N-(n-oktyyli)-4-kloori-fenyylisulfonyyliamino)etyyli $\overline{7}$ fenoksietikkahappoa, saanto 98 % teoreettisesta, sp. 68-69⁰ C (etanoli + vesi 2:1 til.).

Esimerkki 6

3- $\overline{2}$ -(N-asetyyli-3-kloori-fenyylisulfonyyliamino)etyyli $\overline{7}$ -
fenoksietikkahapon etyyliesteri

Jääkylmään seokseen, joka sisältää 8,0 g (3- $\overline{2}$ -(3-kloori-fenyylisulfonyyliamino)etyyli $\overline{7}$ fenoksietikkahapon etyyliesteriä, 100 ml metyleenikloridia ja 3,1 g (30,2 mmoolia) trietyyliamiinia, lisätään pisaroittain 15 minuutin aikana liuos, joka sisältää 1,58 g (20,1 mmoolia) asetyylikloridia ja 50 ml metyleenikloridia. Seosta sekoitetaan sitten kaksi tuntia huoneen lämpötilassa, minkä jälkeen se uutetaan 2 N HCl-liuoksella ja vedellä ja kuivataan yhdisteellä Na_2SO_4 . Reaktioseos käsitellään kromatografisesti silikageelillä täytetyllä kolonnilla käyttäen eluenttina metyleenikloridia, jolloin esterä saadaan 4,95 g (63 % teoreettisesta) värittömänä öljynä.

Analogisella tavalla

3- $\overline{2}$ -(4-kloori-fenyylisulfonyyliamino)etyyli $\overline{7}$ fenoksietikkahapon etyyliesteristä
ja

a) n-oktanoyylikloridista saadaan:

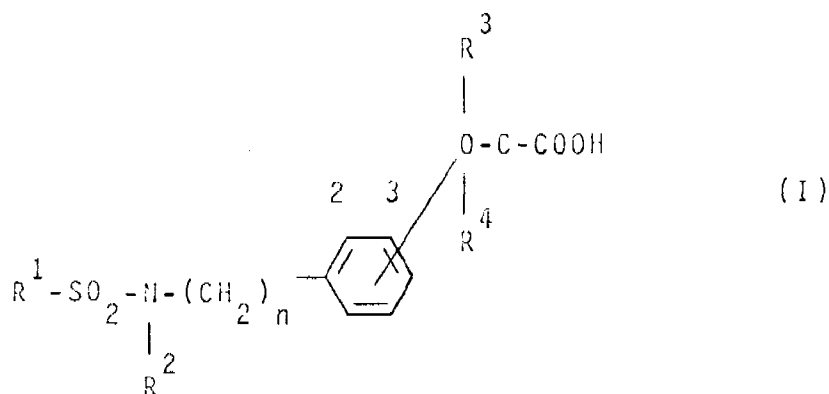
3- $\overline{2}$ -(N-(n-oktanoyyli)-4-kloori-fenyylisulfonyyliamino)etyyli $\overline{7}$ -fenoksietikkahapon etyyliesteriä, saanto 67 % teoreettisesta, värittömänä öljynä.

b) n-heksadekanoyylikloridista saadaan:

3- $\overline{2}$ -(N-n-heksadekanoyyli)-4-kloori-fenyylisulfonyyliamino)etyyli $\overline{7}$ fenoksietikkahapon etyyliesteriä, saanto 71 % teoreettisesta, värittömänä öljynä.

Patenttivaatimukset

1. Fenoksialkyylikarboksyylihapon johdannaiset, joilla on yleinen kaava I



jossa sulfonyyliaminoalkyyli-ryhmä sijaitsee orto- tai meta-asemassa fenoksialkyylikarboksyylihapporyhmään nähden, ja jossa

R_1 tarkoittaa aryyli-, aralkyyli- tai aralkenyyli-ryhmää, joiden aryylijäännös on kulloinkin mahdollisesti substituutunut yhteen tai useampaan kertaan halogeenilla, syaanilla, alkyyylillä, trifluorimetyylillä, alkoksilla, hydroksyyllillä, nitrolla, aminolla, alkyyliaminolla, dialkyyliaminolla, asyyliaminolla, asyyllillä, atsidolla tai fenyyllillä, joka on mahdollisesti substituutunut halogeenilla, syaanilla, alkyyylillä, trifluorimetyylillä tai alkoksilla;

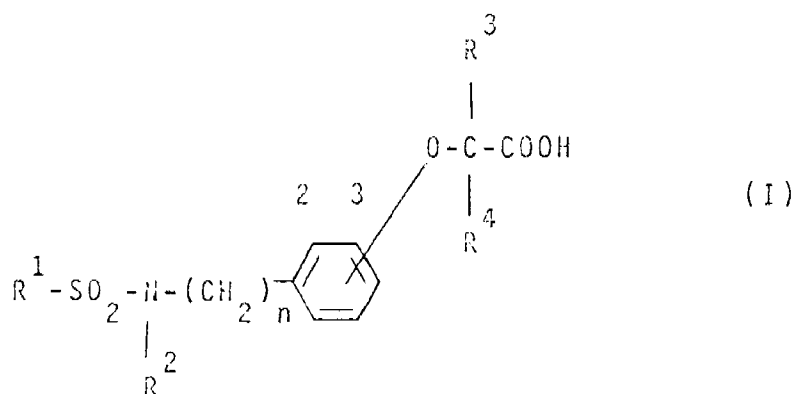
R_2 tarkoittaa vetyä, alkyyli- tai asyyli-ryhmää,

R_3 ja R_4 , jotka voivat olla sama tai eri ryhmä, tarkoittavat vetyä tai alempaa alkyyli-ryhmää; ja

n tarkoittaa lukuja 1-3,

sekä näiden johdannaisten fysiologisesti hyväksyttävät suolat, esterit ja amidit.

2. Menetelmä yleisen kaavan I mukaisten fenoksialkyylikarboksyylihapon johdannaisten valmistamiseksi



jossa sulfonyyliaminoalkyyli-ryhmä sijaitsee orto- tai meta-asemassa fenoksyalkyylikarboksyylihapporyhmään nähden, ja jossa

R_1 tarkoittaa aryyli-, aralkyyli- tai aralkenyyliryhmää, joiden aryylijäännös on kulloinkin mahdollisesti substituotunut yhteen tai useampaan kertaan halogeenilla, syaanilla, alkyylillä, trifluorimetyylillä, alkoksilla, hydroksyyllillä, nitrolla, aminolla, alkyyliaminolla, dialkyyliaminolla, asyyliaminolla, asyyllillä, atsidolla tai fenyyllillä, joka on mahdollisesti substituotunut halogeenilla, syaanilla, alkyylillä, trifluorimetyylillä tai alkoksilla;

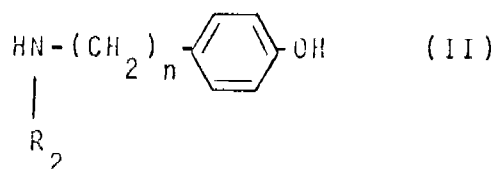
R_2 tarkoittaa vetyä, alkyyli- tai asyyli-ryhmää,

R_3 ja R_4 , jotka voivat olla sama tai eri ryhmä, tarkoittavat vetyä tai alempaa alkyyliryhmää; ja

n tarkoittaa lukuja 1-3,

sekä näiden johdannaisten fysiologisesti hyväksyttävien suo-
lojen, estereiden ja amidien valmistamiseksi, **tunnettu**
siitä, että

a) amiinin, jonka yleisessä kaavassa II



symboleilla R_2 ja n on edellä esitetty merkitys, annetaan reagoida, amino- tai hydroksyyli-ryhmä mahdollisesti sitä ennen suo-
jaten, sinänsä tunnetulla tavalla ja mielivaltaisessa järjestyksessä yleisen kaavan III



jossa R_1 on edellä esitetyn merkityksen mukainen,

mukaisen sulfonihapon tai sen jonkin johdannaisen, sekä yleisen kaavan IV



mukaisen yhdisteen kanssa, jossa kaavassa IV symboleilla

R_3 ja R_4 on edellä esitetty merkitys, ja

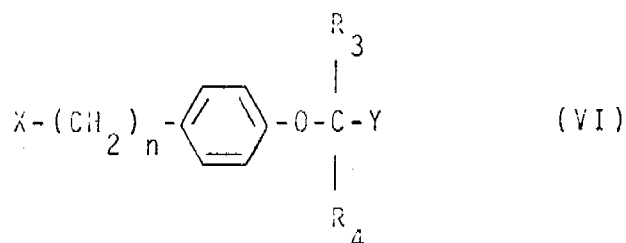
X tarkoittaa reaktiivista ryhmää, ja Y tarkoittaa ryhmää $-COOR_5$, jossa R_5 on vety tai alempi alkyyli-ryhmä, tai Y tarkoittaa happoamidiryhmää tai jäänöstä, joka toteutetun kondensaation jälkeen muuttuu happoamidoryhmäksi tai $COOR_5$ -ryhmäksi, tai

b) sulfoamidin, jonka yleisessä kaavassa V

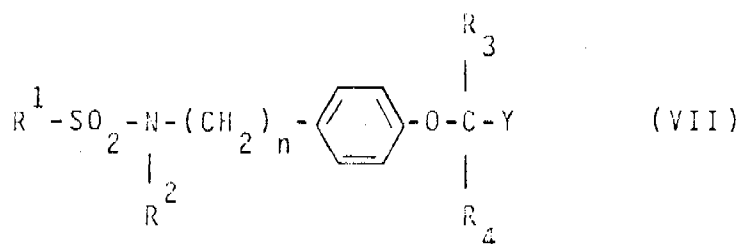
jäänös, joka tapahtuneen kondensaation jälkeen muuttuu happoamidiryhmäksi tai $-COOR_5$ -ryhmäksi, minkä jälkeen sinänsä tunnetulla tavalla joksikin toiseksi substituentiksi R_5 , ja saadut yhdisteet muunnetaan farmakologisesti hyväksyttäviksi suoloiksi, estereiksi tai amideiksi.



symboleilla R_1 ja R_2 on edellä esitetty merkitys, annetaan reagoida yleisen kaavan VI



jossa symboleilla n , X , Y , R_3 ja R_4 on edellä esitetty merkitys, mukaisen yhdisteen kanssa, jolloin saadaan yhdiste VII



jossa symboleilla R_1 , R_2 , R_3 , R_4 ja Y on edellä esitetty merkitys,

minkä jälkeen yleisen kaavan I, jossa R = vety, mukaiset yhdisteet mahdollisesti H-alkyloidaan tai N-asyloidaan tunnetuilla menetelmillä, ja saadut yleisen kaavan I mukaiset hapojohdannaiset muunnetaan mahdollisesti vapaiksi hapoiksi, tai toivottaessa saadut yleisen kaavan I mukaiset vapaat hapot esteröidään tai muutetaan amidiksi tai fysiologisesti siedettyiksi suoloiksi.

3. Lääkkeet, jotka sisältävät patenttivaatimuksen 1 mukaista yhdistettä sekä tavanomaisia, farmakologisesti hyväksyttäviä kantaja- ja apuaineita.

4. Patenttivaatimuksen 1 mukaisten yhdisteiden käyttö sellaisten lääkkeiden valmistamiseen, joilla lääkkeillä on trombosyyttien kasaantumista estävää ja/tai lipidipitoisuutta alentavaa vaikutusta.

Viitejulkaisu - Anförda publikationer

Julkisia suomalaisia patenttihakemuksia: - Offentliga finska patentansökninga

Hakemus-, kuulutus- ja patenttijulkaisu: - Ansökningspublikationer,
utläggnings- och patentskrifter:

FI _____

CH _____

DE H 2809 377 (C07C 143/72)

DK _____

FR _____

GB _____

NO _____

SE _____

US _____

Merkitse hakemusjulkaisun (esim. saksal. Offenlegungsschrift) numeron
etteen H ja vastaavasti kuulutus- ja patenttijulkaisun numeron K ja P.

EP

WO

Muita julkaisuja: - Andra publikationer:

27.2.91 EHP

Allekirjoitus