

(19)



SUOMI - FINLAND

(FI)

PATENTTI- JA REKISTERIHALLITUS

PATENT- OCH REGISTERSTYRELSEN

FINNISH PATENT AND REGISTRATION OFFICE

(10) **FI 793459 A7**

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

(21) Patentihakemus - Patentansökan - Patent application 793459

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

(22) Tekemispäivä - Ingivningsdag - Filing date 05.11.1979

(23) Saapumispäivä - Ankomstdag - Reception date 05.11.1979

(41) Tullut julkiseksi - Blivit offentlig - Available to the public 01.01.1981

(43) Julkaisupäivä - Publiceringsdag - Publication date 12.06.2019

(32) (33) (31) Etu oikeus - Prioritet - Priority

07.11.1978 GB 43430/78

(71) Hakija - Sökande - Applicant

1 • Imperial Chemical Industries Limited, Imperial Chemical House, Millbank London SW1, ISO-BRITANNIA, (GB)

(72) Keksijä - Uppfinnare - Inventor

1 • Richardson, Dora Nellie, TOWN UNKNOWN, ISO-BRITANNIA, (GB)

(74) Asiamies - Ombud - Agent

Kolster Oy Ab, Salmisaarenaukio 1, 00180 Helsinki

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

1,1,2-trifenyyliälkeenijohdannaisten estereitä.

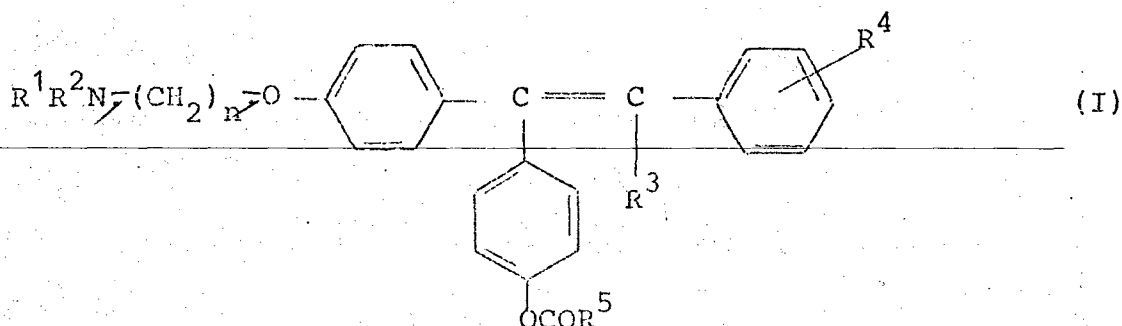
Estrar av 1,1,2-trifenylalkenderivat.

Imperial Chemical Industries Limited, Imperial Chemical House,
Millbank, Lontoo SW1P 3JF, Englanti

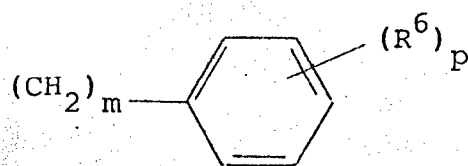
Korjattavaa A.

Menetelmä terapeuttisesti käyttökelpoisten 1,1,2-trifenyyliäalkeenijohdannais-
johdannaisien valmistamiseksi - Förfarande för framställning av
terapeutiskt användbara 1,1,2-trifenylalkenderivat

Keksintö koskee menetelmää 1,1,2-trifenyyliäalkeenijohdannais-
ten ja niiden farmaseuttisesti hyväksyttävien happoadditiosuolojen
valmistamiseksi. Näillä yhdisteillä on anti-estrogeeninen vaikutus.
Uusien 1,1,2-trifenyyliäalkeenijohdannaisien kaava on



jossa R^1 ja R^2 tarkoittavat toisistaan riippumatta C_{1-4} -alkyyliä,
 n on 2, 3 tai 4, R^3 on C_{1-4} -alkyyli, R^4 on vety, halogeeni, C_{1-4} -
alkyyli tai C_{1-4} -alkoksi, tai R^4 on ryhmä $-\text{OCOR}^5$ ja R^5 on C_{1-6} -
alkyyli, 2-6 hiiliatomia sisältävä alkoksialkyyli tai ryhmä



jossa m on 0, 1 tai 2, R^6 on vety, halogeeni, syano, C_{1-4} -alkyyli tai C_{1-4} -alkoksi ja p on 1 tai 2, tai R^5 on ryhmä $-\text{NHR}^7$, jossa R^7 on C_{1-4} -alkyyli tai fenyylili.

On havaittu, että kaavan I mukaisilla yhdisteillä on selvästi parempi anti-estrogeeninen aktiivisuus kuin DE-hakemusjulkaisusta 1 568 834 tunnetulla tamoksifeenillä.

Kaavan I mukaiset yhdisteet voivat olla joko cis- tai trans-isomeereinä, jolloin merkintä cis- tai trans- viittaa asyylioksi-fenyyliradikaalin ja ryhmän R^4 sisältävän fenyyliradikaalin ase-miin kaksoissidokseen nähden. Cis- ja trans-isomeerit voidaan osoit-taa $-\text{O}(\text{CH}_2)_n \text{NR}^1 \text{R}^2$ -sivuketjun $-\text{OCH}_2$ -ryhmän protonien magneettisen resonanssin signaalien perusteella, sillä cis-isomeereillä näiden protonien signaalit ilmenevät alemmalla alueella kuin vastaavilla trans-isomeereilla. Kaavan I mukainen yhdisteryhmä käsittää sekä cis- että trans-isomeerit ja niiden seokset. cis- ja trans-iso-meerien erottaminen toisistaan ja niiden anti-estrogeenisen tai estrogeenisen vaikutuksen määrittäminen tapahtuu yleisesti tunne-tuilla menetelmillä.

Kun R^1 , R^2 , R^3 , R^4 tai R^6 on C_{1-4} -alkyyli, se on sopivasti esimerkiksi metyyli, etyyli, n-propyyli tai butyyli.

Kun R^3 , R^4 tai R^6 on halogeeni, se on sopivasti esimerkiksi fluori, kloori tai bromi.

Kun R^4 tai R^6 on C_{1-4} -alkoksi, se on sopivasti esimerkiksi metoksi- tai etoksiradikaali.

Kun R^5 on C_{1-6} -alkyyli tai 2-6 hiiliatomia sisältävä alkoksi-alkyyli, se on sopivasti esimerkiksi metyyli, etyyli, isopropyyli, heksyyli tai metoksimetyyli.

Erityisen sopivia suoloja ovat esimerkiksi hydrokloridi, sul-faatti, fosfaatti, asetaatti, tartraatti tai sitraatti.

Edullinen kaavan I mukainen yhdiste tai sen farmaseuttisesti hyväksyttävä happoadditiosuola on sellainen, jossa R^1 ja R^2 tar-koittavat kumpikin samaa C_{1-4} -alkyyliä, edullisesti metyyliä tai etyyliä ja etenkin metyyliä, R^3 on metyyli, etyyli tai n-propyyli ja etenkin etyyli, R^4 on vety, halogeeni, C_{1-4} -alkyyli tai C_{1-4} -

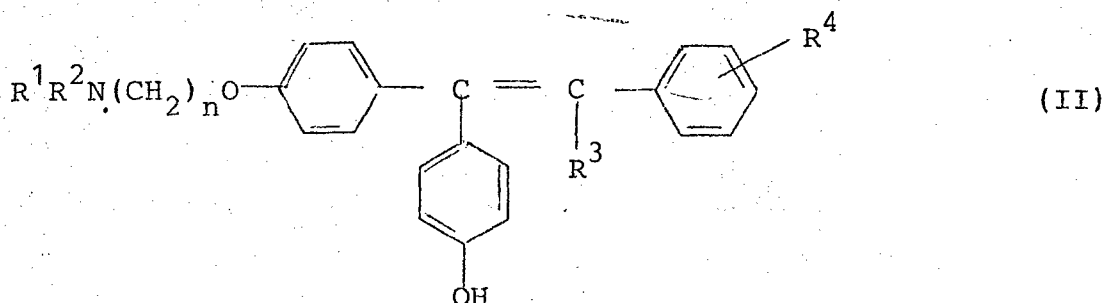
rrt
msi
vaat.

alkoksi, edullisesti fluori, kloori, bromi, metyyli, etyyli tai metoksi ja etenkin 4-asemassa oleva radikaali, R^5 on metyyli, etyyli, isopropyli, t-butyli, metoksimetyyli, fenyyli, 2-tolyli, 4-tolyli, 2-etyylifenyyli, 2-kloorifenyyli, 3-kloorifenyyli, 4-kloorifenyyli, 4-bromifenyyli, 4-metoksifenyyli, 4-syanofenyyli, bentsyyli, metyyliamino, propyyliamino tai anilino ja n on 2. Yleensä trans-isomeerit ovat aktiivisempia kuin vastaavat cis-isomeerit.

Edullisia kaavan I mukaisia yhdisteitä ovat 1-(p- β -dimetyyliaminoetoksifenyyli)-trans-1-p-asetoksifenyyli-2-p-tolylibut-1-eeni, 1-(p- β -dimetyyliaminoetoksifenyyli)-trans-1-p-asetoksifenyyli-2-fenyylibut-1-eeni, 1-(p- β -dimetyyliaminoetoksifenyyli)-trans-1-p-bentsoyylioksifenyyli-2-fenyyli-but-1-eeni, 1-(p- β -dimetyyliaminoetoksifenyyli)-trans-1-p-propionyylioksifenyyli-2-fenyylibut-1-eeni, 1-(p- β -dimetyyliaminoetoksifenyyli)-trans-1-p-asetoksifenyyli-2-p-etyylifenyylibut-1-eeni ja 1-(p- β -dimetyyliaminoetoksifenyyli)-trans-1-p-bentsoyylioksifenyyli-2-p-tolylibut-1-eeni.

Kaavan I mukaisia yhdisteitä ja niiden happoadditiosuoloja voidaan valmistaa siten, että

(a) alkeenijohdannainen, jonka kaava on



jossa R^1 , R^2 , R^3 , R^4 ja n tarkoittavat samaa kuin edellä, asyloidaan asyloivalla johdannaisella, joka on saatu kaavan $R^5\text{COOH}$ mukaisesta haposta, jossa R^5 tarkoittaa samaa kuin edellä tai

(b) kun R^5 on ryhmä $-\text{NHR}^7$, kaavan II mukainen alkeenijohdannainen saatetaan reagoimaan isosyanaatin kanssa, jonka kaava on $R^7\text{NCO}$, jossa R^7 tarkoittaa samaa kuin edellä; minkä jälkeen haluttaessa saatu kaavan I mukainen vapaa emäs muutetaan happoadditiosuolaksi.

Kaavan II mukaiset alkeenijohdannaiset on suurimmaksi osaksi kuvattu EP-patenttijulkaisussa 0 002 097 tai ovat muuten tunnettuja yhdisteitä tai voidaan valmistaa sinänsä tunnetulla tavalla.

Sopiva asyloiva johdannainen on esimerkiksi asyylikloridi tai happoanhydridi.

Kaavan I mukainen vapaan emäksen muodossa oleva alkeenijohdannainen voidaan muuttaa happoadditiosuolakseen saattamalla se reagoimaan hapon kanssa.

Kaavan I mukaisten yhdisteiden anti-estrogeenisen aktiivisuuden osoittaa niiden kyky estää hedelmöityneen munasolun kiinnittyminen annettaessa yhdistettä suun kautta rotille neljäntenä päivänä hedelmöitymisen jälkeen. Tässä testissä kukin yhdiste osoitti merkittävää aktiivisuutta annoksilla 0,2 mg/kg ja eräillä edullisilla yhdisteillä vaikutus ilmeni jo annoksella 0,01 mg/kg, joten yhdisteet ovat huomattavasti aktiivisempia kuin tamoksifeeni. Anti-estrogeeninen vaikutus voidaan osoittaa myös estradioli-indusoidun vaginan sarveistumisen estymisenä rotilla, joilta on poistettu munasarjat, sekä istukan kasvun estymisenä annettaessa yhdistettä yhdessä estrogeenin kanssa naarasrotille, jotka eivät vielä ole saavuttaneet sukukypsyyttä.

Kaavan I mukaisten yhdisteiden heikko estrogeeninen vaikutus on osoitettu niiden kykyä tuottaa sarveistuneita vaginarasvoja rotilla, joilta on poistettu munasarjat, annettaessa yhdistettä suun kautta kerran päivässä 3 päivän ajan. Tässä testissä yhdisteillä ilmeni estrogeenistä vaikutusta vain annoksilla, jotka olivat huomattavasti suuremmat kuin anti-estrogeenisen vaikutuksen aikaan saavat määrät.

Kaavan I mukaiset yhdisteet ovat käyttökelpoisia hoidettaessa samoja tiloja, joissa tamoksifeenin on todettu olevan hyödyllinen, etenkin hoidettaessa anovulatorista hedelmättömyyttä ja rintakasvaimia.

Kaavan I mukaisten yhdisteiden anti-estrogeenista aktiivisuutta verrattiin tunnetun yhdisteen, tamoksifeenin aktiivisuuteen seuraavasti.

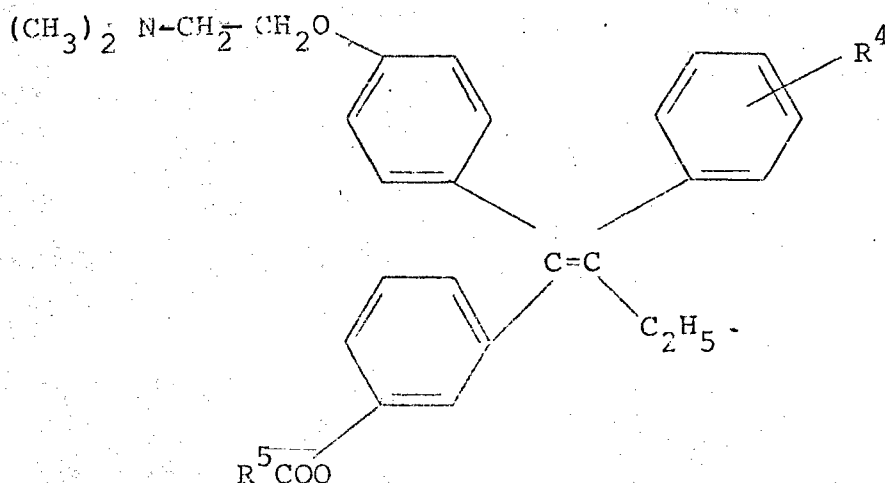
Kuhunkin häkkiin pantiin naaraspuolisen rotan kiiman neljäntenä päivänä yöksi naaraspuolinen rotta ja yksi urospuolinen rotta, joiden hedelmällisyys oli todettu. Seuraavana päivänä otettiin emätinnäyte kultakin naaraspuoliselta rotalta ja niiden rottien katsottiin olevan raskaana, joiden emätinnäyte antoi positiivisen tuloksen spermakokeessa; tämä päivä katsottiin ansimmäiseksi raskauspäiväksi. Kutakin tutkittavaa yhdistettä annettiin oraalisesti neljälle rotalle neljännen raskauspäivän iltapäivällä. Eläimet punnit-

tiin päivittäin raskauden neljännen ja kahdeksannen päivän välisenä aikana. Emätinnäyte otettiin joka päivä. Naaraspuoliset rotat lopetettiin raskauden kahdeksantena päivänä ja keltarauhasten ja munasolujen kiinnittymiskohtien määrät laskettiin. Mikäli yhdiste on täysin anti-estrogeeninen tutkittavalla annoksella, ei kiinnittymiskohtia havaita, ts. kyseessä on 100 % munasolun irtoaminen, tällöin eläimen painossa tai emätinnäytteessä havaitaan pieni muutos. Mikäli yhdiste ei ole anti-estrogeenisesti aktiivinen, keskimääräinen kiinnittymiskohtien lukumäärä on likimäärin sama kuin keltarauhasten keskimääräinen lukumäärä, kun tarkastellaan neljän koe-eläimen ryhmällä saatuja tuloksia.

Mikäli tutkittava yhdiste on täysin aktiivinen ko. annoksella, sitä annetaan samalla tavalla uudelle, neljän raskaana olevan naaraspuolisen rotan ryhmälle pienentämällä annosta kunnes löydetään annos, joka ei johda 100 % munasolun irtoamiseen.

Saadut tulokset on koottu seuraavaan taulukkoon, josta käy ilmi, että vertailuyhdisteenä käytetyllä tamoksifeenillä ei ole yhtä hyvä anti-estrogeeninen aktiivisuus kuin kaavan I mukaisilla yhdisteillä.

Anti-estrogeeninen aktiivisuus



R ⁴	R ⁵	Isomeeri	Munasolun irtoaminen (%).Annos (mg/kg)				
			0.2	0.1	0.05	0.025	0.01
H	metyyli	trans	100	100	100	32	
H	etyyli	trans	100	100	98.1	38.6	
4-me- tyyli	metyyli	trans	100	100	100	100	96.6
4-etyy- li	metyyli	trans	100	100	100	100	100
		cis	100	96.4	83.6		
H	bentsyyli	trans	100	100	100		
H	fenyli	trans	100	100	76.9		
H	2-tolyli	trans	100	100	100	32.5	
H	2-kloori- fenyli	trans	100	100	100	11.4	
H	4-bromi- fenyli	trans	100	100	100	94.7	
4-me- tyyli	fenyli	trans	100	100	100	100	100
2-me- tyyli	fenyli	trans	100	100	100		4.5
4-etyy- li	fenyli	cis	100	100	100		64.9
Tamoksifeeni (DE 1 568 834)			100	100	91	17	0

Käytettäessä yhdisteitä anti-estrogeenisen vaikutuksen aikaan saamiseen lämminverisillä eläimillä, tyypillinen päivittäinen annos on 0,05 - 1 mg/kg suun kautta tai ruiskeena annettuna. Ihmisellä tämä vastaa 5 - 80 mg:n annosta päivässä suun kautta annettuna. Tamoksifeeniä on käytännössä annettu suun kautta 20 - 80 mg:n päivittäisinä annoksina anovulatorisen hedelmättömyyden hoitoon ja 10 - 40 mg:n päivittäisinä annoksina rintakasvainten hoitoon. Samanlainen annostus sopii myös kaavan I mukaisille yhdisteille, ja niiden antaminen tapahtuu parhaiten farmaseuttisina yhdistelminä.

Farmseuttiset yhdistelmät voivat olla joko suun kautta tai parenteraalisesti annettavassa muodossa. Erityisen sopivia suun kautta annettavia yhdistelmiä ovat tabletit ja kapselit ja niitä voidaan valmistaa tavanomaisilla menetelmillä ja ne voivat sisältää tavanomaisia täyteaineita. Siten tabletti voi sisältää laimentimia, kuten mannitolia tai maissitärkkelystä, desintegroivia aineita, kuten algiinihappoa, sideaineita, kuten metyyylisellulosa ja liukastusaineita, kuten magnesiumstearaattia.

Suun kautta annettava yhdistelmä voi sisältää 5 - 50 mg kaavan I yhdistettä, edullisesti 5 - 20 mg.

Seuraavat esimerkit kuvaavat keksintöä.

Esimerkki 1

Seosta, joka sisälsi 1-(p- β -dimetyyliaminoetoksifenyyli)-trans-1-p-hydroksifenyyli-2-fenyylibut-1-eeniä (1,0 g), asetanhydridiä (25 ml) ja vedetöntä natriumasetaattia (0,5 g) keitettiin palautusjäähdyttään 30 minuuttia, sitten se jäähdytettiin ja kaadettiin jääveteen. Seos tehtiin alkaaliseksi ammoniumhydroksidin vesiliuoksella ja uutettiin etyyliasetaatilla. Uute kuivattiin, haihdutettiin kuiviin ja jäännös kiteytettiin uudelleen petroolieetteristä (kp. 80-100°C). Näin saatiin 1-(p- β -dimetyyliamino²etyylietoksifenyyli)-trans-1-p-asetoksifenyyli-2-fenyylibut-1-eeni, sp. 108-110°C.

Toistamalla edellä kuvattu menettely käyttäen sopivaa 1-buteenijohdannaisista ja sopivaa happoanhydridiä, saatiin kaavan I yhdisteet (joissa kaikissa R¹ ja R² ovat molemmat metyylejä, n on 2 ja R³ on etyyli), jotka on kuvattu seuraavassa taulukossa:

R ⁴	R ⁵	Isomeeri	Sp. (°C)
H	metyyli	cis	70-74
H	etyyli	trans	91-93
4-metyyli	metyyli	trans	106-108
4-metyyli	metyyli	cis	68-70
4-asetoksi	metyyli	trans	96-99
4-etyyli	metyyli	trans	74
3-etyyli	metyyli	cis	78

Esimerkki 2

Lisättiin bentsoyylidikloridia (0,3 ml) jäähdytettyyn, pyridiiniin (3 ml) liuotettuun 1-(p- β -dimetyyliaminoetoksifenyyli)-trans-1-p-hydroksifenyyli-2-fenyylibut-1-eeniin (0,4 g) ja pidettiin seosta 0°C:ssa 17 tuntia ja kaadettiin se sitten veteen. Seos uutettiin eetterillä ja uute kuivattiin ja haihdutettiin kuiviin. Jäännös liuotettiin petroolieetteriin (kp. 80-100°C) ja liuoksen annettiin haihtua hitaasti. Kiteytynyt jäännös oli 1-(p- β -dimetyyliaminoetoksifenyyli)-trans-1-p-bentsoyylieetoksifenyyli-2-fenyylibut-1-eeniä, sp. 96-98°C.

Toistamalla edellä kuvattu menettely käyttäen sopivaa asyylikloridia ja sopivaa 1-p-dialkyyliaminoalkoksi-1-p-hydroksifenyyli-1-alkeenijohdannaista lähtöaineina saatiin seuraavissa taulukoissa kuvatut yhdisteet:

Taulukko 1: Kaavan I mukaisia yhdisteitä, joissa R^1 ja R^2 ovat molemmat metyyliä, n on 2, R^3 on etyyli ja R^4 on vety:

R^5	Isomeeri	Sp. ($^{\circ}\text{C}$)
fenyyli	cis	140-142
2-tolyyli	trans	115-117
4-tolyyli	trans	108-110
4-tolyyli	cis	109-111
4-metoksifenyyli	trans	117-118
4-metoksifenyyli	cis	118
2-kloorifenyyli	trans	108-110
3-kloorifenyyli	trans	76-78
4-kloorifenyyli	trans	80-82
4-kloorifenyyli	cis	90-92
4-bromifenyyli	trans	94-96
4-bromifenyyli	cis	94
2,6-dikloorifenyyli	trans	135-137
isopropyli	trans	104-107

Taulukko 2: Kaavan I mukaisia yhdisteitä, joissa n on 2 ja R^5 on substituoimaton fenyyli:

R^1	R^2	R^3	R^4	Isomeeri	Sp. ($^{\circ}\text{C}$)
metyyli	metyyli	isopropyli	H	trans	120-124
metyyli	metyyli	etyyli	2-metyyli	trans	125
metyyli	metyyli	etyyli	4-metyyli	trans	113-115
metyyli	metyyli	etyyli	4-etyyli	trans	173
metyyli	metyyli	etyyli	4-etyyli	cis	95
metyyli	metyyli	etyyli	3-kloori	trans	(öljy)
etyyli	etyyli	etyyli	4-metoksi	trans	99-101

Esimerkki 3

Liuos, joka sisälsi 1-(p- β -dimetyyliaminoetoksifenyyli)-trans-1-p-hydroksifenyyli-2-fenyylibut-1-eeniä (0,77 g) tetrahydrofuraanissa (15 ml), lisättiin koko ajan sekoittaen tetrahydrofuraaniin (10 ml) suspensoituun natriumhydroksidiin (0,5 g) ja saatua seosta sekoitettiin huoneen lämpötilassa 30 minuuttia. Liuos poistettiin pipetillä ylimääräisen natriumhydridin päältä, ja tähän liuokseen lisättiin 2-etyylibentsoylikloridia (0,45 g) liuotettuna tetrahydrofuraaniin (3 ml). Saatua seosta sekoitettiin huoneen lämpötilassa 15 minuuttia, lisättiin dietyylieetteriä (30 ml) ja pestiin liuos natriumbikarbonaatin kyllästetyllä vesiliuoksella ja sitten vedellä. Eetteriliuos kuivattiin ja haihdutettiin kuiviin ja jäännös kiteytettiin uudelleen heksaanista. Näin saatiin 1-(p- β -dimetyyliaminoetoksifenyyli)-2-fenyylibut-1-eeni, sp. 77-78°C.

-trans-1-p-(2-etyylibentsoyloksi)fenyyli

Toistamalla yllä kuvattu menettely käyttäen sopivaa happokloridia 2-etyylibentsoylikloridin sijasta saatiin seuraavassa taulukossa kuvatut kaavan I mukaiset yhdisteet (joissa kaikissa R¹ ja R² ovat molemmat metyylejä, n on 2, R³ on etyyli ja R⁴ on vety):

R ⁵	Isomeeri	Sp. (°C)
2-tolyyli	cis	95-98
2,6-dikloorifenyyli	trans	126-127
4-syaanofenyyli	trans	172-174
metoksimetyyli	trans	81-83
metoksimetyyli	cis	70-72
bentsyyli	cis	84-86
bentsyyli	trans	100-102
t-butyli	trans	118-119

Esimerkki 4

Fenyyli-isosyanaattia (0,298 g) kuivassa N,N-dimetyyliformamidissa (2 ml) sisältävä liuos lisättiin 10 minuutin aikana koko ajan sekoittaen 0°C:een jäähdytettyyn liuokseen, joka sisälsi

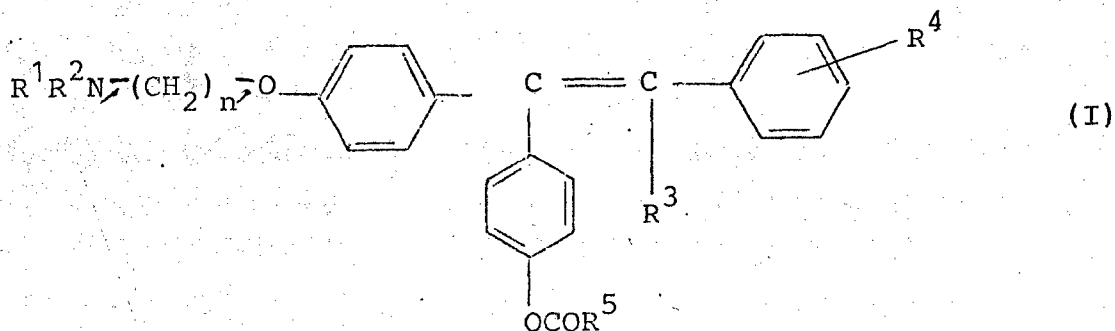
1-(p- β -dimetyyliaminoetoksifenyyli)-trans-1-p-hydroksifenyyli-2-fenyylibut-1-eeniä (0,774 g) ja trietyyliamiinia (0,02 g) kuivassa N,N-dimetyyliformamidissa. Seosta sekoitettiin sitten 15 minuuttia 0°C:ssa ja sitten sen jälkeen 17 tuntia huoneen lämpötilassa, lisättiin dietyylieetteriä (30 ml) ja pestiin seos kolme kertaa vedellä (20 ml kullakin kerralla), kuivattiin ja haihdutettiin kuiviin. Jäännös kiteytettiin sykloheksaanista ja kiinteä tuote liuotettiin metyleenikloridiin. Seos suodatettiin, suodos haihdutettiin kuiviin ja jäännöstä sekoitettiin kylmässä metanolissa. Seos suodatettiin ja saatiin näin kiinteänä jäännöksenä 1-(p- β -dimetyyliaminoetoksifenyyli)-trans-1-(p-N-fenyylikarbamoyylioksifenyyli)-2-fenyylibut-1-eeni, sp. 145-146°C.

Yllä kuvattu menettely toistettiin käyttäen metyyli- tai propyyli-isosyanaattia fenyyli-isosyanaatin sijasta. Näin saatiin seuraavassa taulukossa kuvatut kaavan I mukaiset yhdisteet, (joissa kaikissa R¹ ja R² ovat molemmat metyyylejä, n on 2, R³ on etyyli ja R⁴ on vety):

R ⁵	Isomeeri	Sp. (°C)
metyyliamino	trans	130-131
propyyliamino	trans	98-100

Patenttivaatimus

Menetelmä terapeuttisesti käyttökelpoisten kaavan I mukais-
ten 1,1,2-trifenyyli-alkeenijohdannaisten ja niiden farmaseutti-
sesti hyväksyttävien happoadditiosuolojen valmistamiseksi;

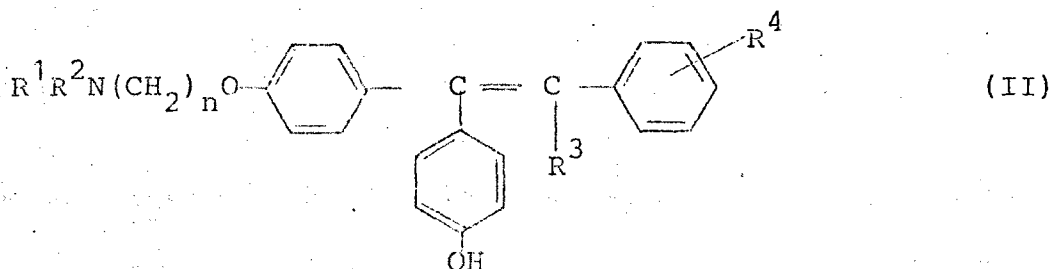


jossa kaavassa R^1 ja R^2 tarkoittavat toisistaan riippumatta C_{1-4} -alkyyliä, n on 2, 3 tai 4, R^3 on C_{1-4} -alkyyli, R^4 on vety, halogeeni, C_{1-4} -alkyyli tai C_{1-4} -alkoksi tai R^4 on ryhmä $-OCOR^5$ ja R^5 on C_{1-6} -alkyyli, 2-6 hiiliatomia sisältävä alkoksialkyyli tai ryhmä



jossa m on 0, 1 tai 2, R^6 on vety, halogeeni, syano, C_{1-4} -alkyyli tai C_{1-4} -alkoksi ja p on 1 tai 2, tai R^5 on ryhmä $-NHR^7$, jossa R^7 on C_{1-4} -alkyyli tai fenyyli, t u n n e t t u siitä, että

(a) alkeenijohdannainen, jonka kaava on



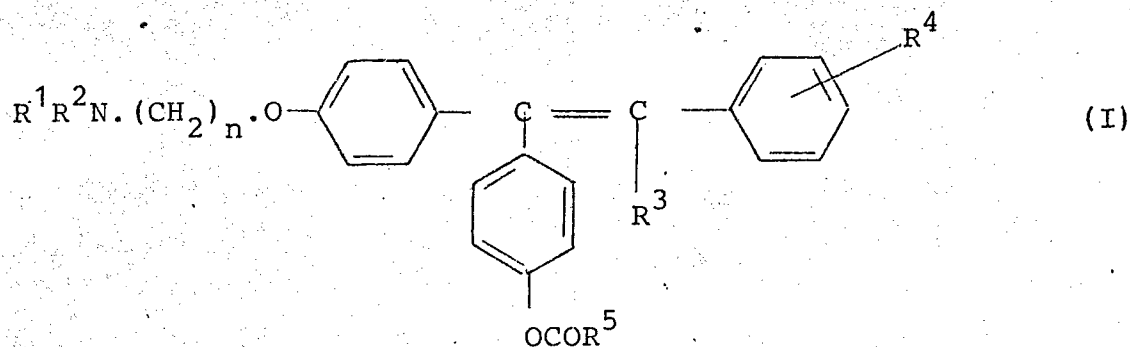
jossa R^1 , R^2 , R^3 , R^4 ja n tarkoittavat samaa kuin edellä, asyloidaan asyloivalla johdannaisella, joka on saatu kaavan R^5COOH mukaisesta haposta, jossa R^5 tarkoittaa samaa kuin edellä tai

stoppotuotessa

/ (b) kun R^5 on ryhmä $-NHR^7$, kaavan II mukainen alkeenijohdannainen saatetaan reagoimaan isosyanaatin kanssa, jonka kaava on R^7NCO , jossa R^7 tarkoittaa samaa kuin edellä; minkä jälkeen haluttaessa saatu kaavan I mukainen vapaa emäs muutetaan happoadditiosuolaksi.

Patentkrav

Förfarande för framställning av terapeutiskt användbara 1,1,2-trifenylalkenderivat med formeln I och farmaceutiskt godtagbara syra-additionssalter därav;

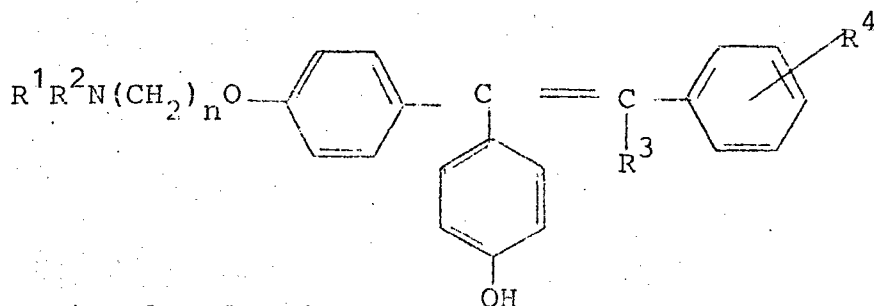


i vilken formel R^1 och R^2 betecknar oberoende av varandra C_{1-4} -alkyl, n är 2, 3 eller 4, R^3 är C_{1-4} -alkyl, R^4 är väte, halogen, C_{1-4} -alkyl eller C_{1-4} -alkoxi eller R^4 är en grupp $-OCOR^5$ och R^5 är C_{1-6} -alkyl, alkoxialkyl med 2-6 kolatomer eller en grupp



där m är 0, 1 eller 2, R^6 är väte, halogen, cyano, C_{1-4} -alkyl eller C_{1-4} -alkoxi och p är 1 eller 2, eller R^5 är en grupp $-NHR^7$, där R^7 är C_{1-4} -alkyl eller fenyl, k ä n n e t e c k n a t därav, att

a) ett alkenderivat med formeln



där R^1 , R^2 , R^3 , R^4 och n betecknar samma som ovan, acyleras med ett acylerande derivat som erhållits från en syra med formeln R^5COOH , där R^5 betecknar samma som ovan, eller

b) då R^5 är gruppen $-NHR^7$, omsätts ett alkenderivat med formeln II med ett isocyanat med formeln R^7NCO , där betecknar samma som ovan; varefter, om så önskas, en erhållen fri bas med formeln I omvandlas till ett syra-additionssalt.

Viitejulkaisuja - Anförda publikationer

Julkisia suomalaisia patenttihakemuksia: - Offentliga finska patentansökningar:

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

FI _____

CH _____

DE H 1568834 , 2807799

DK _____

FR _____

GB P 879792

NO _____

SE K 342812

US P 3288806

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

EP

WO

Muita julkaisuja: - Andra publikationer:

12.4.55

J. - Helly

Allekirjoitus